

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Rosai-Dorfman-Destombesova choroba – histiocytární onemocnění se zánětlivými projevy

Olanzapin v onkologické paliativní péči

Imunoterapie nádorových onemocnění

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





TECENTRIQ[®]

atezolizumab

PRODLUŽTE SVÝM PACIENTŮM ŽIVOT²

Prodlužuje celkové přežití na **19,2 měsíců²**

**1. LINIE POKROČILÉHO NEBO
NERESEKOVATELNÉHO
HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU¹**

**ÚHRADA
od 1. 7. 2022³**



Zkrácená informace o přípravku TECENTRIQ 840 mg a 1200 mg koncentrát pro infuzní roztok. Účinná látka: atezolizumabum. **Indikace:** *Urotelální karcinom:* Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím urotelálním karcinomem (UK) po předchozí chemoterapii obsahující platinu, nebo u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou a jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 5\%$. *Časně stadium nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC):* Přípravek Tecentriq v monoterapii je indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s NSCLC s vysokým rizikem recurence onemocnění, kteří mají nádory s expresí PD-L1 na $\geq 50\%$ nádorových buněk (TC) po úplné resekci a chemoterapii na bázi platiny a kteří nemají NSCLC s aktivními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK. *Metastazující NSCLC:* 1) Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Pacientům s NSCLC s aktivními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK má být také podávána cílená léčba před podáním atezolizumabu. 2) Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC. U pacientů s aktivními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK je přípravek Tecentriq v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez aktivních mutací EGFR nebo bez přestavby ALK. 4) Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), kteří mají nádory s expresí PD-L1 na $\geq 50\%$ TC nebo $\geq 10\%$ na tumor infiltrující imunitních buňkách (IC) a kteří nemají NSCLC s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK. *Malobuněčný karcinom plic:* Přípravek Tecentriq je v kombinaci s karboplatinou a etoposidem indikován k první linii léčby dospělých pacientů s extenzivním stádiem malobuněčného karcinomu plic. *Triplo negativní karcinom prsu:* Přípravek Tecentriq je v kombinaci s nab-paklitaxelem indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím triple negativním karcinomem prsu (TNBC), jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 1\%$ a kteří nebyli léčeni chemoterapií pro metastazující onemocnění. *Hepatozellulární karcinom:* Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC), kteří dosud neuzivali systémovou léčbu. **Dávkování:** doporučená dávka přípravku Tecentriq je buď 840 mg podávána intravenózně každé dva týdny, nebo 1 200 mg podávána intravenózně každé tři týdny nebo 1 680 mg podávána intravenózně každé čtyři týdny (blíže viz příslušný Souhrn údajů o přípravku - SPC). Při podávání přípravku Tecentriq v kombinované terapii viz také úplné informace pro předepisování kombinované terapie. **Způsob podání:** Přípravek Tecentriq je pro intravenózní podání. Infuze nesmí být podávána jako intravenózní injekce nebo bolus. Úvodní dávka musí být podávána po dobu 60 minut. Pokud je první infuze dobře snášena, mohou být následující infuze podávány po dobu 30 minut. Doporučuje se, aby pacienti s neresekovatelným, pokročilým nebo metastazujícím karcinomem byli léčeni přípravkem Tecentriq, dokud nedojde ke ztrátě klinického přínosu, k progresi onemocnění nebo k neznárodnutelné toxicitě (blíže viz příslušný Souhrn údajů o přípravku - SPC). **U pacientů v časném stadiu NSCLC je doporučena léčba po dobu 1 roku do recurence onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Snižování dávky atezolizumabu se nedoporučuje. Doporučení pro úpravu dávkování u konkrétních nežádoucích účinků naleznete v SPC. Pacienti léčení přípravkem Tecentriq v monoterapii v první linii UK, * v časném stadiu NSCLC a v první linii metastazujícího NSCLC a pacienti léčení přípravkem Tecentriq v kombinované terapii s dříve neléčeným TNBC mají být k léčbě vybráni na základě potvrzené exprese PD-L1 validovaným testem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na atezolizumab nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** Z důvodu snadnější zpětné zjistitelnosti biologických léčivých přípravků má být obchodní název a číslo šarže podávaného přípravku zřetelně zaznamenaný v pacientově dokumentaci. **Byly pozorovány imunitně podmíněné nežádoucí účinky postihující více než jeden tělesný systém.** Většina imunitně podmíněných nežádoucích účinků vyskytujících se v průběhu léčby atezolizumabem byla reverzibilních při přerušení podávání atezolizumabu a zahájení léčby kortikosteroidy a/nebo podpůrné péče. Při podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky musí být provedeno důkladné posouzení za účelem potvrzení etiologie a vyloučení jiných příčin. Podle závažnosti nežádoucího účinku je třeba ukončit podávání atezolizumabu a zahájit léčbu kortikosteroidy. Podrobné informace týkající se jednotlivých imunitně podmíněných nežádoucích reakcí a doporučení v SPC. Všichni lékaři, kteří předepisují přípravek Tecentriq, musí dobře znát Pokyny a informace pro lékaře týkající se léčby. Předepisující lékař musí s pacientem probrat rizika léčby přípravkem Tecentriq. Pacient dostane kartu pacienta a bude poučen, aby ji nosil stále u sebe. **Opatření specifická dle onemocnění: Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem u hepatocelulárního karcinomu:** Pacienti léčení bevacizumabem mají zvýšené riziko krvácení a u pacientů s hepatocelulárním karcinomem (HCC) léčených atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem byly hlášeny případy těžkého gastrointestinálního krvácení včetně fatálních příhod. U pacientů s HCC je před zahájením léčby kombinací atezolizumabu s bevacizumabem třeba provést screening jicových varixů a jejich následnou léčbu dle klinické praxe. Při léčbě atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem se může rozvinout diabetes mellitus. Je třeba, aby lékaři před léčbou atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem a pravidelně během této léčby monitorovali glykémii podle klinické indikace. **Použití atezolizumabu v kombinaci s nab-paklitaxelem u metastazujícího triple negativního karcinomu prsu:** Neutropenie a periferní neuropatie vyskytující se v průběhu léčby atezolizumabem a nab-paklitaxelem mohou být reverzibilní při přerušení podávání nab-paklitaxelu. **Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou u metastazujícího neskvamózního NSCLC:** Pacienti, u kterých zobrazovací metody prokázaly zřetelnou infiltraci nádorových buněk do velkých hrudních cév nebo zřetelnou kavitaci plicních ložisek, byli vyloučeni z pilotní klinické studie IMPower150 po zjištění několika případů fatálního krvácení do plic, které je známým rizikovým faktorem léčby bevacizumabem. **Klinicky významné interakce:** S atezolizumabem nebyly provedeny žádné formální studie farmakokinetické lékové interakce. Protože se atezolizumab z cirkulace odstraňuje katabolismem, neočekávají se žádné metabolické lékové interakce. Před zahájením léčby atezolizumabem je třeba se vyvarovat užívání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv. Systémové kortikosteroidy a imunosupresiva ale lze použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků po zahájení léčby atezolizumabem. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky ($> 10\%$) monoterapie byly únava, snížená chuť k jídlu, nauzea, vyrážka, horečka, kašel, průjem, dušnost, artralgie, astenie, bolest zad, zvracení, infekce močových cest a bolest hlavy. Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) atezolizumabu v kombinaci s jinými léčivými přípravky byly u pacientů s různým typem nádorů anémie, neutropenie, nauzea, únava, alopecie, vyrážka, průjem, trombocytopenie, zácpa, snížená chuť k jídlu a periferní neuropatie. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které se vyskytly u $< 10\%$ pacientů, zahrnovaly hypotyreózu. U $< 5\%$ pacientů se vyskytly: pneumonitida, kolitida, hepatitida, diabetes mellitus (u pacientů s HCC, kteří dostávali atezolizumab v kombinaci s bevacizumabem) a hypertyreóza. U $< 1\%$ pacientů se vyskytly: insuficience nadledvin, záneť hypofýzy, diabetes mellitus (při podání atezolizumabu v monoterapii), meningocefalitida, neuropatie, myastenický syndrom, pankreatitida, myokarditida, nefritida, myozitida a těžké kožní nežádoucí účinky. Vzhledem k mechanismu účinku atezolizumabu se mohou objevit další potenciální imunitně podmíněné nežádoucí účinky, včetně neinfekční cystitidy. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby atezolizumabem a 5 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. O použití atezolizumabu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Atezolizumab se nemá během těhotenství užívat, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu atezolizumabem. Není známo, jestli je atezolizumab vylučován do lidského mléka. Nelze vyloučit riziko pro novorozence/kojence. Je třeba učinit rozhodnutí, jestli ukončit kojení nebo ukončit podávání atezolizumabu s ohledem na prospěch léčby pro ženu. **Balení přípravku:** 1 injekční lahvička s uzavěrem a dle Child-Pughovy klasifikace, kteří dosud neuzivali systémovou léčbu a u kterých lokoregionální léčba nepředstavuje léčebnou možnost. Další podmínky uhrady viz www.sukl.cz. O úhradě v dalších indikacích zatím nebylo rozhodnuto. Léčivý přípravek TECENTRIQ 840MG/INF/CNC/SOL 1X14ML (kód SUKL: 0236563) není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Tecentriq, 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/>. * *Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.***

Reference: 1. SPC Tecentriq v aktuálním znění na www.sukl.cz. 2. Finn: Presentation ASCO GI 2021.

3. <https://www.sukl.cz/lecliva/souhrny-k-hz-2022> - hodnotící zpráva ze dne 27. 5. 2022.



Onkologická léčba 21. století a Kaplan-Meierovy křivky

Je fascinující sledovat, jak dynamicky se rozvíjejícím oborem medicíny se stala onkologie. Pravidelně píšeme články o pokroku ve výzkumu, o přelomových léčích a nových terapeutických postupech. Poslední čtvrtstoletí přineslo v možnostech onkologické léčby zcela nevídaný pokrok. Vyhradil jsem si chvíli, abych se podíval na to, zda a jak se propisuje pokrok v onkologii do jednoduchých populačních charakteristik a statistických parametrů.

Kdysi jsme se učili, že v tomto deseti-letí se očekává, že úmrtnost na nádorová onemocnění předběhne úmrtnost z kardiovaskulárních příčin, a stane se tak nejčastější příčinou úmrtí. Zatím se tak nestalo a nevypadá to, že by k této události v brzké době mělo dojít. Rychlý pokles křivky úmrtnosti na nemoci srdce ve Spojených státech, který začal již v 70. letech 20. století, se začátkem tisíciletí zpomaloval a v posledních letech má křivka opět mírně vzestupný trend [1]. Ano, principy léčby infarktu myokardu a dalších kardiovaskulárních onemocnění doznaly zásadních změn. Za všechny mohou jmenovat moderní léčbu hypertenze, revaskularizační léčbu myokardu či masivní využití statinů pro snížení hladiny cholesterolu. Zatím se však nepodařilo najít efektivní léčbu srdečního selhání (např. regenerací kardiomyocytů pomocí kmenových buněk). Naopak křivka úmrtnosti na nádory ve Spojených státech má setrvale klesající trend (data Centers of Disease Control and Prevention). Nejčastější příčinou úmrtí v roce 2020 byl karcinom plic (23 %), kolorektální karcinom (9 %), následován byl karcinomem pankreatu (8 %), karcinomem prsu (7 %) a prostaty (5 %) a karcinomem jater a žlučových cest (5 %). Za těmito daty stojí vysoká incidence u první, druhé, čtvrté a páté jmenované diagnózy. U třetí a šesté diagnózy je to bohužel stále nedostatek účinných nástrojů pro efektivní léčbu. Mortalita je tedy pochopitelně ovlivněna inci-

dencí nádorových onemocnění. Ta roste s věkem a se stárnoucí populací v rozvinutých zemích s rostoucím průměrným dožitím logicky přibývá i nádorových onemocnění. Vliv mají také nové senzitivnější diagnostické metody a screeningové programy, které odhalí případy, jež by dříve nebyly diagnostikovány. A konečně jsou to specifické příčiny působící v obou směrech: pandemie obezity zvyšuje incidenci řady nádorů, vyšetření PSA odhalí více nádorů prostaty; naopak snížení výskytu infekcí *H. pylori* vede ke snížení počtu nádorů žaludku, použití vakcíny proti HPV sníží výskyt karcinomu děložního čípku.

Jako onkologové jsme zvyklí dívat se na Kaplan-Meierovy křivky přežití. Z jejich průběhu můžeme vyčíst celou řadu důležitých informací. Asi nejčastěji analyzované parametry a cílová kritéria většiny klinických studií jsou přežití bez progresu (progression free survival – PFS) a celkové přežití (overall survival – OS). Ačkoliv PFS je parametrem relativně specifickým ke studovanému typu léčby, OS je nespecifický, ale v obecné rovině velmi dobře srovnatelný parametr. Nejčastěji sledovaným obdobím je 5leté přežití, ačkoliv použití jednoho čísla je oproti komplexní Kaplan-Meierově křivce velmi zjednodušující. Je to jednoduchý parametr, můžeme z něj však vyčíst vliv pokroku v léčbě konkrétní diagnózy? Podle dat srovnávacích 5leté OS ve Spojených státech z 20 sledovaných typů nádorů došlo k největší relativní změně mezi lety 1970 a 2013 u diagnóz karcinomu prostaty (+30,8 %), leukemií (+26,4 %), mnohočetného myelomu (+25 %) a non-hodgkinských lymfomů (+24,5 %) a karcinomu ledviny (+24 %). Srovnávací studie však nekorelovala 5leté OS s poklesem mortality, ale naopak s nárůstem incidence [2]. Zatímco u nejčastějšího nádoru u mužů lze předpokládat vliv klasických metod chirurgie, radioterapie a hormonální terapie, rovněž u karcinomu ledviny souvislost

se zlepšením diagnostických a chirurgických metod, dalšími třemi jsou hematologické malignity, což není náhodou. Tyto nádory lze považovat za primárně diseminované, na druhou stranu nádorové buňky jsou u nich částečně nebo úplně izolované, a tedy dobře biologicky přístupné novým léčebným modalitám. Jistě se zde propadlo využití transplantací kostní dřeně, ale také zcela nových skupin léků. V důsledku skutečnosti, že u řady onemocnění dochází k rozvoji subklinických metastáz v časně fázi nemoci, ovšem klinicky je nedokážeme efektivně detekovat, dochází k prodloužení 5letého přežití, ale zároveň ke zvýšení počtu pozdních relapsů onemocnění vzhledem k tomu, že máme stále účinnější modalitě léčby [3]. To však není případ imunoterapie, o tom ale až za chvíli.

Posledních 25 let přineslo v onkologické léčbě skutečně převratné novinky. Jako klinický a experimentální onkolog budu hovořit o vývoji nových léků, nikoliv o chirurgických metodách a možnostech radioterapie, které také doznaly zcela zásadních změn. Od objevu chemoterapie (nitrogen mustard) jako základní modalitě léčby nádorů uplynulo již mnoho let. Hodně času ale také uplynulo od první cílené léčby, kterou byl tamoxifen v léčbě karcinomu prsu a který nyní řadíme do kolony hormonální léčby [4]. Jaké milníky následovaly tyto objevy v posledním čtvrtstoletí?

Obecně bychom asi mohli hovořit o průlomu v cílené léčbě. Je to léčba, která je na rozdíl od chemoterapie specifická a je namířena proti konkrétnímu cíli. Těmi prvními byly monoklonální protilátky, které jsme do té doby znali z diagnostiky. Od jejich objevu G. Köhlerem a C. Milsteinem v roce 1975 uplynula dlouhá doba, přesto trvalo dalších 23 let, než se monoklonální protilátky dostaly do terapeutického použití. Pouze protilátky zamířené na dobře zvolené cíle mohou být úspěšné. Takovou protilát-

kou byl nepochybně rituximab, anti-CD20 protilátka, neboť úbytek fyziologických B lymfocytů se ukázal jako velmi dobře snášený. Naopak alemtuzumab, anti-CD52 protilátka, se ukázal jako toxický, neboť snižoval počty T lymfocytů a vedl k závažným oportunním infekcím (zejména cytomegaloviru), proto se z onkologických indikací léčby prakticky vytratil. Modifikace protilátek o další účinnou substanci reprezentuje ibritumomab tiuxetan, konjugát protilátky s radioizotopem ^{90}Y -anti-CD20, a brentuximab vedotin, anti-CD30 konjugát s chemoterapeutikem, který se uplatňuje u Hodgkinova lymfomu. Dalším pokrokem jsou bispecifické protilátky, které zpravidla mají za úkol přiblížit nádorový cíl k imunokompetentní buňce.

Průlom v cílené léčbě znamenal také objev molekuly STI-571 a její schválení jako léku v roce 2001. Tato malá molekula patří do dnes už rozsáhlé skupiny tyrosinkinázových inhibitorů a záhy změnila osud nemocných s chronickou myeloidní leukémií. Další typy tyrosinkináz se uplatnily v léčbě renálního karcinomu a postupně i v léčbě řady dalších onkologických diagnóz. Do skupiny malých molekul typu tyrosin a serin/threonin kinázových inhibitorů se dnes řadí mnoho jiných molekul proti odlišným cílům. Jako příklad lze zmínit ALK inhibitory, BRAF a MEK inhibitory, mTOR inhibitory, TRK inhibitory a další.

Samostatnou kapitolu představuje celulórní terapie. Léčbu pomocí hematopoetických pluripotentních kmenových buněk představuje transplantace kostní dřeně, resp. periferních hematopoetických kmenových buněk. Ve své autologní či alogenní podobě představuje modalitu léčby zejména pro akutní leukémie, lymfomy a mnohočetný myelom. Novou modalitou využívající principu genové terapie jsou CAR-T cells (chimeric antigen receptor T cells). Do T lymfocytů je vnesen gen rozlišující nejčastěji molekulu CD19. Vazba na cílovou strukturu nádorových buněk B linie dostane do kontaktu cílovou nádorovou buňku

a imunokompetentní T lymfocyt, čímž je zahájena destrukce cíle. Jde o unikátní a efektivní léčbu, která je v současnosti limitována cílovou molekulou, a tedy omezena na akutní lymfoblastickou leukémii, non-hodgkinské lymfomy B linie, mnohočetný myelom a chronickou lymfocytární leukémii.

Nádorové vakcíny nejčastěji využívají principu prezentace nádorového antigenu dendritickou buňkou a lze je připravit kultivací *in vitro* z monocytů periferní krve. Tento koncept zcela změnil nástup imunoterapie, tedy použití monoklonálních protilátek, ale tentokrát proti cílům CTLA-4 a PD-1. Imunoterapie upřela pozornost k rozvoji imunotolerance nádorových onemocnění, která je přirozenou součástí vývoje nádorového onemocnění. Použití imunoterapie zcela zásadně změnilo prognózu nemocných s melanomem a dostává rámcem použití v mnoha dalších diagnostických skupinách. Spektrum dalších nových modalit doplňují inhibitory proteasomu, PARP inhibitory, PI3K inhibitory, CDK4-6 inhibitory. Tento výčet však není a nemůže být zdaleka kompletní.

Novou výzvu představuje cena moderní léčby. Za poslední roky jsme si již zvykli na ceny protinádorové léčby v řádu jednotek milionů korun. Náklady na léčbu CAR-T cells tato očekávání ještě přesáhly. Příkladem extrémního nárůstu nákladů může být i nová bispecifická protilátka tebentafusp-tebn pro léčbu uveálního melanomu, jejíž kalkulovaná cena na 1 týden léčby je 440 000 Kč, roční léčba tedy představuje náklady ve výši asi 23 000 000 Kč (1 mil. USD). Je otázkou, jak si s těmito náklady poradí plátcí zdravotní péče.

Nyní se na chvíli vraťme ke Kaplan-Meierovým křivkám. Abychom skutečně odhalili dopady moderní léčby, je nezbytné podívat se na stadia onemocnění, pro něž především je tato léčba určena, což jsou převážně stadia IV, metastatická. Podívejme se na příklad melanomu léčného checkpoint inhibitory. Pacienti léčení kombinací ipilimumab + nivolumab

dosáhli 5letého OS 52 % (PFS pak 36 %), což jsou dosud nevidané hodnoty, ačkoli křivky pacientů léčených dříve chemoterapií se blížily nule [5]. Co je však na těchto křivkách možná ještě důležitější, je skutečnost, že v případě PFS křivka v čase „levels off“ (směrnice její tečny se limitně blíží nule). Je tedy velmi pravděpodobné, že skutečné trvání léčebné odpovědi bude mnohem delší, a v tom je imunoterapie ve svém užším slova smyslu zatím jedinečná.

Možnosti výzkumu vždy předbíhají možnosti diagnostiky a ty opět předbíhají možnosti terapeutické. I v 21. století máme bohužel stále dost typů nádorů, u nichž jsou naše terapeutické možnosti limitované.

U nádorů, u nichž nemáme dostatečné spektrum možností léčby, nám nezbyvá než snažit se je diagnostikovat v časných fázích onemocnění, kdy je účinná konvenční léčba. Nové léky nám také mohou umožnit dosažení konverze, tedy radikální operability onemocnění, které bylo původně inoperabilní. Počet těchto případů naštěstí postupně narůstá. Nezbyvá než si do budoucna přát stále širší spektrum možností cílené léčby, a to i u nádorů, u nichž jsou dnes tyto možnosti omezené, a stále více takových Kaplan-Meierových křivek, jako je tomu v případě imunoterapie.

Literatura

1. Mensah GA, Wei GS, Sorlie PD et al. Decline in cardiovascular mortality possible causes and implications. *Circ Res* 2017; 120(2): 366–380. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309115.
2. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Are increasing 5-year survival rates evidence of success against cancer? *JAMA* 2000; 283(22): 2975–2978. doi: 10.1001/jama.283.22.2975.
3. Klein CA. Cancer progression and the invisible phase of metastatic colonization. *Nat Rev Cancer* 2020; 20(11): 681–694. doi: 10.1038/s41568-020-00300-6.
4. Jordan VC. Tamoxifen as the first targeted long-term adjuvant therapy for breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21(3): R235–R246. doi: 10.1530/ERC-14-0092.
5. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2019; 381(16): 1535–1546. doi: 10.1056/NEJMoa1910836.

prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.

BRAFTOVI v kombinaci s přípravkem MEKTOVI je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým melanomem s mutací BRAF V600.^{1,2}

THE POWER TO GO BEYOND

FÁZE III.

BRAFTOVI+MEKTOVI vs Vemurafenib
mPFS 14,9 měs. vs 7,3 měs. (HR=0,54 [95% CI=0,41-0,71], p<0,001),
mOS 33,6 měs. vs 16,9 měs. (HR=0,61 [95% CI=0,47-0,79], p<0,0001)
s příznivým bezpečnostním profilem¹⁻⁴

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

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

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

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

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU MEKTOVI 15 mg potahované tablety

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

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

Reference:

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

Obsah | Contents

Editorial

- Onkologická léčba 21. století a Kaplan-Meierovy křivky** 255
Klabusay M.

PŘEHLEDY | REVIEWS

- Rosai-Dorfman-Destombesova choroba – histiocytární onemocnění se zánětlivými projevy** 262
Rosai-Dorfman-Destombes disease – histiocytic disorder with inflammatory manifestation
Adam Z., Adamová Z., Pour L., Řehák Z., Koukalová R., Král Z.

- Pacienti s karcinomy prezentujícími genovou fúzi neuregulinu 1 (NRG1) jsou kandidáty na teranostický přístup k výběru cílené léčby** 271
Patients with neuregulin 1 (NRG1) rearranged cancer are suitable for the theranostic approach and targeted therapy
Ondič O., Ptáková N., Janovský V., Vančurová J., Hósová M., Michal M., Pešek M.

- Olanzapin v onkologické paliativní péči** 276
Olanzapine in oncology palliative care
Šoukalová Z.

- Imunoterapia nádorových onemocnění** 284
Immunotherapy for cancer treatment
Donátová K., Nováková E., Šuplíková M.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

- Jak únava ovlivňuje návrat do práce u pacientek s karcinomem prsu** 290
How fatigue affects return to work in breast cancer patients
Černíková K. A., Klůzová Kráčmarová L., Pešoutová M., Tavel P.

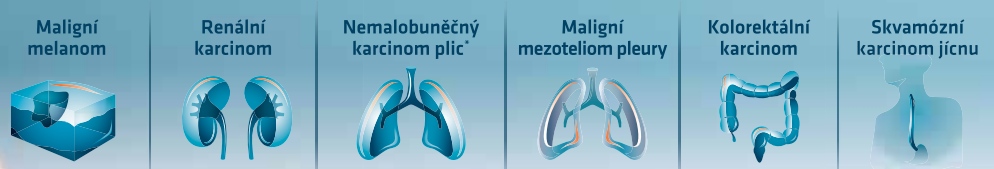
- Regulatory network of competitively interacting RNAs and effectiveness of rectal tumors radiotherapy** 297
Regulační síť kompetitivně interagujících RNA a účinnost radioterapie u nádorů rekta
Kutilin D. S., Gusareva M. A., Kosheleva N. G., Kit O. I.

- Concurrent weekly cisplatin and simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck** 307
Současné podávání cisplatinu jednou týdně a radioterapie s modulovanou intenzitou svazku s využitím simultánního integrovaného boostu při léčbě pokročilého skvamocelulárního karcinomu hlavy a krku
Dubinský P., Jeremic B., Švajdová M., Barilíková G., Matula P., Nadzonová D., Vojtek V.



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
*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 resekci. **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 autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) a léčbě brentuximab vedotinem. **Skvamózní karcinom hlavy a krku (SCCHN):** monoterapie rekurentního nebo metastazujícího SCCHN progresujícího při nebo po léčbě platinovými deriváty u dospělých. **Kolorektální karcinom s fenotypem dMMR/MSI-H (dMMR/MSI-H CRC):** v kombinaci s ipilimumabem terapie dMMR/MSI-H CRC po kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu u dospělých. **Uroteliální karcinom (UC):** monoterapie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího UC u dospělých po selhání léčby platinovými deriváty. **Adjuvantní léčba uroteliálního karcinomu:** monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s uroteliálním karcinomem postihujícím svalovinu (MIUC) s expresí PD-L1 na nádorových buňkách $\geq 1\%$. **Skvamózní karcinom jícnu (ESCC):** monoterapie neresekovatelného pokročilého, rekurentního nebo metastazujícího ESCC s expresí PD-L1 na nádorových buňkách $\geq 1\%$. **Adjuvantní léčba karcinomu jícnu nebo gastroezofageální junctury (EC nebo GEJ):** monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s EC nebo GEJ po předchozí neodjuvantní chemoradioterapii. **Adenokarcinom žaludku, gastroezofageální junctury (GEJ) nebo jícnu:** v kombinaci s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platiny v první linii u dospělých s HER2-negativním pokročilým nebo metastazujícím adenokarcinomem žaludku. **GEJ** nebo **jícnu:** v kombinaci s ipilimumabem a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny každé 3 týdny u dospělých s HER2-negativním pokročilým nebo metastazujícím adenokarcinomem žaludku. **GEJ** nebo **jícnu:** v kombinaci s ipilimumabem a 2 cykly chemoterapie na bázi fluoropyrimidinu a platiny v první linii u dospělých s HER2-negativním pokročilým nebo metastazujícím adenokarcinomem žaludku. **GEJ** nebo **jícnu:** v kombinaci s ipilimumabem a 2 cykly chemoterapie na bázi fluoropyrimidinu a platiny v první linii u dospělých s HER2-negativním pokročilým nebo metastazujícím adenokarcinomem žaludku. **GEJ** nebo **jícnu:** v kombinaci s ipilimumabem a 2 cykly chemoterapie na bázi fluoropyrimidinu a platiny v první linii u dospělých s HER2-negativním pokročilým nebo metastazujícím adenokarcinomem žaludku. **Dávkování a způsob podání*:** **Melanom:** 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 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 každé (60 min) 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **MPM:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů. **RCC:** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 3 týdnů u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg každé (60 min) 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **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) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 3 týdnů s chemoterapií na bázi platiny 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 kabozantinibem pokračuje do progresu nebo nepříjemné 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 vychozím ECOG ≥ 2 , s aktivními mozgovými metastázami, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním onemocněním a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka, která není metabolizována cytochromem P450 (CYP) ani jinými enzymy metabolizujícími léčivou látku. 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 fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky*:** Velmi časté: infekce horních cest dýchacích, snížená chuť/jídlo, bolest hlavy, periferní neuropatie, dyspnoe, kašel, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa, vyrážka, svědění, únava, horečka, otok, lymfopenie, hyperglykemie, anemie, hyponatremie, hypoalbuminemie, zvýšená AST, ALT, alkalické fosfatasy, lipazy, amylázy, kreatininu, hyperkalcemie, hypokalémie, leukopenie, hypomagnesemie, neutropenie trombocytopenie, hypokalémie, hypoglykemie, hyperkalcemie; u kombinace s ipilimumabem, příp. chemoterapií dále i pneumonie, hypotyreóza, hypertyreóza, závrť, hypertenze, kolitida, suchá kůže, artralgie, muskuloskeletální bolest, zvýšený celkový bilirubin a zvýšené transaminázy; u kombinace s kabozantinibem dále i dyspeusie, dysfonie, stomatitida, dyspepsie, syndrom palmoplantární erythrodermie, svalové spazmy, proteinurie, hypofosfatemie, hypermagnesemie, hypernatremie a snížená žílná hmotnost. Další podrobnosti k NÚ, zvláště imunitně podmíněným, viz SPC. **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchování:** 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 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, skvamózní karcinom jícnu, od 1. 8. 2022 maligní mezoteliom pleury a kolorektální karcinom v kombinaci s ipilimumabem od 1. 9. 2022 karcinom jícnu nebo GEJ v adjuvanci.

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. Celý indukční režim (4 dávky) je třeba dodržet dle tolerance, bez ohledu na vzhled nových lézí nebo růst existujících lézí. Kombinace s nivolumabem: 1 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 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále 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. **RCC:** 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 již pacient snáší, 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, krvavost stolice, zvýšení jaterních testů, výrazku a endokrinními považovat za závažné i 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 léčivou látku. 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 antikoagulancií zvyšuje riziko GIT krvácení; pacienti se současnou léčbou antikoagulancií musí být pečlivě monitorováni. **Těhotenství a kojení:** Ipilimumab se nedoporučuje podávat během těhotenství a fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci. Není známo, zda se ipilimumab vylučuje do lidského mléka. **Nežádoucí účinky*:** Velmi časté: snížená chuť/jídlo, průjem, zvracení, nauzea, vyrážka, pruritus, únava, reakce v místě injekce, pyrexie, v kombinaci s nivolumabem, příp. chemoterapií dále i infekce horních cest dýchacích, pneumonie, hypotyreóza, hypertyreóza, bolest hlavy, závrť, hypertenze, dyspnoe, kašel, kolitida, bolest břicha, zácpa, suchá kůže, artralgie, muskuloskeletální bolest, otok, horečka, zvýšená AST, ALT, celkového bilirubinu, alkalické fosfatasy, lipazy, amylázy, kreatininu, dále hyperglykemie, hypoglykemie, lymfopenie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, anemie, hypokalémie, hyperkalcemie, hypomagnesemie, hyponatremie, hyperkalcemie. **Další nežádoucí účinky – viz SPC.** **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchování:** 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 těchto indikacích: pokročilý maligní melanom v monoterapii i kombinaci s nivolumabem, pokročilý renální karcinom v kombinaci s nivolumabem a chemoterapií a od 1. 8. 2022 maligní mezoteliom pleury v kombinaci s nivolumabem a kolorektální karcinom v kombinaci s nivolumabem.

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.bms.com/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

Pozvolný vzestup bilirubinu v průběhu léčby mnohočetného myelomu lenalidomidem, bortezomibem a dexametazonem (demaskování dříve nediagnostikovaného Gilbertova syndromu) a vymizení nekrobiotického xantogranulomu po dosažení kompletní remise myelomu 315

Slow increase of bilirubin concentration during administration of lenalidomide, bortezomib and dexamethasone for multiple myeloma (unmasking previously undiagnosed Gilbert syndrome) and disappearance of necrobiotic xanthogranuloma after complete remission of multiple myeloma

Adam Z., Řehák Z., Adamová Z., Pour L., Dvořáková K., Pačková B., Koukalová R., Krejčí M.*, Krejčí M.**, Štork M., Sandecká V., Boichuk I., Král Z.
*Krejčí Martin, **Krejčí Marta

Microwave ablation of a solitary colorectal liver metastasis complicated by stomach perforation and gastrocutaneous fistula – a case report 323

Mikrovlnná ablace solitární jaterní metastázy kolorektálního karcinomu komplikované perforací žaludku a gastrokutánní píštělí – kazuistika

Symeonidis S., Giankoulof C., Christidis P., Anestiadou E., Loutzidou L., Bitsianis S., Ioannidis O., Tsalis K., Angelopoulos S., Petsatodis E.

ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL: HIT PANCREATIC CANCER HEAD ON

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

ONIVYDE JE IRINOTEKAN V PEGYLOVANÉ LIPOSOMÁLNÍ FORMĚ URČENÝ PRO ÚČINNOU LÉČBU TOHOTO AGRESIVNÍHO ONEMOCNĚNÍ²⁻⁵

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

- Shodně napříč všemi cílovými ukazateli účinnosti: významné zlepšení přežití i významně vyšší četnost léčebných odpovědí⁶⁻⁸
- Zachování dobré kvality života^{6,9}
- Dobře popsán bezpečnostní profil^{1,6,7}

LÉČBA ONIVYDE + 5-FU/LV JE DOPORUČENA VŠEMI STĚŽEJŠÍMI GUIDELINES¹⁰⁻¹³

LITERATURA: 1. ONIVYDE pegylovaný liposomál SmPC, poslední datum revize textu 09/2021. 2. Lamb YN, Scott LJ. *Drugs*. 2017;77:785-792. 3. Drummond DC et al. *Cancer Res*. 2006;66:3271-3277. 4. Kalra AV et al. *Cancer Res*. 2014;74:7003-7013. 5. Carnevale J, Ko AH. *Future Oncol*. 2016;12:453-464. 6. Wang-Gillam A et al. *Lancet*. 2016;387:545-557. 7. Wang-Gillam A et al. *Eur J Cancer*. 2019;108:78-87. 8. Chen LT et al. *Eur J Cancer*. 2018;105:71-78. 9. Hubner RA et al. *Eur J Cancer*. 2019;106:24-33. 10. Duceux M et al. *Ann Oncol*. 2015;25(suppl 5):v56-v68. 11. eUpdate Cancer of the Pancreas Treatment Recommendations. Published June 20, 2019. ESMO Guidelines Committee. Available at: <https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Cancer-of-the-Pancreas/eUpdate-Treatment-Recommendations>. Last accessed June 2020. 12. Okusaka T et al. *Pancreas*. 2020;49(3):326-335. 13. NCCN Guidelines Version 1, 2020. Pancreatic Adenocarcinoma. Available at <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/pancreas/english/pancreatic.pdf>. Published November 26, 2019. Last accessed June 2020.



Zkrácená informace o přípravku Onivyde pegylovaný liposomál[®]:

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

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

je třeba pravidelně sledovat krevní obraz. u pacientů s poruchou funkce jater (bilirubin > 2násobek horní hranice normálního rozmezí [upper limit of normal, ULN]; transaminázy > 5násobek ULN) je třeba postupovat opatrně. **Porucha funkce ledvin:** nebylo stanoveno. **Pacienti s podváhou:** u pacientů s body mass indexem < 18,5 kg/m² je třeba postupovat opatrně. **Pomocné látky:** obsahuje 33,1mg sodíku v lahvičce, což odpovídá 1,65% doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2g sodíku. **INTERAKCE[®]:** Souběžné podávání s induktoři CYP3A4 může snížit a souběžné podávání s inhibitory CYP3A4 a inhibitory UGT1A1 (např. atazanavirem, gemfibrozilem, indinavirem, regorafenibem) může zvýšit systémovou expozici přípravku Onivyde pegylovaný liposomál. **FERTILITA[®]; TĚHOTENSTVÍ:** Nedoporučuje se. **KOJENÍ[®]:** kontraindikováno. **ANTIKONCEPCE[®]:** Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 1 měsíc po ukončení léčby u žen a 4 měsíce u mužů. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE[®]:** Dbát zvýšené pozornosti. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY[®]:** Velmi časté: neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, hypokalemie, hypomagnezémie, dehydratace, snížená chuť k jídlu, závrata, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, stomatitida, alopecie, pyrexie, periferní otok, zánět sliznice, únava, astenie, snížení hmotnosti. Časté: septický šok, seps, pneumonie, febrilní neutropenie, gastroenteritida, orální kandidóza, lymfopenie, hypoglykémie, hyponatremie, hypofosfatemie, insomnie, cholinergní syndrom, dysgeuzie, hypotenze plicní embolie, embolizace, hluboká žilní trombóza, dyspnoe, dysfonie, kolitida, hemoroidy, hypalbuminemie, akutní renální selhání, reakce spojená s infuzí, edém, zvýšený bilirubin, zvýšená ALT, zvýšená AST, zvýšení INR. Méně časté: biliární sepse, hypersenzitivita, trombóza, hypoxie, ezofagitida, proktitida, makulopapulární vyrážka, diskolorace nehtů. **PŘEDÁVKOVÁNÍ[®] DRŽITELNOSTI[®]:** Irinotecan (inhibitor topoisomerasy II) zapouzdřený v lipidové dvovrstvě vezikule nebo lipozomu. Irinotecan je derivátem kamptothecinu. Kamptothecin působí jako specifické inhibitory enzymu DNA topoisomerasy II. Irinotecan a jeho aktivní metabolit SN-38 vytvářejí reverzibilní vazbu s komplexem topoisomerasy I-DNA a indukují jednořetězcové léze DNA, které blokují replikační vidlici DNA a odpovídají za cytotoxicitu. Irinotecan se metabolizuje prostřednictvím karboxylesterázy na SN-38. SN-38 je z hlediska inhibice topoisomerasy I purifikované z nádorových buněčných linií člověka a hlodavců přibližně 1000krát silnější než irinotecan. **PODMÍNY UCHOVÁNÍ[®]:** Uchovávejte v chladničce (2-8 °C). Chraňte před mrazem a světlem. **BALENÍ[®]:** 1 injekční lahvička obsahující 10ml koncentráta. **Datum poslední revize textu:** 09/2021. **Registrační číslo:** EU/1/16/1130/001. **Držitel registračního rozhodnutí:** Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex France. 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 viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-poisteni>. Přípravek je k dispozici u lékárnách. **Další informace** lze získat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 22/16/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111.

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

Rosai-Dorfman-Destombesova choroba – histiocytární onemocnění se zánětlivými projevy

Rosai-Dorfman-Destombes disease – histiocytic disorder with inflammatory manifestation

Adam Z.¹, Adamová Z.², Pour L.¹, Řehák Z.³, Koukalová R.³, Král Z.¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Chirurgické oddělení, Vsetínská nemocnice a.s.

³ Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno

Souhrn

Východiska: Rosai-Dorfman-Destombesova choroba (Rosai-Dorfman-Destombes disease – RDD) je vzácné histiocytární onemocnění charakterizované akumulací aktivovaných histiocyty v ložisku choroby se zánětlivou reakcí. Ačkoliv imunofenotyp patologických buněk je znám, etiopatogeneze této nemoci není stále objasněna. Původně byla nemoc považována za reaktivní, v posledních letech byly identifikovány četné mutace provázející RDD: *NRAS*, *KRAS*, *MAP2K1* a *ARAF*, což zase svědčí pro klonální (maligní) etiologii této nemoci. RDD je heterogenní onemocnění s velmi odlišnými klinickými průběhy. Izolované nodální či kožní postižení má podstatně lepší prognózu než případy s extranodálním postižením, které jsou spojené se závažnou morbiditou i mortalitou. Nemoc se vyskytuje izolovaně anebo v asociaci s maligními či autoimunitními chorobami. Terapie je odvislá od lokalizace choroby. Při nevelkém rozsahu nemoci se používá monoterapie glukokortikoidy. V případech pokročilejšího onemocnění je nutná intenzivní léčba. Ve starších publikacích byly popsány léčebné odpovědi po antimetabolitech, vinka alkaloidech a prednisonu, v novějších pak po kladribinu, příp. thalidomidu, lenalidomidu či sirolimu, ale také rituximabu. V několika případech byl prokázán efekt kobimetinibu. **Cíl:** Text přináší přehled současných znalostí o tomto raritním onemocnění a uvádí dosavadní zkušenosti s léčbou RDD.

Klíčová slova

Rosai-Dorfman-Destombesova choroba – rituximab – kladribin – sirolimus – cyklosporin – lenalidomid – kobimetinib

Summary

Background: Rosai-Dorfman-Destombes disease (RDD) is a rare histiocytosis characterized by accumulation of activated histiocytes within affected tissues. Although the immunophenotype of this disease was described, the pathophysiology of this disease is still not sufficiently understood. Recent studies have found *NRAS*, *KRAS*, *MAP2K1*, and *ARAF* mutations in RDD lesions, raising the possibility of a clonal origin in some forms of RDD while in other cases reactive origin or association with other malignant and autoimmune disease is supposed. RDD is a widely heterogeneous entity with a range of clinical phenotypes occurring in some patients in association with autoimmune or malignant diseases. Its therapy should reflect the localization of the disease. Monotherapy with glucocorticoids is sufficient only in limited disease. In patients with advanced disease, combined nodal and extranodal forms of RDD need more intensive therapy. In older publications, antimetabolites, vinca alkaloids and prednisone were used; in recent publications, remissions after cladribine, rituximab, sirolimus, thalidomide, lenalidomide and cobimetinib were described. **Purpose:** This text summarizes current knowledge about this rare disease and reviews the therapeutic options.

Key words

Rosai-Dorfman-Destombes disease – rituximab – cladribine – sirolimus – cyclosporine – lenalidomid – cobimetinib

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

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

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

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



MUDr. Zuzana Adamová
Chirurgické oddělení
Vsetínská nemocnice a.s.
Nemocniční 955
Vsetín 755 01
e-mail: adamova@nemocnice-vs.cz

Obdrženo/Submitted: 17. 12. 2021

Přijato/Accepted: 6. 3. 2022

doi: 10.48095/ccko2022262

Úvod

Nomenklatura

Správný anglický název této vzácné choroby je kombinací tří jmen: „Rosai-Dorfman-Destombes disease“. Třetí jméno (Destombes) je často neprávem opomíjeno, možná pro délku názvu. V odborné literatuře lze najít také kratší označení nemoci „Rosai-Dorfman disease“ se zkratkou RDD. Do češtiny pak překládáme jako Rosaiova-Dorfmanova choroba. Lze však použít i další název Rosaiova-Dorfmanova-Destombesova (příp. Rosai-Dorfman-Destombesova) choroba. V dalším textu budeme používat tedy zkratku RDD. V české literatuře je této nemoci věnováno dle databáze Medvik 20 publikací. Vít Caprt ve svém článku zdůrazňuje, aby klinici na tuto nemoc mysleli, a pokud je to dle klinických projevů možné, provedli odběr na histologii a patologa na tuto možnost upozornili [1]. Z pražského pracoviště v Motole vyšla morfologická práce věnovaná histopatologii této nemoci [2]. Dětské formy RDD popsal kolektiv profesora Štěrbý [3]. Kožní formu popsal Drlík et al [4] a Mazánek popsal projevy této nemoci v ORL oblasti [5]. To znamená, že tato nemoc byla u pacientů v ČR opakovaně diagnostikována a s jejím sporadickým výskytem je nutno počítat. Jedná se o vzácné onemocnění ze skupiny histiocytóz, u něhož stále není jasno, zda jde o klonální, či reaktivní onemocnění. Nakonec podobný vývoj názorů známe u ložiskové formy Castlemanovy nemoci.

Historie

První popis RDD byl zveřejněn v roce 1965 francouzským patologem jménem Pierre-Paul Louis Lucien Destombes, který popsal čtyři mladé pacienty s lymfadenopatií a sinusovou histiocytózou [6]. O 4 roky později patologové ze Standfordu Juan Rosai a Ronald Dorfman analyzovali 34 případů stejné choroby a použili pro ni termín „sinusová histiocytóza s masivní lymfadenopatií“ [7]. Ložiska nemoci byla tvořena histiocyty, které byly S100+, CD68+ a CD1a– a byla v nich patrná variabilní frekvence jevu jménem emperipoléza. Choroba byla původně považována na neagresivní onemocnění nejasné etiologie.

Juan Rosai spolu s Ronaldem Dorfmanem a Kathryn Foucarovou z University Albuquerque v New Mexiku založili první registr této nemoci, v němž shromažďovali nejen morfologické popisy, ale také klinické informace o průběhu RDD. Při počtu 423 pacientů se jedná o dosud největší analyzovaný soubor [8].

Za klasický projev byla původně [6,7] považována bilaterální krční lymfadenopatie. Na základě výše uvedeného souboru však vyšlo najevo, že ve 43 % případů byla přítomna i extranodální lokalizace, a ne všechny případy měly příznivý průběh [8]. Tato publikace jako první upozornila na velmi divergentní průběh RDD, od spontánně regredující formy až po progredující onemocnění vedoucí ke smrti nemocného.

Záhy byla popsána obtížně diagnostikovatelná intrakraniální lokalizace této nemoci [9].

Dnes je RDD považována za heterogenní jednotku, která může být tvořena solitárním anebo multifokálním onemocněním. Tato nemoc se v některých případech vyskytuje izolovaně, bez přítomnosti dalších chronických onemocnění, ale v jiných případech je asociovaná s hereditárními chorobami predisponujícími vznik RDD nebo se získanými chorobami autoimunitního nebo maligního charakteru.

Epidemiologie

RDD je vzácná nemoc a její prevalence v USA je odhadována na 5 : 1 000 000. Ročně je v USA nově diagnostikováno jen asi 100 nových případů [8]. Dle prvních názorů vyplývajících ze společné práce Foucarové, Rosaie a Dorfmana měla tato choroba typicky postihovat osoby mladšího věku. V jejich souboru byla diagnostikována u dětí a mladých dospělých; medián výskytu byl 20,6 roku, ale výjimečně byla diagnostikována i u pacientů starších. Počet registrovaných případů byl v roce 1990 celkem 423 [8]. V roce 2018 publikované doporučení pro léčbu této nemoci uvádí počet popsaných případů do jednoho tisíce. Tato nemoc tedy pořád zůstává velmi vzácnou chorobou, ale přesto byla opakovaně českými lékaři léčena a popsána [2–5].

Etiopatogeneze

Etiologie zůstává od popisu této nemoci zahalena tajemstvím. Je možná, že označení RDD je skupinovým označením pro několik forem této nemoci se společnými morfologickými rysy, ale s odlišným biologickým chováním i lokalizací a možná i odlišnou etiopatogenezí. Starší studie klonality prokazovaly, že ložiska RDD jsou tvořena polyklonálními reaktivními nenádorovými buňkami [10]. Četné studie popisovaly asociaci s virovými infekty, herpetickými viry, EB-virem, cytomegalovirem a HIV, ale etiopatogenetická vazba na virové infekce nebyla zatím prokázána. Novější analýzy se u pacientů s RDD zaměřily na průkaz mutací *NRAS*, *KRAS*, *MAP2K1* a *ARAF*. Molekulárněbiologický výzkum této nemoci prokázal přítomnost četných mutací, a to i u pacientů, u nichž nebyla prokázána další maligní choroba. Sumarizaci popsaných mutací u RDD lze nalézt v přehledové práci z roku 2020 [11] a v dalších publikacích [12–14]. O mutaci *BRAF* se soudilo, že je typická pro Langerhansovu histiocytózu a Erdheimovu-Chesterovu chorobu a že u RDD se nevyskytuje. Ale nic neplatí absolutně, v jednom případě byla popsána mutace *BRAF* také u RDD [15].

V případech asociace RDD s dalším maligním onemocněním se podařilo v několika studiích popsat mutaci společnou pro RDD a další přítomné, obvykle hematologické maligní onemocnění [16]. Práce prokazující mutace patologických histiocytů mluví ve prospěch klonální (maligní) etiologie nemoci. A tak otázka reaktivní či maligní etiologie je stále diskutována a umíme si představit, že v některých případech to bude klonální onemocnění a v jiných reaktivní.

Nemoci asociované s RDD

Vrozené genetické poruchy s predispozicí ke vzniku RDD

Mutace genu *SLC29A3* je podkladem několika geneticky definovaných hereditárních chorob. Jedna z nich je familiární histiocytóza, zvaná též „Faisalabad histiocytosis“, dále „H-syndrom“ a „pigmentová hypertrichotická dermatóza s diabetem dependentním na inzulín“. Všechny vrozené nemoci jsou řazeny k histiocytózám. A u všech těchto

nemocí byl prokázán výskyt RDD [17]. Taktéž u geneticky podmíněného autoimunitního lymfoproliferativního syndromu se může v průběhu let objevit RDD. Tento autoimunitní lymfoproliferativní syndrom souvisí s heterozygotní zárodečnou mutací *FAS* genu *TNFRSF*. Postižené osoby mají celoživotně vyšší pravděpodobnost vzniku lymfomu či autoimunit, ale i RDD [18–20].

RDD asociovaná se získanými autoimunitami

Autoimunitní choroby jsou u RDD přítomny asi v 10%. Byly popsány u pacientů s lupus erythematoses, idiopatickou juvenilní artritidou, autoimunitní hemolytickou anémií a s autoimunitním lymfoproliferativním onemocněním [21–23].

RDD asociovaná s neoplaziemi

Ložiska histologicky odpovídající RDD byla nalézána u pacientů s Hodgkinovými a neHodgkinskými lymfomy, přičemž RDD může předcházet, či následovat lymfom. Dále byla RDD pozorována u pacientů s myelodysplastickým syndromem, po transplantaci kostní dřeně a příp. provázela pacienty s maligními histiocytárními chorobami. Takže Rosai-Dorfman-Destombesova choroba může být asociovaná s neoplastickými dominantně krevními chorobami [24–28].

RDD asociovaná s „IgG4-related disease“

Publikovaná definice nemoci asociované s imunoglobulinem IgG4 (IgG4-related disease – IgG4-RD) zkomplikovala diagnostiku RDD. Při imunohistochemickém průkazu IgG4 pozitivních plazmocytů u pacientů s RDD se zjistilo, že u této choroby, zvláště u extranodálních ložisek, jsou poměrně často zastoupeny. Bylo to prokázáno v extranodálních formách RDD s postižením jater, plic, střev. V posledních desetiletích existuje v odborné morfologické literatuře hodně publikací, které popisují přítomnost IgG4 pozitivních plazmocytů v ložiscích RDD a kladou si otázku, zda je to průnik dvou chorob, anebo zda tyto nemoci mají společný základ. Tuto skutečnost záměrně ilustrujeme více citacemi, abychom doložili, že průkaz IgG4 pozitivních plazmocytů v ložisku RDD vůbec není výjimečným jevem [29–38]. Do-

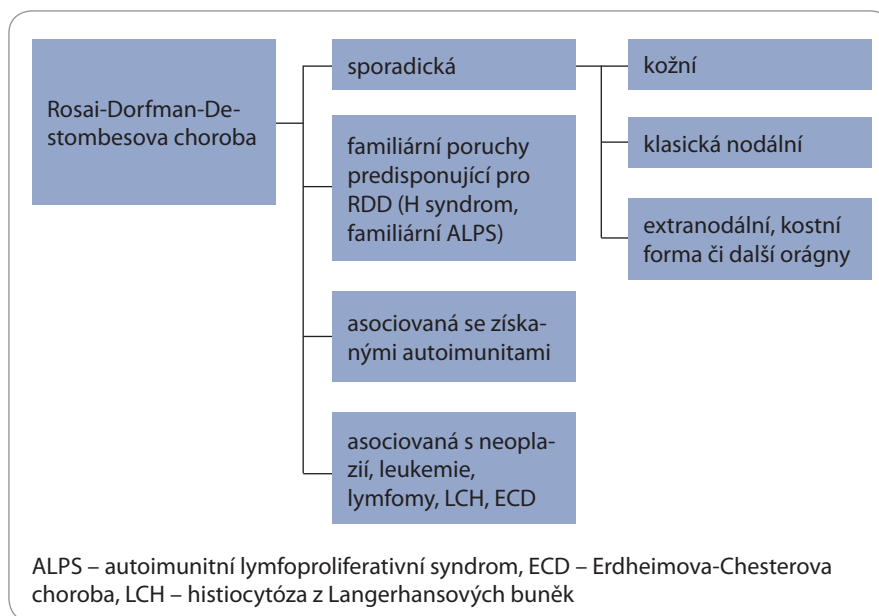


Schéma 1. Klasické asociace Rosai-Dorfman-Destombesovy choroby s dalšími nemocemi.

konce v jednom tumorózním ložisku při histologické analýze byly popsány jak struktury RDD, tak i IgG4 pozitivní plazmatické buňky a současně i znaky sarkoidózy [39]. Dle poslední klasifikace histiocytárních nemocí, kterou Jean-François Emile se spoluautory publikoval v roce 2016, nejsou zatím důkazy pro společnou etiologii těchto chorob. Nicméně autoři klasifikace histiocytárních chorob z roku 2016 doporučují u každého případu RDD provádět barvení na IgG4 pozitivní plazmatické buňky a stanovit poměr IgG4 pozitivních/IgG plazmocytů. Barvení na fibrózu je standardem, takže vlastně při každém potvrzení diagnózy RDD je třeba se vyjádřit k možnosti, že se jedná o IgG4-RD [40].

Klasické asociace – RDD s hereditárními nebo získanými chorobami typu autoimunit či malignit – signalizují vždy závažnější průběh. Jaký prognostický význam má přítomnost IgG4 pozitivních plazmocytů v ložisku této nemoci, zatím není jasné. Klasické asociace RDD s dalšími nemocemi znázorňuje schéma 1. Prognóza i léčba se odvíjejí od skutečnosti, zda je RDD sporadickým onemocněním, nebo zda je z familiárních poruch imunity nedefinovaných či definovaných, jako je autoimunitní lymfoproliferativní syndrom (ALPS), nebo zda je nemoc asociovaná s maligními chorobami, tj. (histiocytóza z Langerhanso-

vých buněk nebo Erdheimova-Chesterova choroba). Tato výchozí situace ovlivňuje další léčbu. Prognóza pacienta závisí dále na lokalizaci; izolovaná kožní či nodální forma má dobrou prognózu, zatímco extranodální forma již tak příznivou prognózu nemá.

Morfologie

Přítomnost pomalu progredující choroby s bioptickým vzorkem, který odpovídá nespecifickému zánětu (preparát obsahuje agregáty plazmocytů a lymfocytů s výraznou příměsí histiocytů), a některé z projevů RDD by měly vzbudit podezření na možnost RDD a další analýza by měla být předána do rukou odborníků se zkušeností s rozpoznáváním této nemoci. Pokud klinik na tuto nemoc pomyslí, měl by provést další vyšetření zaměřená na průkaz jiných maligních chorob či autoimunity.

Klasickými histologickými znaky této nemoci je sinusová expanze velkých histiocytů, s velkým hypochromatickým jádrem a prominentními nukleoly. Nodální forma RDD je často provázána přítomností četných plazmatických buněk s variabilním zastoupením IgG4/IgG v plazmocytech. Pro stanovení diagnózy pomáhá vždy průkaz jevu emperipoléza, což je termín pro průchod intaktních leukocytů přes cytoplazmu těchto buněk, aniž by došlo k jejich destrukci. Naproti

tomu je fagocytóza jev, kdy jedna buňka pohltí druhou, ale pohlčená buňka již z ní živá nevyjde, neboť je intracelulárně destrukována. Průkaz emperipolézy však není jednoznačným znakem této nemoci, protože může být přítomen u dalších histiocytárních onemocnění. Odborníci z Histiocytosis Working Group při Mayo Clinic definovali další znak tohoto onemocnění s označením OCT2, který spojuje RDD s monocytární linií [41]. Extranodální ložiska obsahují více fibrózy, méně RDD histiocytů a méně buněk s emperipolézou. Proto je vždy nutný histochemický průkaz patologických histiocytů. Velké RDD histiocyty mají svůj definovaný imunofenotyp, který je charakteristický přítomností cytoplazmatického a nukleárního proteinu S100 a fascinu, pozitivitou CD68 a variabilitou CD163 a pozitivitou CD14. Histiocytární buňky u RDD jsou CD1a-/CD207-, na rozdíl od Langerhansovy choroby, kde jsou tyto znaky pozitivní.

Diagnostika tohoto onemocnění je zkrátka velmi obtížná a patolog by měl od klinika slyšet podezření na tuto nemoc, zvláště při extranodální lokalizaci.

Klinické projevy

Nemoc postihuje jak uzliny, tak i parenchymové orgány. Nodální postižení může probíhat současně s postižením jiných orgánů, takže tuto situaci nazveme nodální a extranodální formou. Pokud se bude jednat o izolované postižení uzlin, použijeme termín izolovaná nodální forma. Rozdělení na izolované nodální formy, příp. na kombinovanou nodální a extranodální formu anebo na čistě extranodální formu RDD má prognostický význam. Nejlepší prognózu mají pacienti s izolovaným nodálním postižením a pak pacienti s izolovaným kožním postižením. Diagnostika extranodálních ložisek je vždy obtížnější než diagnostika nodálních ložisek a je vždy nutno udělat širší diferenciální diagnostiku dalších histiocytóz, které se v této lokalizaci taktéž manifestují, jako je histiocytóza z Langerhansových buněk a Erdheimova-Chesterova choroba [42]. V první velké analýze z roku 1990 mělo 43 % pacientů extranodální lokalizaci. Multisystémové postižení bylo diagnostikováno v 19 % všech pří-

padů a prognóza korelovala s rozsahem nemoci [8].

Nodální forma RDD

Většina pacientů s RDD přichází s bilaterální masivní nebolestivou krční lymfadenopatií, kterou mohou, ale nemusejí provázet B-symptomy (intermitentní horečky, noční pocení a úbytek hmotnosti). Mediastinální a axilární uzliny bývají infiltrovány méně často než uzliny krční a zcela neobvyklá je infiltrace retroperitoneálních uzlin, i když taktéž byla popsána [43]. Čím více nodálních skupin je postiženo, tím je prognóza závažnější, a naopak [42].

Kožní forma RDD

Kožní forma RDD tvoří asi 10 % případů extranodální formy RDD, ale izolovaná kožní forma je vzácná. Ložiska se obvykle v průběhu času pomalu zvětšují, nebolí a nesvědí. Makroskopicky tvoří plaky a papuly se zbarvením, které se pohybuje od typicky žluté do červeno-hnědé. RDD může postihnout kteroukoliv část kožního povrchu. Diferenciální diagnóza zahrnuje akné vulgaris, projevy varicella zoster, sarkoidózu, kožní lymfomy a kožní metastázy [44].

Neurologická forma (intrakraniální, spinální a oční RDD)

Postižení CNS je popisováno v < 5 % případů. Podstatně častější je intrakraniální lokalizace – 75 % všech těchto CNS případů, zatímco pouze 25 % případů tvoří spinální lokalizace.

Neurologická forma RDD byla k datu 2017 popsána ve > 300 případech a obvykle postihuje starší pacienty bez lymfadenopatie [45,46]. Pacienti přicházejí s bolestmi hlavy, paresteziemi, poruchou stability, motorickými a senzorickými abnormalitami a také s poruchami funkce hlavových nervů. Tyto potíže se obvykle vyvíjejí měsíce. Familiární případy jsou asociovány s poškozením sluchového nervu a hluchotou [47]. Nejčastějším projevem této nemoci na zobrazovacích vyšetřeních je solitární intrakraniální masa s homogenním enhancementem v oblasti tvrdé mozkové pleny (dury), která může dělat dojem meningeomu [48,49].

RDD může ale také způsobit difúzní pachymeningitidu. Pokud se objeví pa-

renchymové ložisko, tak to bývá často lokalizováno infratentoriálně v mozkovém kmeni a ve Varolově mostu, zatímco supratentoriální či intraventrikulární lokalizace ložisek a mnohočetná ložiska jsou vzácná, ale jsou také popsána [50,51]. Vyšetření mozkomíšního moku je obvykle nenápadné, někdy vykazuje lymfocytární pleocytózu, zvýšenou hodnotu bílkoviny, nižší glukózu a emperipolézu [49]. Manifestace v tvrdé pleni krční páteře či v dalších oblastech páteře jsou méně časté. V těchto případech se může nemoc projevit známkami myelopatie či míšní kompresí. Forma RDD postihující CSN může mít rychle progresivní průběh, a pokud se nepodaří chorobu operačně odstranit, tak může skončit i smrtí nemocného [15,52,53].

Oční manifestace tvoří asi 11 % případů RDD. Oční forma RDD vytváří patologické masy v měkkých částech orbity, očním víčku, slzných žlázách, spojivce a v rohovce. Může se také manifestovat jako uveitida anebo způsobí kompresi optického nervu [54].

RDD v oblasti hlavy a krku

Postižení nosních dutin a paranazálních sinů je popisováno v 11 % případů RDD a je častější u Asiatů. Tato lokalizace RDD způsobuje pocit ucpaného nosu, epistaxi, deformitu nosu a obličeje. RDD v dutině ústní tvoří noduly na měkkém a tvrdém patře a na gingivě, způsobuje otok sliznice dutiny ústní, příp. i zesílení jazyka. Lokalizace RDD v tonzilách způsobí jejich zbytnění. Vzácněji RDD postihuje příušní a podčelistní slinné žlázy, příp. larynx, farynx a tymus. Ale i ve štítné žláze může RDD vytvořit masivní infiltrát a tomu odpovídající příznaky [55,56], tedy vlastně podobné příznaky, jaké v oblasti hlavy a krku způsobuje nemoc IgG4-RD.

Intratorakální forma RDD

Intratorakální projevy jsou popsány jen u 2 % pacientů, obvykle ve formě lymfadenopatie. Choroba se zde však může projevit jako intersticiální plicní postižení, plicní nodularity, tracheobronchiální infiltráty, příp. pleurální výpotek. Podobně jako jiné choroby v oblasti hrudníku i tyto ohlašuje suchý dráždivý kašel, progresivní dušnost a respirační selhávání. Plicní forma může připomínat plicní kar-

cinom, intersticiální plicní záněty, sarkoidózu, granulomatózní polyangiitis, postižení plicní při revmatoidní artritidě, příp. TBC. Pouze odběr materiálu k morfoloickému vyšetření může pomoci s diferenciální diagnózou. Forma RDD, která postihuje plíce, mívá agresivní chování a mortalita zde dosahuje až 45 % [57,58]. Postižení srdce je velmi vzácné, jen 0,1–0,2 %, ale taktéž bylo popsáno [59].

Retroperitoneální a urologická forma RDD

Ledviny jsou postiženy ve 4 % RDD případů dle analýzy z roku 1990. RDD v ledvině může nabýt formy masivního ložiska či difúzní infiltrace. V této lokalizaci se RDD, podobně jako jiné nemoci ledvin, projevuje hematurií, bolestí v bedrech, pocitem plnosti, příp. nefrotickým syndromem způsobeným sekundární amyloidózou či trombózou renální žíly. Takže opět nespecifické příznaky, a tedy jediné morfologie pomůže v diferenciální diagnostice, protože podobné příznaky mohou mít i četné další nemoci ledvin. Prognóza pacientů při postižení ledvin je závažná, mortalita v těchto případech dosahuje až 40 % [8,60–65]. V jednom popsaném případě byla infiltrace ledviny RDD původcem nadprodukce kalcitriolu, který způsobil hyperkalcemii [66]. Zcela výjimečně může RDD tvořit nebolestivý tumor v oblasti varlete či nadvarlete [67] anebo infiltrát v nadledvině [68].

Postižení trávicího traktu RDD

Gastrointestinální trakt bývá postižen vzácně (< 1 % všech případů), obvykle ve formě lymfadenopatie či extranodální formy nemoci. Choroba byla identifikována v těchto oblastech: ileocecum, apendix a distální kolon. Příznaky odpovídají opět funkčnímu poškození této oblasti a jsou to: zácpa, bolesti břicha, hmatná abdominální masa, intestinální okluze. Někdy byla tato diagnóza RDD překvapením při histologickém vyšetření materiálu odebraného při apendektomii anebo při kolonoskopii. Pankreatická či hepatální lokalizace nemoci je sice také popisována, ale je extrémně vzácná [69–73].

Kostní manifestace

Postižení kostí je popsáno v 5–10 % případů RDD a je typicky asociováno s uz-

linovou formou. Choroba bývá lokalizována kdekoli v kosti a mívá osteolytický či smíšený lyticko-sklerotický charakter. Může mít přesah i do měkkých tkání, podobně jako se manifestuje histiocytóza z Langerhansových buněk. Bolesti kostí jsou časté a výjimečně může dojít až k patologické fraktuře. Opět je zde široká diferenciální diagnostika od fibrózní dysplazie, lymfomů, Ewingova sarkomu po mnohočetný myelom. Pokud jsou ale ložiska ve femuru a v tibií, mělo by to vzbudit podezření na Erdheimovu-Chesterovu chorobu. Prognóza kostního postižení je relativně příznivá [74,75].

Hematologické projevy RDD

Typickými hematologickými projevy je normochromní normocytární anemie (v 67 % případů), leukocytóza (v 60 % případů), typicky neutrofilní, trombocytopenie, eozinofilie, hypergamaglobulinemie a zvýšená hodnota sedimentace erytrocytů. Postižení kostní dřene je výjimečné, ale také bylo popsáno [76].

Rozložení postižení dle studie z Mayo Clinic (2021)

V letech 1994–2017 diagnostikovali na Mayo Clinic 64 pacientů s touto nemocí, medián věku byl 50 (2–79) let. Symptomy nemoci trvaly před zjištěním diagnózy 0 až 128 měsíců. Stanovení diagnózy si v průměru vyžádalo 2 (1–6) biopsií, než se podařilo nemoc morfoloicky pojmenovat. Nejčastější formou nemoci byla podkožní ložiska (40 %). Z 64 pacientů mělo jen 8 % klasickou formu postihující pouze uzliny; 92 % nemocných mělo extranodální postižení, z toho 67 % mělo pouze extranodální postižení. Nejčastěji postiženým orgánem byla kůže a pokožky (52 %), následovaná lymfatickými uzlinami (33 %). U tří pacientů zjistili překryv s Erdheimovou-Chesterovou chorobou a dva z nich měli mutaci *MAP2K1*. Nejčastěji použitá léčba 1. linie byla excize (38 %) a systémová léčba glukokortikoidy (27 %). Glukokortikoidy vedly k léčebné odpovědi u 56 % pacientů, ale u 15 (30 %) z nich choroba po ukončení podávání glukokortikoidů zrecidivovala. V 2. linii byl nejčastěji použit kladribin (n = 6) s 67 % léčebných odpovědí [79]. Rozložení projevů nemoci v souboru z Mayo Clinic ilustruje graf 1.

Základní vyšetření

Zjištění rozsahu choroby je vždy základem pro plánování léčby. V případě RDD je však vyšetření cíleno ještě na dvě další otázky: je přítomná další malignita, je přítomná nějaká virová infekce či autoimunita, s níž by nemoc byla asociována? Ložiska RDD jsou známá vysokou akumulací fluorodeoxyglukózy (FDG), a proto FDG-PET/CT je zde vhodným vyšetřením. V případě RDD se doporučuje vyšetření celotělové, podobně jako u Erdheimovy-Chesterovy choroby anebo u mnohočetného myelomu, aby byly zachyceny případné změny v kostech či měkkých tkáních dolních končetin.

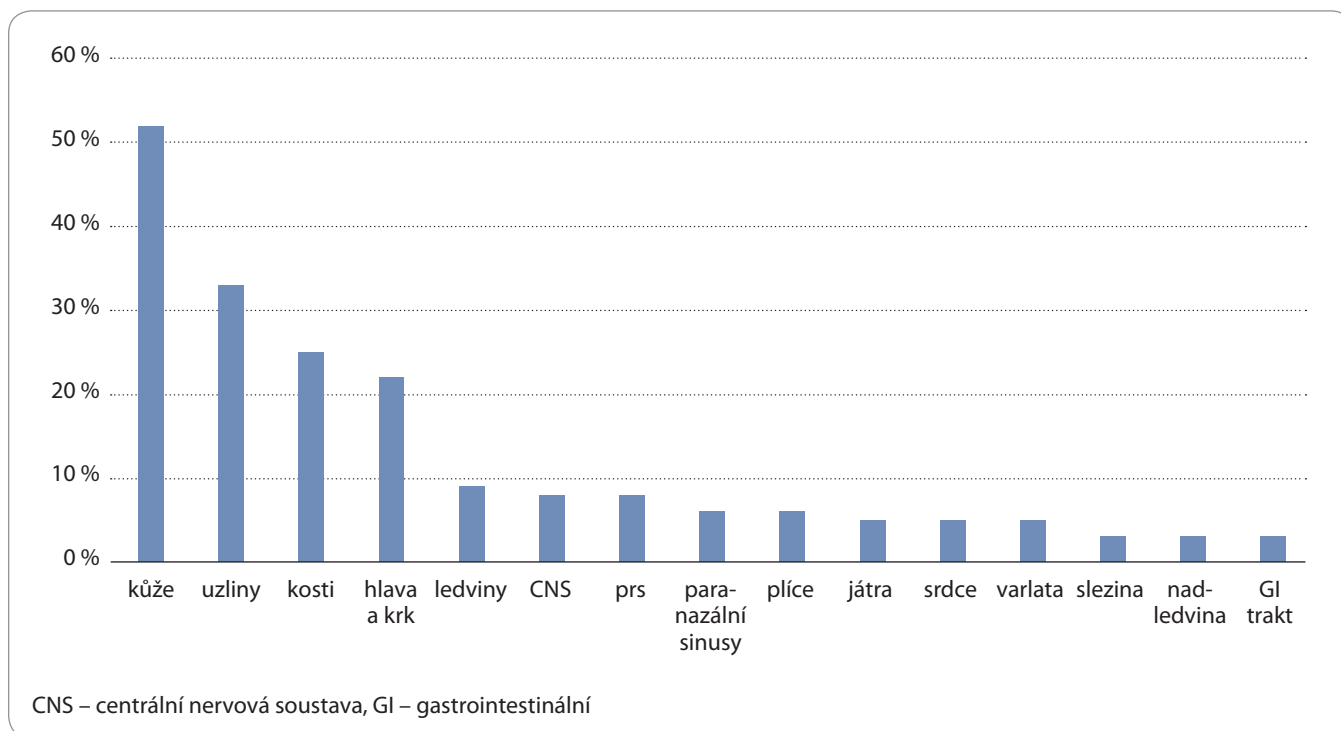
V případě orbitálních či neurologických symptomů se doporučuje MR vyšetření s aplikací gadolinia cílené na mozek a orbity, a pokud jsou symptomy, tak i na míchu.

Screeningová MR mozku a páteře s aplikací kontrastu se doporučuje k identifikaci asymptomatických ložisek, která by později mohla působit neurologické problémy. Cílené orgánové MRI vyšetření (např. MR srdce či břicha) může být nutné ke strukturálnímu vyhodnocení ložisek zvýšené akumulace při FDG-PET/CT vyšetření, které sice prokáže zvýšenou akumulaci, ale celotělové nízkodávkové CT nepodá bližší informaci o struktuře ložiska se zvýšenou akumulací FDG.

V klasickém laboratorním vyšetření chceme zdůraznit vyšetření sérologií na hepatitidy, HIV a pak vyšetření antinukleárních protilátek a revmatoidního faktoru, příp. dalších autoprottilátek, jako screening potenciálních asociovaných autoimunit.

Morfologické a molekulárně-biologické vyšetření tkáně

Histologická diagnóza by měla být potvrzena patologem se zkušeností s rozpoznáváním této nemoci. Ve vzorku je vždy nutno pomoci průtokové cytometrie, cytogenetiky a imunofenotypizace vyloučit lymfoproliferativní onemocnění. Současně se vždy doporučuje provést imunohistochemické vyšetření počtu IgG4 pozitivních plazmocytů a jejich poměru s IgG pozitivními plazmocyty, protože zde existuje určitý nejasný překryv s IgG4-RD.



Graf 1. Rozložení projevů Rosai-Dorfman-Destombovy choroby v souboru pacientů na Mayo Clinic [79].

V případě závažného poškození či rezistence na léčbu by v materiálu z ložiska RDD měla být provedena analýza mutací genů signální cesty MAPK, přičemž za minimální rozsah jsou považována tato vyšetření: mutace *KRAS*, *NRAS*, *HRAS*, *ARAF*, *BRAF* a *MAP2K1*. Prokázání některé z těchto mutací otevírá cestu k cílené léčbě.

Pro přesný rozsah vhodných vyšetření je užitečné otevřít si poslední doporučení pro diagnostiku a léčbu této nemoci, ať již mezinárodní [78], nebo guidelines histiocytární skupiny z Mayo Clinic publikovaná v roce 2019 [79], příp. guidelines National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z roku 2021 [80].

Léčba

Informace o léčbě jsou pouze z popisů případů, nikoliv z klinických studií, proto léčbu 1. a 2. linie nelze definovat [78–80].

Sledování bez léčby

Nepodání léčby a prosté sledování je alternativa pro nevelká nodální a příp. kožní ložiska, protože dvě práce uvádějí, že tito pacienti mívají spontánní remisi ve 20–50 % případů. Tento postup je možný u pacientů s nekomplikovanou

lymfadenopatií anebo asymptomatickou kožní formou RDD [81,82].

Operace

Operační výkony jsou obvykle prováděny jen s cílem získat biopsii. V případě kompresivních syndromů může být operace použita k odstranění většiny ložiska (debulking), a tedy k odstranění symptomů. V případě izolovaného ložiska může být kurativní operace definitivní léčbou. Dlouhodobě dobré výsledky resekční léčby byly popsány u izolovaných intrakraniálních ložisek [83]. Také pro léčbu kožních forem je operační excize optimální léčbou. Endoskopická resekce RDD v oblasti nosu a paranazálních dutin pomůže odstranit symptomy a obnovit průchodnost dýchacích cest. V případě multifokální choroby je operační resekce možná s cílem zmenšení velké masy patologické tkáně (debulkingová operace), pokud zlepší stav nemocného [78–80].

Glukokortikoidy

Glukokortikoidy jsou přínosem pro redukci velikosti nodálního postižení a symptomů, ale výsledky monoterapie glukokortikoidy nejsou jednoznačné. Prednison v dávce 40–70 mg denně vedl

k rychlé kompletní či parciální remisi v příp. orbitální manifestace, příp. CNS a kostní manifestace. Ve srovnání s jinými chorobami se používají vyšší dávky prednisonu, tj. > 0,5 mg/kg/den [84,85]. Dalším použitým glukokortikoidem je dexametazon (8–20 mg denně), tato léčba byla účinná v případě ložiska v CNS se zvětšením hilových uzlin [86,87]. Délka léčby není definována, doporučuje se léčit do maximální léčebné odpovědi a pak dávku glukokortikoidu postupně snižovat. Zcela výjimečné jsou popisy nitroložiskové aplikace glukokortikoidů u pacientů s orbitální manifestací s kompresí optického nervu [88].

V dalších případech orbitální, tracheální, renální a jiné měkkotkáňové lokalizace však glukokortikoidy selhaly [89,90]. Nevýhodou glukokortikoidní terapie je, že ložiska často po ukončení léčby recidivují. A tak autoři doporučení uvádějí, že extranodální ložiska reagují na glukokortikoidy špatně, a pokud ano, tak remise po ukončené monoterapii glukokortikoidy jsou krátké [78–80].

Cyklosporin a sirolimus

Imunosupresivně působící cyklosporin byl použit ve dvou případech s velmi

dobrym výsledkem [91,92]. V posledním desetiletí se však neobjevila další práce potvrzující efekt cyklosporinu.

Produkce cytokinů je v případě RDD obvykle dysregulovaná; sirolimus tlumí produkci cytokinů imunitními buňkami. První práce popisující úspěšnou léčbu sirolimem se objevila v roce 2012 [93] a v pozdějších letech byly zveřejněny další dvě práce s pozitivním hodnocením sirolimu [94,95].

V rámci klinické studie byl sirolimus testován na deseti pacientech s Erdheimovou-Chesterovou chorobou, což je příbuzné histiocytární onemocnění. Při léčbě sice nemoc u dvou pacientů progredovala, ale u 8 (80 %) pacientů v průběhu léčby sirolimem a prednisonem Erdheimova-Chesterova nemoc ustupovala. Erdheimova-Chesterova choroba a RDD mají jednu společnou charakteristiku: zánětlivou reakci indukovanou přítomností patologických histiocytárních buněk neboli zánět, v jehož pozadí je nádor. A na tuto patologickou zánětlivou reakci cílí léčba cyklosporinem anebo sirolimem a prednisonem [96].

Z těchto ojedinělých zkušeností vyplynula snaha dále testovat sirolimus u RDD, zvláště pak u rezistentních forem RDD asociovaných s autoimunitami, jako je např. RDD a imunitní cytopenie nebo RDD a autoimunní lymfoproliferativní syndrom [78–80].

Chemoterapie

Léčba RDD pomocí chemoterapie měla střídavé úspěchy a neúspěchy. Ačkoliv chemoterapie je obvykle rezervována pro refrakterní či relabující případy RDD, někdy byla u pokročilého onemocnění použita jako léčba první linie. Antracykliny a alkylační léky měly malou účinnost, zatímco po podávání vinka alkaloidů byly popsány variabilní výsledky [67]. Nízké dávky metotrexátu a 6-merkaptopurinu byly účinné jen u několika pacientů [67,97]. Dlouhodobější remise byly popsány po režimu složeném z vinblastinu, metotrexátu, 6-merkaptopurinu a thioguaninu [98], příp. po kombinaci vinblastinu, prednisonu, metotrexátu a 6-merkaptopurinu [99], nebo vinorelbinu a metotrexátu [100]. S cílem udržet remisi byl podáván 6-merkaptopurin

v monoterapii a dle jednoho popisu případu byla tato léčba úspěšná u dospělého pacienta s orbitální a intrakraniální RDD [101]. Dlouhodobé remise intrakraniální formy RDD byly popsány při použití léčby kombinací cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin a prednison – CHOP [102]. U jednoho pacienta s opakovanými relapsy RDD se situace zlepšila po aplikaci cytosin-arabinosidu, prednisonu a vinkristinu s následnou udržovací léčbou metotrexátem a merkaptopurinem [103]. Při léčbě pacienta s refrakterní kožní formou byla úspěšná kombinace vinkristinu a nízké dávky metotrexátu [104,105]. Další použitou kombinací byl azathioprin a interferon alfa; ve dvou případech byla léčba účinná [106,107]. V dalším případě ale interferon alfa v kombinaci s chemoterapií nedosáhl žádné léčebné odpovědi [105]. Uvedené léky ze skupiny antimetabolitů a ze skupiny vinka alkaloidů mají tedy určitou, ale limitovanou účinnost.

Kladribin

Výraznější účinnost je opakovaně popsána po kladribinu (2-chlorodeoxyadenosinu) a klofarabinu. Nukleosidová analoga poškozují funkci monocytů, to vede ke snížené tvorbě cytokinů: interleukinu (IL)-6, IL-1 β a tumor nekrotizujícího faktoru alfa (tumor necrosis factor α – TNF- α) a to zřejmě přispívá k úspěchu léčby. Oba tyto léky ze skupiny nukleosidových analog (kladribin a klofarabin) mají potenciál dosáhnout kompletní remise, což bylo potvrzeno ve čtyřech citovaných publikacích [62,108–111]. Vyjma těchto popisů jednotlivých případů je k dispozici hodnocení celého souboru z Mayo Clinic, v jejichž souboru pacientů bylo kladribinem léčeno 6 pacientů a výsledkem bylo 67 % dlouhodobých léčebných odpovědí [79]. Kladribin byl podáván v dávce od 2,1–5 mg/m² denně po dobu 5 dnů, každých 28 dní, celkem 6 měsíců. V tomto dávkování navodil dlouhodobou remisi u pacientů s refrakterní či relabující RDD. Další používané nukleosidové analogum je klofarabin [112,113]. Na našem pracovišti jsme léčili jednu pacientku kladribinem a remise její choroby zatím trvá [114], což dokumentují obr. 1 a 2.

Imunomodulační léčba

Thalidomid, lenalidomid a příp. pomalidomid mimo jiné inhibují tvorbu TNF- α a odborná literatura o nich píše, že mají „promising results in RDD“ neboli že to „párkrát vyšlo, ale na definitivní zhodnocení je málo zkušeností“. Léčba nízkými dávkami thalidomidu v dávce 100 mg denně byla účinná u pacienta s kožní formou RDD [115]. Podle našich zkušeností s léčbou thalidomidem u pacientů s myelomem tolerance tohoto léku není bezproblémová (neuropatie, spavost, deprese). A tak bychom upřednostnili lenalidomid, který má podstatně lepší toleranci než thalidomid. Úspěch léčby RDD lenalidomidem byl popsán v několika popisech případů [116–118].

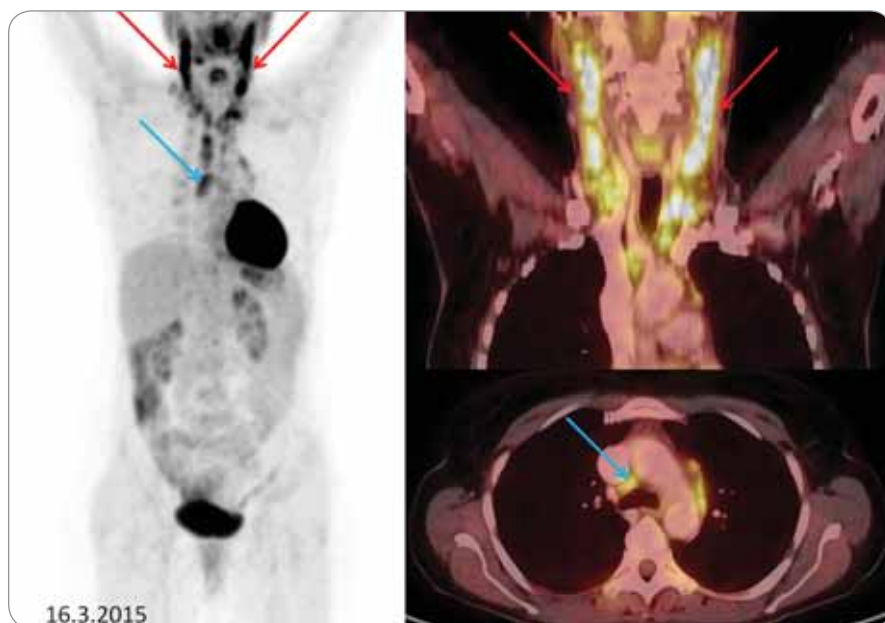
Z MD Anderson Cancer center publikovali soubor 10 pacientů s mediánem věku 56 (20–81) let. Pět z nich bylo léčeno kladribinem, ostatní byli léčeni klofarabinem a lenalidomidem. Pacienti léčení kladribinem se dostali v 80 % do remise s mediánem bezpříznakového intervalu 29 měsíců. Přínos měla i léčba klofarabinem nebo lenalidomidem [119].

Rituximab

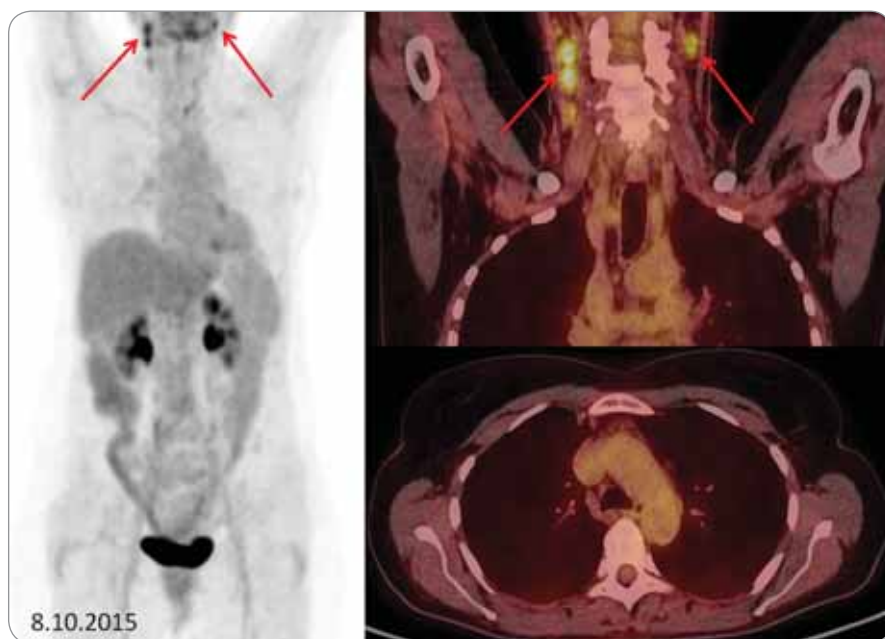
Rituximab zasahuje také do imunity; tím, že ničí četné B-buňky, dochází k poklesu cytokinů a to může mít pozitivní vliv na četné nemoci se zánětlivými projevy. Rituximab má potvrzenou účinnost u Castlemanovy nemoci, IgG4-RD a taktéž u RDD. V pensylvánské studii v letech 2019 a 2020 evidovali 15 pacientů s RDD, z nichž 87 % mělo extranodální postižení. Rituximabem léčili celkem 7 pacientů a z nich 64 % zůstalo bez progresu 24 měsíců od ukončení léčby [120]. Další publikace zmiňují rituximab jako účinnou léčbu u jednotlivých pacientů, zvláště při souběhu RDD a autoimunity [121].

V jednom případě byla použita kombinace rituximabu, cyklofosfamidu a vinkristinu s prednisonem, bylo podáno 8 cyklů této léčby s následnou radioterapií v dávce 10 Gy [122].

Rituximab je tedy dalším účinným lékem pro pacienty s RDD a je obzvláště vhodný, pokud je RDD spojena s autoimunitou [123–126]. Ale jsou popsány i případy progresu po rituximabu [127].


Obr. 1. Vstupní PET CT.

Vlevo sumované obrázky, vpravo fúzované FDG-PET/CT koronární řezy (krk) a axiální řezy (mediastinum). Patologickým nálezem je zvýšená akumulace ^{18}F -fluorodeoxyglukózy v četných, místy zvětšených uzlinách: na krku bilaterálně (červené šipky) – nález je výraznější vlevo, uzliny zde splývají v pakety, v obou nadklíčních a v mediastinu (modré šipky).


Obr. 2. Kontrolní PET CT.

Vlevo sumované obrázky, vpravo fúzované FDG-PET/CT koronární řezy (krk) a axiální řezy (mediastinum). Po léčbě dochází k výrazné regresi počtu, velikosti a metabolické aktivity uzlin. Přetrvávají jen nevýrazná rezidua postižení v podobě jednotlivých patologických uzlin na krku bilaterálně (červené šipky).

Cílená léčba

Tyrozinkinázový inhibitor imatinib mesylát měl efekt u jednoho pacienta s refrakterní RDD. Histiocyty v ložis-

cích obsahovaly proteiny PDGFRB a KIT dle imunohistochemické analýzy a tyto proteiny je imatinib schopen blokovat [128,129]. V dalším případě, kde

byl imatinib také testován, byla léčba neúspěšná [130].

U RDD bylo také pátráno po přítomnosti mutace *BRAF-V600E*, která je občas přítomna v buňkách histiocytózy z Langerhansových buněk a Erdheimovy-Chesterovy choroby [131]. Napřed se odborníci domnívali, že tato mutace u RDD vůbec neexistuje a tím pádem nelze použít léky typu vemurafenib. Ale v medicíně nic neplatí absolutně a v roce 2018 byla mutace *BRAF* popsána u pacienta s formou RDD postihující CNS [15].

Podobně jako u dalších histiocytóz také u RDD byla testována léčba inhibítorem signální cesty MEK, kobimetinibem. Tato léčba byla účinná u jednoho pacienta s nemutovanou formou RDD a pak u dospělého pacienta s RDD, jehož histiocytární buňky v ložisku RDD obsahovaly mutaci *KRAS* [132,133]. V roce 2021 bylo publikováno poměrně dost odborných publikací, v nichž je popsán léčebný účinek kobimetinibu u pacientů s RDD [134–138], takže tento lék představuje další variantu léčby.

Radioterapie

Radioterapie je u RDD jen částečně účinná, přínosem může být u refrakterních infiltrátů v měkkých tkáních a orbitě nebo při obstrukci dýchacích cest. Pro léčbu není definována optimální dávka záření. V jednotlivých případech, které byly publikovány, se použitá dávka pohybovala od 30 do 50 Gy [139,140].

Léčba a průběh nemoci

Pokud se používá léčba glukokortikoidy, tak obvykle po dobu 6–12 měsíců s následnými kontrolami a příp. nižší udržovací dávkou. To vše za předpokladu, že léčba je dobře tolerována, neindukuje diabetes mellitus anebo nevede k jeho zhoršení a nemá ani jiné známé nežádoucí účinky glukokortikoidů (žaludeční vředy, častější infekce, dekompenzace psychiky, poruchy spánku). Nemoc na léčbu reaguje jen pomalu, a tak první vyhodnocení je doporučováno po 4 měsících.

Průběh nemoci je divergentní, příznivý je v případech limitovaných na uzliny a kůži. U pacientů s extranodálními ložisky RDD má nemoc nepredikovatelný průběh a často se střídají remise

a reaktivace nemoci, které trvají roky. Největší soubor v dějinách této nemoci zatím popsali Foucar et al v roce 1990, kdy 17 pacientů (7 %) zemřelo následkem této nemoci, průvodních infekcí či amyloidózy, zřejmě typu AA [8].

Další velký soubor popsali Pulsoni et al v roce 2002; jednalo se celkem o 80 pacientů, z nichž 10 (12 %) zemřelo v důsledku RDD. Nepříznivý průběh měla tato choroba při postižení ledvin, jater a dolních dýchacích cest. Proto u těchto typů postižení je třeba snažit se najít účinnou léčbu [81].

Závěr

RDD je dobře definována svým histologickým obrazem. Biologické chování nemoci je však velmi divergentní. Mimouzlínové formy RDD mají nepříznivou prognózu. Je možné otestovat terapie, které jsou výše uvedeny jako účinné, ale je také vhodné s odstupem času od této publikace znovu ověřit v Medline PubMed, zda nejsou nové účinné léky. Z popsaných léčebných postupů se zdá nejúčinnější léčba kladribinem, příp. rituximabem v kombinaci s dalšími léky a nově kobimetinibem. Neexistují však srovnávací studie léčebných alternativ z důvodu malého počtu nemocných. V individuálních případech lze otestovat všechny výše vyjmenované léčebné postupy, které alespoň v některých případech přinesly pacientovi prospěch.

Literatura

1. Campri V. Monitor aneb nemělo by Vám uniknout, že existuje Rosai-Dorfmanova nemoc (i když je poměrně vzácná). [online]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/cesko-slovenska-patologie/2021-3-14/he-matopatologie-128074>.
2. Kodeová D, Kodet R, Syřůček M et al. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy – a disseminated form of the Rosai-Dorfman syndrome. *Cesk Patol* 1996; 32(2): 53–59.
3. Křenová Z, Bajčiová V, Štěrba J. Histiocytózy u dětí a dospívajících. *Onkologie* 2016; 10(5): 206–209.
4. Drlík L, Pock L. Rosai-Dorfmanova nemoc – kožní forma. *Čes-slov Derm* 2017; 92(4): 180–183.
5. Mazánek J, Povýšil C. Rosai-Dorfmanova nemoc v oblasti hlavy a krku. *Choroby hlavy a krku* 2006; 15(1): 39–43.
6. Destombes P. Adenitis with lipid excess, in children or young adults, seen in the Antilles and in Mali (4 cases). *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1965; 58(6): 1169–1175.
7. Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. A newly recognized benign clinicopathological entity. *Arch Pathol* 1969; 87(1): 63–70.
8. Foucar E, Rosai J, Dorfman R. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): review of the entity. *Semin Diagn Pathol* 1990; 7(1): 19–73.
9. Mahzoni P, Zavareh MH, Bagheri M et al. Intracranial Rosai-Dorfman disease. *J Res Med Sci* 2012; 17(3): 304–307.
10. Paulli M, Bergamaschi G, Tonon L et al. Evidence for a polyclonal nature of the cell infiltrate in sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease). *Br J Haematol* 1995; 91(2): 415–418. doi: 10.1111/j.1365-2141.1995.tb05313.x.
11. Bruce-Brand C, Schneider JW, Schubert P. Rosai-Dorfman disease: an overview. *J Clin Pathol* 2020; 73(11): 697–705. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206733.
12. Shanmugam V, Margolskee E, Kluk M et al. Rosai-Dorfman disease harboring an activating KRAS K117N missense mutation. *Head Neck Pathol* 2016; 10(3): 394–399. doi: 10.1007/s12105-016-0709-6.
13. Garces S, Medeiros LJ, Patel KP et al. Mutually exclusive recurrent KRAS and MAP2K1 mutations in Rosai-Dorfman disease. *Mod Pathol* 2017; 30(10): 1367–1377. doi: 10.1038/modpathol.2017.55.
14. Matter MS, Bihl M, Juskevicius D et al. Is Rosai-Dorfman disease a reactive process? Detection of a MAP2K1 L115V mutation in a case of Rosai-Dorfman disease. *Virchows Arch* 2017; 471(4): 545–547. doi: 10.1007/s00428-017-2173-4.
15. Richardson TE, Wachsmann M, Oliver D et al. BRAF mutation leading to central nervous system rosai-dorfman disease. *Ann Neurol* 2018; 84(1): 147–152. doi: 10.1002/ana.25281.
16. Bonometti A, Ferrario G, Paraforiti A et al. MAP2K1-driven mixed Langerhans cell histiocytosis, Rosai-Dorfman-Destombes disease and Erdheim-Chester disease, clonally related to acute myeloid leukemia. *J Cutan Pathol* 2021; 48(5): 637–643. doi: 10.1111/cup.13918.
17. Morgan NV, Morris MR, Cangul H et al. Mutations in SLC29A3, encoding an equilibrative nucleoside transporter ENT3, cause a familial histiocytosis syndrome (Faisalabad histiocytosis) and familial Rosai-Dorfman disease. *PLoS Genet* 2010; 6(2): e1000833. doi: 10.1371/journal.pgen.1000833.
18. Xie Y, Pittaluga S, Price S et al. Bone marrow findings in autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline FAS mutation. *Haematologica* 2017; 102(2): 364–372. doi: 10.3324/haematol.2015.138081.
19. Maric I, Pittaluga S, Dale JK et al. Histologic features of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy in patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(7): 903–911. doi: 10.1097/01.pas.0000157997.61177.08.
20. Matson DR, Yang DT. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: an overview. *Arch Pathol Lab Med* 2020; 144(2): 245–251. doi: 10.5858/arpa.2018-0190-RS.
21. Ragotte RJ, Dhanrajani A, Pleydell-Pearce J et al. A somatic mutation in KRAS causing pediatric Rosai-Dorfman syndrome and systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol* 2017; 175: 143–146. doi: 10.1016/j.clim.2016.12.006.
22. Lopetegui-Lia N, Asad SD, Jafri SI et al. Autoimmune diseases and Rosai-Dorfman disease coexist more commonly than expected: two case reports. *Am J Case Rep* 2019; 20: 770–772. doi: 10.12659/AJCR.915627.
23. Meindl A, Rao MS, Yang GY. Extranodal Rosai-Dorfman disease with mucosal involvement of the stomach in a background of autoimmune atrophic gastritis. *Int J Surg Pathol* 2018; 26(7): 671–675. doi: 10.1177/1066896918773399.
24. Ambati S, Chamyam G, Restrepo R et al. Rosai-Dorfman disease following bone marrow transplantation for pre-B cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51(3): 433–435. doi: 10.1002/pbc.21606.
25. Hassani J, Porubsky C, Berman C et al. Intraperitoneal Rosai-Dorfman disease associated with clear cell sarcoma: first case report. *Pathology* 2016; 48(7): 742–744. doi: 10.1016/j.pathol.2016.07.015.
26. Garces S, Yin CC, Patel KP et al. Focal Rosai-Dorfman disease coexisting with lymphoma in the same anatomic site: a localized histiocytic proliferation associated with MAPK/ERK pathway activation. *Mod Pathol* 2019; 32(1): 16–26. doi: 10.1038/s41379-018-0152-1.
27. Garg KK, Singh H. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease) and anaplastic large cell lymphoma. *Eur J Case Rep Intern Med* 2017; 4(5): 000605. doi: 10.12890/2017_000605.
28. Bezerra Lima L, Alves Sobreira-Neto M, Braga-Neto P et al. Isolated central nervous system Rosai-Dorfman disease and breast cancer: an unusual presentation. *Int J Neurosci* 2019; 129(4): 393–396. doi: 10.1080/00207454.2018.1533823.
29. Menon MP, Evbuomwan MO, Rosai J et al. A subset of Rosai-Dorfman disease cases show increased IgG4-positive plasma cells: another red herring or a true association with IgG4-related disease? *Histopathology* 2014; 64(3): 455–459. doi: 10.1111/his.12274.
30. Liu L, Perry AM, Cao W et al. Relationship between Rosai-Dorfman disease and IgG4-related disease: study of 32 cases. *Am J Clin Pathol* 2013; 140(3): 395–402. doi: 10.1309/AJCPFH05J6YILXJU.
31. Emile JF, Vaglio A, Cohen-Aubert F et al. IgG4-related disease and Rosai-Dorfman-Destombes disease – authors' reply. *Lancet* 2021; 398(10307): 1214–1215. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01811-0.
32. Hasegawa M, Sakai F, Okabayashi A et al. Rosai-Dorfman disease of the lung overlapping with IgG4-related disease: the difficulty in differential diagnosis. *Intern Med* 2017; 56(8): 937–941. doi: 10.2169/internalmedicine.56.7609.
33. Hoffmann JC, Lin CY, Bhattacharyya S et al. Rosai-Dorfman disease of the breast with variable IgG4+ plasma cells: a diagnostic mimicker of other malignant and reactive entities. *Am J Surg Pathol* 2019; 43(12): 1653–1660. doi: 10.1097/PAS.0000000000001347.
34. Iyengar NS, Golub D, McQuinn MW et al. Orbital Rosai-Dorfman disease initially diagnosed as IgG4-related disease: a case report. *Acta Neuropathol Commun* 2020; 8(1): 113. doi: 10.1186/s40478-020-00995-6.
35. Kurahashi S, Toda N, Fujita M et al. Acute tubulointerstitial nephritis in Rosai-Dorfman disease mimicking IgG4-related disease. *Intern Med* 2022; 61(7): 1027–1032. doi: 10.2169/internalmedicine.8046-21.

Kompletní seznam literatury naleznete v online verzi článku na www.linkos.cz

Pacienti s karcinomy prezentujícími genovou fúzí neuregulinu 1 (*NRG1*) jsou kandidáty na teranostický přístup k výběru cílené léčby

Patients with neuregulin 1 (*NRG1*) rearranged cancer are suitable for the theranostic approach and targeted therapy

Ondič O.^{1,2}, Ptáková N.^{1,3}, Janovský V.⁴, Vančurová J.⁴, Hósová M.⁵, Michal M.¹, Pešek M.⁶

¹ Bioptická laboratoř s.r.o., Plzeň

² Šiklův ústav patologie, LF UK a FN Plzeň

³ 2. LF UK, Praha

⁴ Onkologické oddělení, Nemocnice České Budějovice

⁵ Oddělení patologicko-anatomické, FN Bulovka, Praha

⁶ Klinika pneumologie a fizeologie LF UK a FN Plzeň

Souhrn

Východiska: Fúze genu neuregulin 1 (*NRG1*) byla zjištěna u mnoha různých karcinomů. Nejčastěji u adenokarcinomů plic, a to zejména v těch bez mutace genů *KRAS* a *BRAF*. **Cíl:** Článek představuje nově popsanou různorodou skupinu karcinomů s fúzí genu *NRG1*. Vysvětluje základní molekulárně-genetické mechanismy související s touto řídicí genovou alterací. Jde o aktivaci receptoru ERBB3 (HER3) a ERBB2 (HER2) s následnou iniciací kanonických onkogenních drah PIK a MAPK. Sumarizujeme dosavadní zkušenosti s novými léčebnými postupy. **Závěr:** Dosavadní celosvětové výsledky imunoterapie, cytotoxické a zatím zkoušené cílené léčby nejsou uspokojivé. Probíhají další léčebné studie (z toho dvě v Evropě) a výzkum biologie těchto karcinomů. *NRG1* rearanžované karcinomy je možné diagnostikovat metodou mRNA sekvenace nové generace (NGS) i v podmínkách ČR.

Klíčová slova

NRG1 protein – neuregulin 1 – cílená léčba – ERBB2 protein – ERBB3 protein – solidní nádory

Summary

Introduction: Neuregulin 1 (*NRG1*) gene fusion was detected in a wide range of carcinomas. It is most frequently present in lung adenocarcinomas, especially in *KRAS* and *BRAF* wild-type cases. **Purpose:** We present a newly described diverse group of *NRG1* rearranged carcinomas. The paper explains basic molecular principles associated with this oncogenic driver. It consists of ERBB3 (HER3) and ERBB2 (HER2) receptor activation with downstream activation of PIK and MAPK canonical pathways. The experience with new therapeutic modalities is summarized. **Conclusions:** So far, the global results of cytotoxic, immune and targeted therapies were disappointing. Further research (including two studies in Europe) is underway, developing new therapeutic strategies and examining this cancer biology. In the meantime, it is possible to diagnose *NRG1* rearranged carcinomas in the Czech Republic since mRNA next generation sequencing (NGS) analysis is readily available.

Key words

NRG 1 protein – neuregulin 1 – molecular targeted therapies – ERBB 2 protein – ERBB 3 protein – solid tumors

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. Ondřej Ondič, Ph.D., FIAC

Šiklův ústav patologie

LF UK a FN Plzeň

Edvarda Beneše 1128/13

305 99 Plzeň-Bory

Obdrženo/Submitted: 21. 6. 2021

Přijato/Accepted: 24. 11. 2021

doi: 10.48095/ccko2022271

Úvod

Onkogenní genové fúze, které zahrnují např. geny *ALK*, *ROS1*, *RET* a *NTRK1*, 2, 3, představují řídicí genové alterace (oncogenic drivers) a mohou vést k deregulované abnormální proliferaci buněk vlastního organismu. Bývají detekovány v širokém spektru solidních nádorů. Proto jsou tyto genové fúze označovány i jako tumor agnostické markery. V současnosti existuje možnost ovlivnit je cílenou léčbou [1–12]. Nově se ve světě zaměřuje pozornost i na geny pro neuregulin (*NRG*) 1–4. Tyto čtyři proteiny jsou důležité pro embryonální vývoj nervové soustavy, srdce a dalších orgánů [13,14].

In vitro bylo prokázáno, že v onkogenezi nádorů se nejvíce uplatňuje protein NRG1 [15,16]. Jeho struktura obsahuje doménu podobnou epitelovému růstovému faktoru (epithelial growth factor – EGF), tzv. EGF-like doménu, kterou se váže na receptory ERBB – nejnáze na receptor ERBB3 patřící do rodiny receptorů pro EGF, jejichž struktura byla recentně molekulárně-dynamicky modelována (obr. 1) [17,18]. Tento receptor následně v prostředí cytoplazmatické membrány buňky vytvoří dimer s druhým partnerským receptorem (nejčastěji ERBB2 nebo ERBB3). Tak nastane aktivace jejich cytoplazmatické složky

vedoucí k aktivaci kanonických onkogenních cest PIK a MAPK (obr. 2).

Incidence

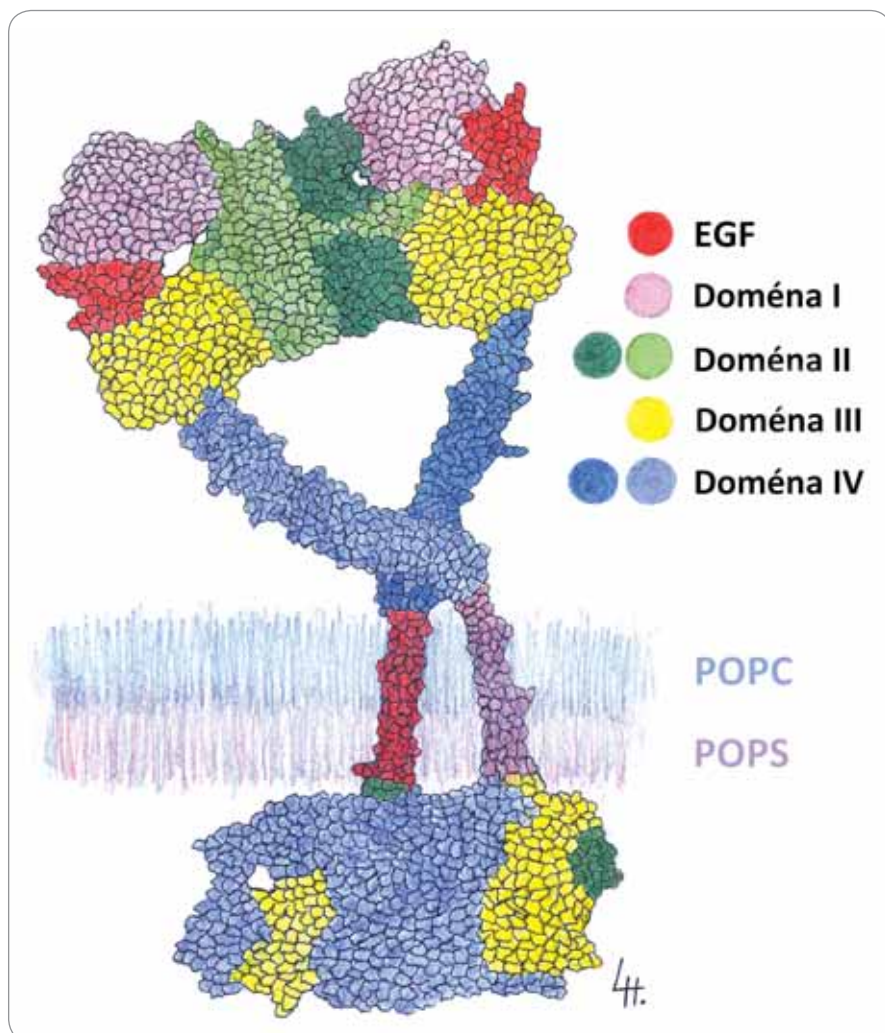
Zdá se, že spektrum nádorů s funkční fúzí/rearanží genu *NRG1* je vymezeno zejména karcinomy. Svědčí o tom publikované výsledky informačních analýz anonymizovaných dat sekvenace nádorů metodou sekvenace nové generace (next generation sequencing – NGS) z velkých center v USA i Evropě (tab. 1) [19–21]. Tyto nádory představovaly ≤ 0,2 % ze všech sekvenovaných nádorů s rovnoměrným zastoupením u mužů i žen. Publikované práce z Asie [22,23], Severní Ameriky [24,25] i Evropy [21,26] jednoznačně a shodně poukazují na fakt, že nejvyšší incidenci (7 %) nádorů s rearanží genu *NRG1* prezentují invazivní adenokarcinomy plic. Přitom jejich specifická podskupina – karcinomy bez mutace genů *BRAF* a *KRAS* – obsahuje tuto genovou fúzi mnohem častěji.

Praktická diagnostika

V ČR jsme od roku 2018 k dnešnímu dni diagnostikovali 6 českých pacientů s *NRG1* rearanžovaným karcinomem (tab. 2). Ve všech případech se jednalo o adenokarcinom, z toho pětkrát o invazivní mucinózní adenokarcinom plic. Čtyři pacienti byli diagnostikováni prospektivně. U jedné pacientky byl podán afatinib bez prokázaného efektu a následně zemřela [20]. Celkem zemřelo 5 pacientů a jeden žije se stabilizovaným onemocněním. Diagnostika *NRG1* rearanžovaných karcinomů je založena na sekvenaci metodou NGS. Používá se DNA i RNA analýza. Zdá se, že mRNA NGS, kterou využívá i naše pracoviště, je pro tento účel senzitivnější, a tedy vhodnější metodou [25,27]. Dosavadní prezentované výsledky diagnostiky s využitím imunohistochemie a fluorescenční *in situ* hybridizace rozhodně nejsou přesvědčivé [21].

Terapie

V současnosti jsou připraveny desítky molekul cílících na různé domény receptorů ERBB2 (HER2), ERBB3 (HER3) [28–31]. Nejpokročilejší je klinické zkoušení afatinibu, který byl podán 20 pacientům [26,21] s *NRG1* rearanžovaným karcinomem. Jednalo se o adenokarcinom



Obr. 1. Molekulárně-dynamický model dimerizovaného receptoru z rodiny EGFR podle studie Arkhipova et al [17] a Tsai et al [18]. Červeně je vyznačena doména s vazebním místem pro ligand, kterým může být EGF-like doména neuregulinu.

EGF – epidermální růstový faktor, POPC, POPS – modelová buněčná membrána sestávající z 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glyc-ero-3-fosfocholinu a 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-fosfoserinu.

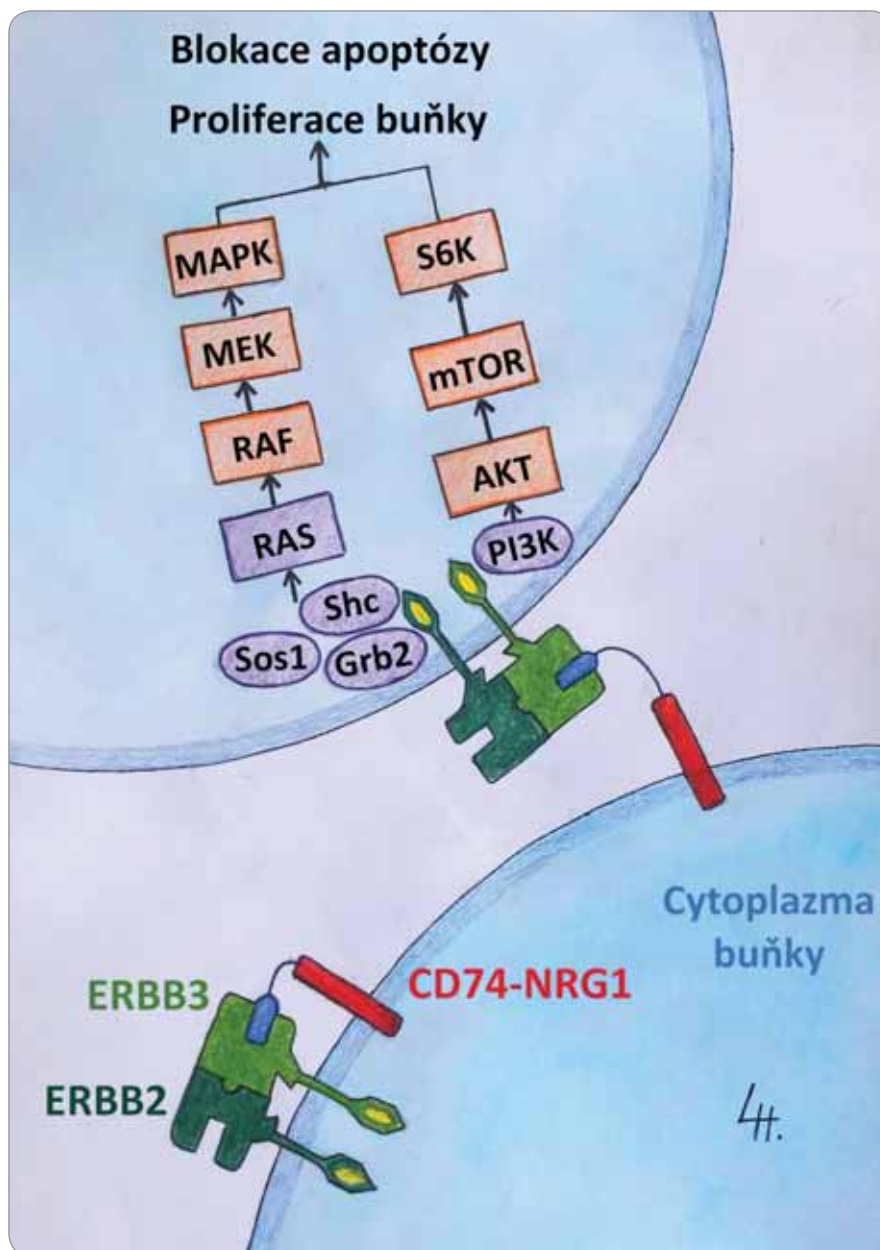
Obr. 2. Schematické znázornění aktivace kanonických onkogenních drah PIK, MAPK v buňce po aktivaci membránového receptoru ERBB3 neuregulinem 1 a následné dimerizaci s ERBB2.

ERBB2, ERBB3 – receptory epidermálního růstového faktoru

plic (14×), karcinom pankreatobiliárního systému (4×), low-grade serózní karcinom ovaria (1×) a kolorektální karcinom (1×). Příznivá odpověď na léčbu byla zaznamenána u 14 pacientů, z toho parciální odpověď trvající 3–27 měsíců byla zaznamenána u 11 pacientů a stabilizace onemocnění (stable disease – SD) trvající 1,4–16 měsíců bylo dosaženo u 3 pacientů. Tyto výsledky nejsou uspokojivé. Povzbudivé nejsou ani pilotní výsledky imunoterapie podáváním checkpoint inhibitorů [27]. Podle práce Drilona et al se ukazuje, že mutační nálož (tumor mutational burden – TMB) a exprese PD-L1 u *NRG1* rearanžovaných karcinomů jsou nízké. Hodnota TMB byla 0,9 (0–2,6; n = 11) mutací na megabázi – statisticky významně nižší ve srovnání se všemi nemalobuněčnými karcinomy plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) i ve srovnání s NSCLC obsahujícími fúze genů *ALK*, *ROS1*, *RET* a *NTRK* [27]. Exprese PD-L1 byla negativní u 72 % (33/46), mírná exprese (1–49 %) u 24 % (11/46) a vysoká exprese (> 50 %) u 4 % (2/46) hodnocených karcinomů [27].

Výhled do budoucna

Přínos cílené léčby *NRG1* rearanžovaných karcinomů s využitím molekul za-



Tab. 1. Spektrum orgánů s diagnostikovaným *NRG1* rearanžovaným karcinomem dle publikovaných informačně-analytických studií velkých databází sekvenovaných nádorů.

Studie dle Jonna et al navíc odhalila 1× sarkom bez udání lokality a 1× neuroendokrinní tumor nazofaryngu [19]. Článek autorů Dermawan et al je první prací, která popisuje minisérii 3 metastazujících vřetenobuněčných sarkomů s rearanží genu *NRG1* u žen ve věku 32, 25 a 47 let vzniklých 2× na dolní končetině a 1× v dutině děložní, s myoinvazí. Partnerskými geny byly *PPHLN1*, *HMBOX1* a *MTUS1* a s genem *NRG1* tvořily funkční fúzní produkt [37].

Studie	n	Plíce	Žlučník	Pankreas	Ovarium	Prsní žláza	Ledvina	Močový měchýř	Tlusté střevo	Prostata
Jonna et al [19]	41	25	3	3	3	2	1	1	1	
Drilon et al [20]	10	7		2		1				
Ptáková et al [21]	6	4					1			1

NRG1 – neuregulin 1

Tab. 2. Základní charakteristika českých pacientů s *NRG1* rearanžovaným adenokarcinomem plic.

Číslo případu	Pohlaví	Věk v čase diagnózy	Histologický typ karcinomu plic	Velikost nádoru/stadium	Fúzní partner	Mutace genu <i>KRAS</i>	Další sledování
1	muž	66	IMA	stage 4	<i>VAMP2</i>	neg	MFH 2002, dg. 05/2018, bez dalších údajů
2	muž	62	IMA	T2N0M0	<i>SDC4</i>	neg	dg. 2017, RT, CHT, DOD 10/2019
3	žena	81	IMA	15 cm	<i>CD74</i>	neg	DOD 10/2019
4	žena	63	IMA intestinal	6,7 cm	<i>SDC4</i>	neg	dg. 05/2019; progresse 01/2020, 3. linie CHT (02/2020 docetaxel, 08/2020 afatinib); DOD 09/2020
5	žena	60	IMA	1,7 × 1,5 × 0,7 cm	<i>CD74</i>	neg	resekce s čistým okrajem 02/2020, SD
6	žena	61	invazivní adenokarcinom, NOS	horní lalok l.dx	<i>SLC3A2</i>	neg	resekce; DOD 03/2021

l.dx. – vpravo, CA – karcinom, dg. – diagnóza, DOD – úmrtí na následky nádorového onemocnění, CHT – chemoterapie, IMA – invazivní mucinózní adenokarcinom plic, MFH – maligní fibrózní histiocytom, neg – negativní, NOS – jinak nespecifikováno, *NRG1* – neuregulin 1, RT – radioterapie, SD – stabilizované onemocnění

Tab. 3. Registrované prospektivní studie cílené léčby *NRG1* rearanžovaných karcinomů.

Kód studie	Název léku	Biochemický cíl	Začátek studie	Ukončení studie	Stát	Citace
NCT 04383210	seribantumab	ERBB3	1. září 2020	1. března 2023	USA	[32]
NCT 02912949	zenocutuzumab	ERBB3/ERBB2	1. ledna 2015	1. září 2022	USA, Kanada, Francie, Itálie, Německo, Norsko, Španělsko	[33]
NCT 03805841	tarloxotinib	pan-ERBB kovalentní	1. března 2019	1. března 2021	USA, Kanada, Hong Kong	[34]

ERBB – receptor epidermálního růstového faktoru, *NRG1* – neuregulin 1

měřených na jiné receptory než pouze ERBB2 musí zhodnotit další prospektivní studie (tab. 3) [32–34]. Dále je v plánu (a v srpnu 2021 by měla začít) německá studie NCT04410653. Léčebný režim bude afatinib 40 mg denně až do progresse onemocnění či výrazných nežádoucích účinků. Do studie budou zváni pacienti s invazivním mucinózním karcinomem plic, adenokarcinomem pankreatu bez mutace genu *KRAS* a pacienti s jinými nádory [35]. Ukončení studie se plánuje na prosinec 2023. Obdobná studie NCT04814056 začala v červnu 2021 v Šanghaji v Číně [36]. Ve světle recentních poznatků bude zajímavé sledovat vývoj designu a výsledky všech naplánovaných studií. Do

té doby však lze i v ČR pacienty prospektivně diagnostikovat. To jim do budoucna dá šanci dosáhnout na cílenou léčbu v souladu s aktuálním nastavením pravidel zdravotní péče, nebo možná i dříve v rámci výše zmíněných studií. Zejména bylo v osobní komunikaci prvního autora s garantem projektu (Alison Schram, M.D., z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) potvrzeno, že adekvátně diagnostikovaní pacienti za vhodných klinických okolností budou mít možnost využít cílené léčby přípravkem zenocutuzumab na některém ze 3 pracovišť (Salzburg, Hamburg, Heidelberg) v rámci studie NCT02912949 a na náklady této studie.

Lze doufat, že vyhlídky na přesnou diagnózu u pacientů s *NRG1* rearanžovanými karcinomy v ČR i ve Slovenské republice jsou příznivé. Důvodem k optimismu jsou propracované a celostátně dobře zavedené standardní postupy pro diagnostiku nemalobuněčných karcinomů plic. Dále pak přidání *NRG1* genu mezi prediktivní markery, které lze vyšetřovat na žádost onkologa u pacientů s NSCLC a také u pacientů s méně častými nádory a nádory neznámého origa. Samozřejmě indikace vyšetření somatickým NGS panelem (NSCLC) by byla v kompetenci multidisciplinárního indikačního semináře komplexního onkologického centra. Testování metodou mRNA NGS by nejspíše bylo prováděno

pouze u pacientů s adenokarcinomem plic, u kterých běžné reflexní testování neprokázalo přítomnost řídící (driver) mutace genů KRAS (a BRAF).

To by mohlo vést k identifikaci NRG1 karcinomů s nejvyšší možnou efektivitou, jak bylo popsáno výše. Navíc by tyto zkušenosti dále mohly být inspirovací pro zpřesnění diagnostiky dalších skupin doposud obtížně léčitelných malignit, např. (a zejména) karcinomů pankreatobiliárního systému.

Shrnutí

Práce popisuje novou geneticky definovanou skupinu karcinomů s fúzí genu *NRG1*. Vysvětluje základní molekulárně-genetické mechanismy související s touto řídící genovou alterací. Jde o aktivaci receptoru ERBB3 a ERBB2 s následnou iniciací kanonických onkogenických drah PIK a MAPK. Nejčastěji jde o adenokarcinomy plic. Dosavadní celosvětové výsledky imunoterapie, cytotoxické a zatím zkoušené cílené léčby, nejsou uspokojivé. Probíhají další léčebné studie zaměřené zejména na adenokarcinomy plic a duktální karcinomy pankreatu s fúzí *NRG1*. Dvě studie aktivní i v Evropě sledují účinek přípravků afatinib a zenocutuzumab. Rovněž se rozvíjí výzkum biologie těchto karcinomů. Již dnes lze *NRG1* rearanžované karcinomy rutinně diagnostikovat metodou mRNA NGS i v podmínkách ČR. Za vhodných klinických okolností pak mohou důsledně diagnostikovaní pacienti reálně „dosáhnout“ na cílenou léčbu v rámci probíhajících klinických studií.

Poděkování

Autoři oceňují erudici a profesionalitu týmu molekulárních genetiků Biopstické laboratoře v Plzni. Děkujeme slečně Lucii Horské za provedení ilustrací.

Literatura

- Schram AM, Chang MT, Jonsson P et al. Fusions in solid tumours: diagnostic strategies, targeted therapy, and acquired resistance. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14(12): 735–748. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.127.
- Rossi G, Jocolle G, Conti A et al. Detection of ROS1 rearrangement in non-small cell lung cancer: current and future perspectives. *Lung Cancer* 2017; 8: 45–55. doi: 10.2147/LCCT.S120172.

- Bronte G, Ulivi P, Verlicchi A et al. Targeting RET-rearranged non-small cell lung cancer: future prospects. *Lung Cancer* 2019; 10: 27–36. doi: 10.2147/LCCT.S192830.
- Subbiah V, Velcheti V, Tuch BB et al. Selective RET kinase inhibition for patients with RET-altered cancers. *Ann Oncol* 2018; 29(8): 1869–1876. doi: 10.1093/annonc/mdy137.
- Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open* 2016; 1(2): e000023. doi: 10.1136/esmoopen-2015-000023.
- Hsiao SJ, Zehir A, Sireci AN et al. Detection of tumor NTRK gene fusions to identify patients who may benefit from tyrosine kinase (TRK) inhibitor therapy. *J Mol Diagn* 2019; 21(4): 553–571. doi: 10.1016/j.jmoldx.2019.03.008.
- Marcus L, Donoghue M, Aungst S et al. FDA approval summary: entrectinib for the treatment of NTRK gene fusion solid tumors. *Clin Cancer Res* 2021; 27(4): 928–932. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2771.
- Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15(12): 731–747. doi: 10.1038/s41571-018-0113-0.
- Hickman JA, Tannock IF, Meheus L et al. The European Union and personalised cancer medicine. *Eur J Cancer* 2021; 150: 95–98. doi: 10.1016/j.ejca.2021.03.013.
- Svaton M, Pešek M. Successful therapy of Czech patients with ROS1 translocation by crizotinib. *Klin Onkol* 2016; 29(1): 63–65. doi: 10.14735/amko201663.
- Bratova M, Karlinova B, Skrickova J et al. Non-small cell lung cancer as a chronic disease – a prospective study from the Czech TULUNG registry. *In Vivo* 2020; 34(1): 369–379. doi: 10.21873/invivo.11783.
- Brat K, Bratova M, Skrickova J et al. Real-life effectiveness of first-line anticancer treatments in stage IIIB/IV NSCLC patients: data from the Czech TULUNG registry. *Thorac Cancer* 2020; 11(11): 3346–3356. doi: 10.1111/1759-7714.13679.
- Meyer D, Yamaai T, Garratt A et al. Isoform-specific expression and function of neuregulin. *Development* 1997; 124(18): 3575–3586. doi: 10.1242/dev.124.18.3575.
- Falls DL. Neuregulins: functions, forms, and signaling strategies. *Exp Cell Res* 2003; 284(1): 14–30. doi: 10.1016/s0014-4827(02)00102-7.
- Hynes NE, MacDonald G. ErbB receptors and signaling pathways in cancer. *Curr Opin Cell Biol* 2009; 21(2): 177–184. doi: 10.1016/j.ceb.2008.12.010.
- Hobbs SS, Coffing SL, Le AT et al. Neuregulin isoforms exhibit distinct patterns of ErbB family receptor activation. *Oncogene* 2002; 21(55): 8442–8452. doi: 10.1038/sj.onc.1205960.
- Arhipov A, Shan Y, Das R et al. Architecture and membrane interactions of the EGF receptor. *Cell* 2013; 152(3): 557–569. doi: 10.1016/j.cell.2012.12.030.
- Tsai CJ, Nussinov R. Emerging allosteric mechanism of EGFR activation in physiological and pathological contexts. *Biophys J* 2019; 117(1): 5–13. doi: 10.1016/j.bpj.2019.05.021.
- Jonna S, Feldman RA, Swensen J et al. Detection of NRG1 gene fusions in solid tumors. *Clin Cancer Res* 2019; 25(16): 4966–4972. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0160.
- Drilon A, Somwar R, Mangatt BP et al. Response to ERBB3-directed targeted therapy in NRG1-rearranged cancers. *Cancer Discov* 2018; 8(6): 686–695. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-1004.
- Ptáková N, Martínek P, Holubec L et al. Identification of tumors with NRG1 rearrangement, including a novel putative pathogenic UNC5D-NRG1 gene fusion in prostate cancer by data-drilling a de-identified tumor database. *Genes Chromosomes Cancer* 2021; 60(7): 474–481. doi: 10.1002/gcc.22942.

- Nakaoku T, Tsuta K, Ichikawa H et al. Druggable oncogene fusions in invasive mucinous lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2014; 20(12): 3087–3093. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0107.
- Shim HS, Kenudson M, Zheng Z et al. Unique genetic and survival characteristics of invasive mucinous adenocarcinoma of the lung. *J Thorac Oncol* 2015; 10(8): 1156–1162. doi: 10.1097/JTO.0000000000000579.
- Chang JC, Offin M, Falcon C et al. Comprehensive molecular and clinicopathologic analysis of 200 pulmonary invasive mucinous adenocarcinomas identifies distinct characteristics of molecular subtypes. *Clin Cancer Res* 2021; 27(14): 4066–4076. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0423.
- Laskin J, Liu SV, Tolba K et al. NRG1 fusion-driven tumors: biology, detection, and the therapeutic role of afatinib and other ErbB-targeting agents. *Ann Oncol* 2020; 31(12): 1693–1703. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2335.
- Cadranel J, Liu SV, Duruisseaux M et al. Therapeutic potential of Afatinib in NRG1 fusion-driven solid tumors: a case series. *Oncologist* 2020; 26(1): 7–16. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0379.
- Drilon A, Duruisseaux M, Han JY et al. Clinicopathologic features and response to therapy of NRG1 fusion-driven lung cancers: the eNRGy1 global multicenter registry. *J Clin Oncol* 2021; 39(25): 2791–2802. doi: 10.1200/JCO.20.03307.
- Gaborit N, Lindzen M, Yarden Y. Emerging anticancer antibodies and combination therapies targeting HER3/ERBB3. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12(3): 576–592. doi: 10.1080/21645515.2015.1102809.
- Mishra R, Patel H, Alanazi S et al. HER3 signaling and targeted therapy in cancer. *Oncol Rev* 2018; 12(1): 355. doi: 10.4081/oncol.2018.355.
- Schram AM, O'Reilly EM, Somwar R et al. Clinical proof of concept for MCLA-128, a bispecific HER2/3 antibody therapy, in NRG1 fusion-positive cancers. *Mol Cancer Ther* 2019; 18 (Suppl 12): PR02. doi: 10.1158/1535-7163.TARG-19-PR02.
- Tirunagaru VG, Estrada-Bernal A, Yu H et al. Tarloxotinib exhibits potent activity in NRG1 fusion and rearranged cancers. *Cancer Res* 2019; 79 (Suppl 13): 2202a.
- Study of seribantumab in adult patients with NRG1 gene fusion positive advanced solid tumors. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04383210?term=NCT04383210&draw=2&rank=1>.
- A study of zenocutuzumab (MCLA-128) in patients with solid tumors harboring an NRG1 fusion. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02912949?term=NCT02912949&draw=2&rank=1>.
- Study of tarloxotinib in Pts with NSCLC (EGFR exon 20 insertion, HER2-activating mutations) & other solid tumors with NRG1/ERBB gene fusions (RAIN). [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03805841?term=NCT03805841&draw=2&rank=131>.
- Afatinib in advanced NRG1-rearranged malignancies: the NCT/DKTK PMO-1604 phase-II trial. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04410653?view=record>.
- An open-labeled, single-arm clinical study to evaluate the efficacy of afatinib in treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with NRG1-fusion. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04814056>.
- Dermawan JK, Zou Y, Antonescu CR. Neuregulin 1 (NRG1) fusion-positive high-grade spindle cell sarcoma: a distinct group of soft tissue tumors with metastatic potential. *Genes Chromosomes Cancer* 2022; 61(3): 123–130. doi: 10.1002/gcc.23008.

Olanzapin v onkologické paliativní péči

Olanzapine in oncology palliative care

Šoukalová Z.

Onkologické oddělení, Nemocnice Jihlava

Souhrn

Východiska: Olanzapin je účinné antipsychotikum využívané v psychiatrii pro léčbu psychóz, zejména schizofrenie a schizoafektivních poruch. Patří mezi antipsychotika 2. generace, svým mechanismem účinku se řadí mezi multireceptorové antagonisty (MARTA) a ovlivňuje jak dopaminový, tak serotoninový, adrenalinový, histaminový a muskarinový systém. Široký farmakodynamický profil olanzapinu je předpokladem pro široké indikační spektrum s lepším profilem nežádoucích účinků oproti klasickým antipsychotikům. S výhodou ho lze použít v řadě situací u onkologických pacientů v paliativní léčbě i v terminálních fázích nemoci. **Cíl:** Přehledový článek představuje možné indikace olanzapinu v onkologické paliativní péči. Indikace použití antipsychotik v paliativní medicíně zahrnují kromě řešení deliria a úzkosti i nevolnost, zvracení a nechutenství. Olanzapin je účinné antiemetikum u onkologických pacientů s nádorem indukovanou nevolností i v rámci antiemetických režimů při chemoterapii indukované nauzeje a zvracení. Olanzapin je účinný prostředek v řešení delirantních stavů, stejně účinný jako haloperidol, ale s nižším profilem toxicity. Zvyšuje chuť k jídlu, lze jej tedy s výhodou využít u pacientů s anorexií a hubnutím. Lze využívat jeho anxiolytický a náladu stabilizující efekt a v řadě situací jej lze podávat i jako koanalgetikum, zejména u tzv. celkové bolesti („total pain“). Prokazatelně zvyšuje kvalitu života pacientů s pokročilým onkologickým onemocněním. **Závěr:** Díky svému účinku, jednoduchému dávkování a dobrému bezpečnostnímu profilu představuje olanzapin užitečný lék pro běžnou klinickou praxi onkologa – nepsychiatra.

Klíčová slova

olanzapin – paliativní péče – delirium – nechutenství – nevolnost – úzkost – nespavost – celková bolest

Summary

Background: Olanzapine is an effective antipsychotic drug used in psychiatry to treat psychoses, especially schizophrenia and schizoaffective disorders. It belongs to the 2nd generation antipsychotics, its mechanism of action ranks among multireceptor antagonists (MARTA); it affects the dopamine, serotonin, adrenaline, histamine, and muscarinic systems. The broad pharmacodynamic profile of olanzapine provides for a broad indication spectrum with a better adverse effect profile compared to conventional antipsychotics. It can be used in a number of situations to benefit cancer patients in palliative care as well as in the terminal stages of the disease. **Purpose:** The review article presents possible indications for olanzapine in oncological palliative care. Apart from dealing with delirium and anxiety, indications for the use of antipsychotics in palliative medicine include the management of nausea, vomiting and loss of appetite. Olanzapine is an effective antiemetic in cancer patients with tumor-induced nausea and in antiemetic regimens for chemotherapy-induced nausea and vomiting. Olanzapine is an effective treatment for delirium, as effective as haloperidol, but with a lower toxicity profile. It increases appetite and can be used with advantage in patients with anorexia and weight loss. It is possible to use its anxiolytic and mood-stabilizing effects; in many situations, it can serve well as a co-analgesic, especially in the so-called total pain. It is proven to increase the quality of life of patients with advanced cancer. **Conclusion:** Due to its effect, simple dosage and a good safety profile, olanzapine is a useful drug for the routine clinical practice of an oncologist – a non-psychiatrist.

Key words

olanzapine – palliative care – delirium – anorexia – nausea – anxiety – sleep disorders – total pain

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

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

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

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



MUDr. Zuzana Šoukalová
Onkologické oddělení
Nemocnice Jihlava
Vrchlického 59
586 01 Jihlava
e-mail: soukalovaz@nemji.cz

Obdrženo/Submitted: 3. 8. 2021

Přijato/Accepted: 24. 10. 2021

doi: 10.48095/ccko2022276

Úvod

Paliativní péče u onkologického pacienta má za cíl zlepšovat, nebo aspoň udržet kvalitu života v období, kdy je nemoc inkurabilní. Onkologické onemocnění ve všech svých fázích může provázet řada potíží, jako je bolest, dušnost, nevolnost, nechutenství, úbytek na váze, únava a slabost, zvracení, průjem, zácpa apod. Onkologické onemocnění nepřináší jen potíže somatické, ale i psychické, jako jsou úzkost, deprese, poruchy spánku a v terminálních fázích onemocnění nejsou vzácné ani delirantní stavy. Úspěšná onkologická léčba není otázkou jen redukce nebo eradikace nádorové masy, ale i otázkou intenzivního řešení potíží, které onemocnění přináší. Onkolog je proto odborníkem nejenom na protinádorovou léčbu, ale i na zvládnutí symptomů nemoci, na tzv. podpůrnou léčbu. Psychofarmaka jsou skupina léčiv, ve kterých se obvykle onkologové necítí jisti, a z řady důvodů používají poměrně úzké spektrum léčiv. V následujícím přehledu je představen olanzapin, účinné psychofarmakum, které může onkolog využít v řadě „nepsychotických“ indikací u onkologického pacienta.

Antipsychotika – úvod pro nepsychiatra

Antipsychotika (dříve neuroleptika) patří mezi psychofarmaka primárně používaná v psychiatrii k léčbě psychóz, bipo-

lárních afektivních poruch, jinak nezvladatelných úzkostí, depresí či k tlumení agitovanosti, agresivity a psychomotorického neklidu. Dále jsou využívána pro řešení delirantních stavů.

Efekt antipsychotik je daný působením na mediátorové systémy mozku, a to blokadou různých receptorů, zejména dopaminergních. Přesný mechanismus antipsychotického účinku není dosud objasněn. Pro všechna antipsychotika je společné, že blokují dopaminové D₂, příp. D₃ receptory v mozku (v současnosti je popsáno 5 podtypů dopaminových receptorů D₁–D₅). Dopamin je důležitý neurotransmitter v mozku, při nadměrné stimulaci dopaminergního systému vzniká neklid, napětí, hostilita až agresivita. Dopamin hraje důležitou roli při činnostech důležitých pro zachování života a rodu: při příjmu potravy a tekutin a při sexualitě; díky dopaminu je toto chování spojeno s pocitem uspokojení. Zvýšení hladiny dopaminu v mozku u pacientů s psychózou je pravděpodobným podkladem narušeného zpracování informací, čímž dochází k odchýlnému připsání významu nedůležitým podnětům. Hyperdopaminergní stav je způsobený zvýšenou syntézou dopaminu presynapticky a zároveň zvýšeným uvolněním dopaminu ze synapsí, což bylo opakovaně prokázáno pomocí PET a zvýšení vychytávání ¹⁸F-DOPA v bazálních gangliích [1]. V mozku jsou

dopaminové D₂ receptory umístěny v bazálních gangliích, hypofýze, limbickém systému, temporální kůře a v area postrema [2]. Jednotlivé oblasti zodpovídají za různé antipsychotické účinky. Předpokládá se, že blokáda D₂ receptorů v bazálních gangliích se podílí na úpravě některých kognitivních funkcí, jako je např. motorické tempo a exekutivní funkce. V mezolimbickém systému snižuje blokáda D₂ emoční naléhavost psychotické produkce a v mezokortikálních oblastech je spojena s úpravou poruch myšlení, vnímání a kognitivních funkcí. Area postrema ovlivňuje centrum zvracení. Blokáda D₂ receptorů antipsychotiky nebo thiethylperazinem i metoklopramidem má v area postrema antiemetický účinek. Blokáda D₂ receptorů je však zodpovědná i za nežádoucí antidopaminergní účinky, zejména extrapyramidový hypertonicky-hypokinetický syndrom a za hyperprolaktinémii.

Antipsychotika se dělí na tři skupiny: 1. generace neboli klasická antipsychotika, 2. generace neboli atypická antipsychotika a třetí je skupina dopaminergních stabilizátorů (tab. 1).

Klasická antipsychotika se vážou na D₂ receptory silně a dlouhodobě. PET vyšetření ukázala, že minimální obsazenost D₂ receptorů ve striatu musí k dosažení antipsychotického působení činit 40–60 %. Pokud však přesáhne 80 %, vzniknou extrapyramidové nežádoucí účinky [3].

Tab. 1. Přehled antipsychotik. Upraveno podle [2].

Skupina	Podskupiny	Léky	Receptory
antipsychotika 1. generace	1) sedativní, nízké potentní	chlorpromazin, levomepromazin, chloprotilen, flupentixol, zyklopentixol	D ₂ , 5HT ₁ , 5HT ₂ , α-1, α-2, H ₁ , M
	2) incizivní, vysoce potentní	haloperidol, melprenon, flufenazin	D ₂ , 5HT ₂ , α-1
antipsychotika 2. generace	1) selektivní antagonisté dopaminových receptorů	amisulprid tiaprid	D ₂ /D ₃
	2) SDA – serotoninoví, dopaminoví a alfa-1 antagonisté	risperidon, ziprasidon, sertindol	D ₂ , 5HT ₁ , 5HT ₂ , α-1, α-2, H ₁
	3) MARTA – multireceptoroví antagonisté	klozapin, olanzapin , quetiapin, zotepin	D ₂ , 5HT ₁ , 5HT ₂ , α-1, α-2, H ₁ , M, SRI, NRI,
dopaminergní stabilizátory		ripiprazol, brexpiprazol	D ₂

α-1, α-2 – adrenergní receptory, D₂, D₃ – dopaminové receptory, H₁ – histaminové receptory, 5HT₁, 5HT₂ – serotoninové receptory, M – muskarinové receptory, NRI – blokáda zpětného vychytávání noradrenalinu, SRI – blokáda zpětného vychytávání serotoninu

Tab. 2. Předpokládané klinické efekty blokády receptorových systémů ovlivňovaných antipsychotiky. Převzato z [5].

Receptorový systém	Žádoucí účinky	Nežádoucí účinky
D2 autoreceptory	Zvýšením dopaminu prefrontálně by mělo dojít ke zlepšení negativních, depresivních a kognitivních příznaků .	neznámé
D2	Antipsychotické působení způsobené blokadou v limbickém systému, kortexu a bazálních gangliích. Blokáda v area postrema – antiemetické působení.	nadměrná blokáda ve striatu – vznik EPS, nadměrná blokáda laktotropních buněk adenohipofýzy – hyperprolaktinemie , up-regulace receptorů ve striatu – riziko tarditivních dyskinezií
5HT-2	Zvýšením dopaminu prefrontálně by mělo dojít ke zlepšení negativních, depresivních a kognitivních příznaků . Zvýšení dopaminu ve striatu by mělo snížovat potenciál vyvolání EPS . Zvýšené množství hlubokých stadií spánku a snížení paradoxního spánku může mít souvislost s terapeutickým ovlivněním dystymie (platí pro podtyp 5HT2A).	zvýšení hmotnosti (především podtyp 5HT2C)
5HT-1A	Potenciálně anxiolytické působení . Zvýšením dopaminu prefrontálně by mělo dojít ke zlepšení negativních, depresivních a kognitivních příznaků	neznámé
α-1	psycholeptický účinek (apatie, hypobulie) – je-li žádoucí	posturální hypotenze, závratě, reflexní tachykardie, psycholeptický účinek (apatie, hypobulie), sexuální dysfunkce
α-2	neznámé	blokáda antihypertenzivního účinku klonidinu a methylidopy
H1	sedace	sedace, zvýšení hmotnosti
M1	sedace, menší výskyt EPS	periferní: rozmazané vidění, záchvat či exacerbace glaukomu, sucho v ústech, sinusová tachykardie, zácpa, retence moči, snížené pocení; centrální: poruchy paměti, při předávkování zmatenost až delirium
SRI	potenciálně antidepresivní a anxiolytické působení	nauzea, dyspeptický syndrom, snížení či zvýšení úzkosti v závislosti na dávce, sexuální dysfunkce, EPS
NRI	potenciálně antidepresivní a anxiolytické působení	třes, tachykardie

α-1, α-2 – adrenergní receptory, D2 – dopaminové receptory, EPS – extrapyramidový syndrom, H1 – histaminové receptory, 5HT1, 5HT2 – serotoninové receptory, M – muskarinové receptory, NRI – blokáda zpětného vychytávání noradrenalinu, SRI – blokáda zpětného vychytávání serotoninu

Antipsychotika 2. generace, na rozdíl od klasických antipsychotik 1. generace, povětšinou blokují D2/D3 receptory selektivně extrastriálně. Vazba na tyto dopaminové receptory je oproti antipsychotikům 1. generace volnější, s vyšší disociační konstantou a kratším poločasem. To zodpovídá za lepší toleranci, nižší výskyt extrapyramidových účinků, hyperprolaktinemie a vyšší efek-

tivitu oproti preparátům z 1. generace. Dělí se dle receptorového profilu na 1) selektivní dopaminové antagonisty, 2) serotoninové a dopaminové antagonisty (SDA) a 3) mnohočetné receptorové antagonisty (MARTA).

Antipsychotika 2. generace patřící do skupiny MARTA jsou antagonisté více typů receptorů; kromě blokády D2 receptorů antagonistují i serotoninové, hi-

staminové, muskarinové a adrenergní receptory. V tab. 2 je shrnutí účinků blokády jednotlivých podskupin receptorů – jak těch žádoucích, tak i nežádoucích. Blokáda dopaminových receptorů D2 zodpovídá za antipsychotický a antiemetický efekt, ale i za zmiňované extrapyramidové účinky, tarditivní dyskinezy, příp. hyperprolaktinemii. Ovlivnění serotoninového systému vysvětluje úči-

Tab. 3. Míra blokace jednotlivých receptorů. Upraveno podle [6].

	D2	5HT1	5HT2	α-1	α-2	H1	M	SRI	NRI
olanzapin	++	-	+++	++	+	++	++	-	-

α-1, α-2 – adrenergní receptory, D2 – dopaminové receptory, H1 – histaminové receptory, 5HT1, 5HT2 – serotoninové receptory, M – muskarinové receptory, NRI – blokáda zpětného vychytávání noradrenalinu, SRI – blokáda zpětného vychytávání serotoninu

Tab. 4. Nežádoucí účinky olanzapinu.

	EPS	Anticholinergní účinky	Sedace	Zvýšení hmotnosti	Ortostatická hypotenze	Zvýšení prolaktinu	↑QTc	Sexuální poruchy
haloperidol	+++	0	+	+	+	+++	+	++
levomepromazin	+	+++	+++	++	+++	++	++	+++
risperidon	+	+	+	++	+	+++	0	++
quetiapin	+	+	++	++	++	0	0	+
olanzapin	0	+	++	+++	+	0	0	+

0 – žádné či zřídka riziko; + mírné riziko; ++ občasné riziko; +++ velmi časté riziko; EPS – extrapyramidové příznaky; QTc – korigovaný QT interval z EKG

nek na negativní příznaky schizofrenie, na kognitivní příznaky, zejména paměť, depresivní příznaky a zároveň vysvětluje menší výskyt extrapyramidových nežádoucích účinků. Blokáda alfa-adrenergních, muskarinových a histaminových receptorů je zodpovědná spíše za vedlejší účinky, jako jsou hypotenze s rizikem pádu, sucho v ústech, prodloužení QT intervalu, sedace a zvýšení hmotnosti.

Olanzapin

Olanzapin je antipsychotikum 2. generace patřící do skupiny MARTA. V předklinických studiích vykazuje olanzapin širokou afinitu k řadě receptorů pro serotonin (5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆) a dopamin (D_{1–5}); ovlivňuje cholinergní a muskarinové receptory (M_{1–5}), alfa₁-adrenergní a histaminové H₁ receptory. Olanzapin vykazoval *in vitro* **větší afinitu k serotoninovým 5HT₂ receptorům než k dopaminovým D₂ receptorům** a vyšší 5HT₂ než D₂ aktivitu na *in vivo* modelech [4]. Přehled míry blokace jednotlivých receptorů ukazuje tab. 3. Elektrofyziologické studie ukázaly, že olanzapin selektivně snižuje aktivitu

mezolimbických dopaminergních neuronů bez výraznějšího účinku na striatální dráhy ovládající motoriku. Proto u něj nemusíme mít obavy z extrapyramidových příznaků. Vyšší afinita k serotoninovým receptorům nám umožňuje podávat olanzapin i při úzkostně-depresivních stavech a při poruchách spánku. Znalost receptorového profilu olanzapinu vysvětluje možnost jeho použití v širších indikacích mimo psychózy, a to s lepším profilem nežádoucích účinků. V tab. 4 můžeme vidět míru blokady jednotlivých receptorů ve srovnání s nejznámějšími antipsychotiky. Olanzapin nevyvolává obávané extrapyramidové příznaky ani hyperprolaktinémii a nemá vliv na prodloužení QT intervalu. Zato má větší sedativní účinky a zvyšuje hmotnost, čehož lze využít i s terapeutickým záměrem.

Indikace olanzapinu v onkologii a paliativní medicíně

Nauzea a zvracení po chemoterapii

Nejznámější použití olanzapinu v onkologii je v tzv. olanzapinovém antiemetickém režimu. Je účinný v akutní

i opožděné nevolnosti při podání vysoce i středně emetogenní chemoterapie. Může se podávat v kombinaci s palonosetronem a kortikoidy. V profylaxi opožděné nevolnosti je dokonce účinnější než aprepitant [7]. Přidání olanzapinu ke standardní dvojkombinaci setron a kortikoid místo přidání aprepitantu je výhodné kromě ceny i v možnosti podání už během prvního cyklu chemoterapie.

V profylaxi akutního zvracení je čtyřkombinace palonosetron + NK1 inhibitor + dexametazon + olanzapin účinná až v 95 %. Dle posledních dat se tato čtyřkombinace může stát novým standardem v antiemetické terapii u vysoce emetogenní chemoterapie založené na cisplatině [8].

Nauzea a zvracení v paliativní péči

Nauzea a nechutenství jsou častými projevy samotného onkologického onemocnění bez ohledu na léčbu cytostatiky. Nevolnost u pokročilého onkologického onemocnění může být způsobená řadou příčin, od samotného postižení trávicího traktu přes různé metabolické příčiny při selhávání jater, led-

vin, hyperkalcemii, acidóze apod. až po příčiny jako nedostatečně tlumená bolest, úzkost nebo i soor v dutině ústní či úporná zácpa.

Zvracení je koordinováno v prodloužené míše několika cestami: z periferie přes n. vagus a nn. splachnici (vedoucí z nitrobršních orgánů), přes vestibulární systém (H1 histaminové a M1 cholinergní receptory), centrálně z vyšších center mozku (např. při anticipačním zvracení při chemoterapii) a přes area postrema. Area postrema se nachází uvnitř dorzálního povrchu prodloužené míchy, na spodině čtvrté mozkové komory a obsahuje tzv. chemoreceptorovou spouštěcí zónu. Jedná se o bohatě cévně zásobenou oblast, která nemá hemoencefalickou bariéru a tím může být přístupná metabolitům z mozkomíšního moku i z krve, zatímco centrum pro zvracení je uloženo za hemoencefalickou bariérou. Stimulací řady receptorů (opioidní, 5HT3 a D2 dopaminové receptory), které se zde nacházejí, je zachycen signál z periferie, který je převeden dále do centra zvracení, které je odpovědné za vyvolání zvracení. Zde je místo působení olanzapinu jako antiemetika, zejména blokadou 5HT2 a 5HT3 receptorů, ale i D2, H1 a muskarinových receptorů.

Velká většina klinických studií je zaměřena na roli olanzapinu jako antiemetika během emetogenní onkologické léčby. Studií zkoumajících efekt olanzapinu v paliativní péči není mnoho. V roce 2019 byla publikována randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie, která zkoumala bezpečnost a účinnost olanzapinu jako antiemetika u pacientů s pokročilým onkologickým onemocněním, kteří nebyli léčeni chemoterapií nebo radioterapií [9]. Studie se účastnilo 30 pacientů, kteří měli chronickou nevolnost hodnocenou v numerické škále 0–10; vstupním kritériem byla nutná intenzita nevolnosti > 3. Pacientům byl podáván olanzapin v dávce 5 mg/den po dobu 1 týdne nebo placebo. Po týdnu užívání byl v rameni s olanzapinem zaznamenán pokles nevolnosti o 8 bodů oproti skupině s placebem (95% CI 7–8; $p < 0,001$). Pacienti v rameni s olanzapinem hlásili nejenom menší nevolnost, nižší nutnost užívání ji-

ných antiemetik a lepší chuť k jídlu, ale i menší sedaci a únavu a lepší celkovou pohodu. Žádný z pacientů, kteří dostávali olanzapin, nezaznamenal nadměrnou sedaci nebo jiné nežádoucí účinky.

Zvláštní situací, kde může být olanzapin použit, je opioidy navozená nevolnost. Zahájení léčby opioidy bývá relativně často spojené s výskytem nauzey a zvracení. Prevalence u nauzey je 8–35 % a u zvracení 14–40 % [10]. Tyto symptomy vznikají na podkladě přímé interakce morfinu s opioidními receptory v area postrema. Po 7–10 dnech se vůči nežádoucím účinkům opioidů vytváří tolerance. Při zahajování opioidní analgetické medikace je proto vhodné poskytnout pacientům k dispozici účinné antiemetikum. Nejčastěji se používají metoklopramid a setrony, a to i přesto, že neproběhly klinické studie, které by v této indikaci prokázaly jejich efekt. V jedné multicentrické, dvojité zaslepené studii byl efekt metoklopramidu a ondasetronu na opioidy navozenou nevolnost stejně účinný jako placebo [11]. Naopak olanzapin a risperidon v malých studiích účinnost prokázaly [12].

Nechutenství v paliativní péči

Nechutenství s malnutricí provází až 80 % nemocných s pokročilým onkologickým onemocněním. Nádorová anorexie je patofyziologický syndrom multifaktoriální etiologie, jejímž podkladem je komplexní metabolická porucha [13]. Přítomnost malignity vyvolává přes aktivaci cytokinů až systémovou zánětlivou odpověď, kde aktivace centrálních cytokinových systémů vyvolává nechutenství. Vztah k jídlu a apetit jsou regulovány i histaminergním systémem v mozku. Ten moduluje kromě spánkového rytmu, bdělosti, učení a paměti i kontrolu nad chutí k jídlu [14]. Blokadou histaminového receptoru H1 olanzapinem dochází ke zvýšené chuti k jídlu. V psychiatrii se jedná o účinek nežádoucí, protože u pacientů dochází k poměrně výraznému a nechtěnému nárůstu hmotnosti. Tento efekt však lze využít záměrně terapeuticky. Olanzapin byl v několika studiích testován u pacientů s mentální anorexií, kde prokázal určitý benefit [15].

V roce 2019 byly publikovány výsledky japonské studie, která zkoumala efekt

nízké dávky olanzapinu na zvýšení chuti k jídlu u pacientů s pokročilým onkologickým onemocněním. U všech 80 pacientů bylo dokumentováno zvýšení příjmu potravy na $149 \pm 12,2$ % jejich obvyklého průměru. Olanzapin prokázal efekt na zvýšení chuti k jídlu i u poloviny pacientů, kteří vstupně netrpěli nevolnostmi. Tohoto efektu bylo dosaženo podáváním olanzapinu v dávce 1,5 mg/den, vyšší dávka již efekt nezvyšovala [16].

Delirium

Delirium je definováno jako akutní stav zmatenosti, poruchy pozornosti, kolísavého stavu vědomí a kolísavého psychomotorického tempa, ke kterému dochází v důsledku somatické nebo psychické choroby nebo poruchy přesahující adaptační schopnosti mozku. Je to nejčastější neuropsychiatrický syndrom u terminálně nemocných onkologických pacientů. Delirium je přítomno min. u 25–50 % hospitalizovaných a u 80–90 % pacientů v závěru života [17]. Podle převažujícího charakteru psychomotorických projevů se dělí na hyperaktivní (agitované), hypoaktivní a smíšené. Příčiny deliria jsou velmi rozmanité: organické poruchy CNS (tumor, metastázy, krvácení, encefalopatie po radioterapii), metabolické příčiny (hypoxie různé etiologie, hyperkapnie, jaterní a ledvinné selhání, poruchy acidobazické rovnováhy, hyponatremie, hyperkalcemie, dekompenzovaný diabetes mellitus), infekce, febrilie, sepse, oběhové příčiny (dehydratace, hypovolemie, srdeční selhání, šokové stavy), anemie, malnutrice, abstinenční syndrom, a to i při náhlém vysazení léků (alkohol, nikotin, benzodiazepiny, opioidy, kortikoidy, antidepresiva). Delirium může být potenco- váno i užíváním některých léků (anticholinergika, antikonvulziva, antidepresiva, antiemetika, antihistaminika, antiparkinsonika, neuroleptika, kortikosteroidy, nesteroidní antiflogistika a řada jiných). Mezi další významné faktory, které mohou vést k nástupu nebo prohloubení deliria, patří úzkost, deprese, nekontrovaná bolest, nedostatek kvalitního spánku, cizí a rušné prostředí. U pacientů v pokročilých stádiích nemoci nacházíme často současně několik možných příčin.

Je zřejmé, že terapeutický přístup k pacientovi v deliriu musí být rovněž komplexní. Kromě farmakoterapie je důležitá i samotná prevence, odstranění možných příčin a další nefarmakologické postupy. Antipsychotika jsou však základem farmakoterapie delirií. Zlatým standardem je haloperidol, který však přináší riziko extrapyramidového syndromu, např. u pacientů s Parkinsonovou nemocí je kontraindikován. Ve srovnání s haloperidolem má olanzapin prokazatelně stejnou účinnost [18], ale s lepším bezpečnostním profilem, což potvrdil i nedávno provedený systematický přehled a metaanalýza 15 randomizovaných klinických studií [19]. Olanzapin s dalšími antipsychotiky 2. generace vykazoval nižší riziko výskytu extrapyramidového syndromu. Efektivitu olanzapinu ve srovnání s haloperidolem řešila i recentní nizozemská studie, jejíž výsledky byly publikovány v roce 2020. Šlo o randomizovanou klinickou studii fáze III, kdy bylo srovnáváno použití olanzapinu vs. haloperidolu při deliriu u hospitalizovaného pacienta s pokročilým onkologickým onemocněním [20]. Olanzapin prokázal stejnou účinnost jako haloperidol, jen s vyšším podílem sedace, což může být při noční agitovanosti u hyperaktivního deliria žádoucí efekt. Efektivita olanzapinu však může být ovlivněna věkem. V jedné jihokorejské studii byla prokázána nižší účinnost olanzapinu ve skupině pacientů starších 75 let oproti pacientům mladším 75 let. Ve věkové skupině 75+ odpovědělo na léčbu olanzapinem 28,5 % pacientů, přičemž u ostatních antipsychotik byla zaznamenána odpověď u 46,8 % pacientů. U pacientů ve věku ≤ 75 let však byla účinnost olanzapinu vyšší než u ostatních antipsychotik (haloperidol, risperidon a quetiapin). Bezpečnost byla stejná ve všech věkových kategoriích [21]. V případě deliria nasedajícího na demenci u geriatrických pacientů je proto nutné očekávat nižší účinnost.

V případě hyperaktivního deliria je někdy nutná jiná cesta podání než perorální tablety. Olanzapin je k dispozici také v orodispergovatelné formě, kdy se podává rozpustná tableta do úst sublingválně nebo na bukalní sliznici. Zde dochází k poměrně rychlému vstřebání i při

horší spolupráci pacienta. V psychiatrii je využívána depotní parenterální forma olanzapinu. V prostředí paliativní péče v USA je olanzapin poměrně často podáván subkutánně. V jedné studii [22] onkologickým pacientům v agitovaném deliriu, kteří nereagovali na parenterálně podávaný haloperidol, podávali olanzapin v dávce 5–10 mg s.c. každých 8 hodin po dobu 3 dnů, pak pokračovali v podávání haloperidolu. V ČR je olanzapin pro parenterální podávání registrovaný, není ale v současnosti hrazen ze zdravotního pojištění. Byla také publikována data o intravenózním použití olanzapinu v emergentní situaci u agitovaného pacienta v kombinaci s midazolamem [23], tato forma však v současnosti v ČR není dostupná.

Úzkost

Úzkost je jedním ze symptomů, který provází pokročilé onkologické onemocnění a který v závěru života vystupuje mnohdy do popředí. Úzkost je emoční stav vyjadřující strach a obavy, zlou předtuchu, která může přerůst do úzkostné poruchy v momentě, kdy adaptační mechanismy osobnosti, schopnost vypořádat se s problémy a strategie řešení selhávají. Jde o situaci, kdy se strach, přirozená obranná reakce na ohrožení, stává problémem sám o sobě. Umění úzkost rozeznat a dobře na ni reagovat je součástí dobré praxe v onkologii i paliativní medicíně. Základem je psychotherapeutický přístup, vč. dobré komunikace, který lze v případě potřeby rozšířit o přístup farmakologický. K seznámení se s jednoduchými principy základního psychotherapeutického přístupu k pacientovi s úzkostí odkazují na Doporučení ČSPM k léčbě symptomů v paliativní péči [17]. Základem krátkodobé péče jsou benzodiazepiny, které však po 3–4 týdnech ztrácejí svou účinnost, zvyšuje se riziko závislosti a úzkostných stavů při jejich vysazování. Pro dlouhodobou léčbu jsou léky volby farmaka z řad antidepresiv a antipsychotik.

Anxiolytické účinky a potenciální zmírnění depresivních symptomů olanzapinu lze vysvětlit jeho blokadou zejména serotoninových receptorů 5HT₂ a 5HT₃. V psychiatrii je anxiolytický efekt olanzapinu známý. Několik randomizovaných

studií v psychiatrii prokázalo efekt olanzapinu na generalizovanou úzkostnou poruchu vyskytující se paralelně u pacientů se schizofrenií [24]. Studie prokazující anxiolytický efekt v paliativní medicíně dosud chybí.

Deprese

Olanzapin se využívá v psychiatrii jako augmentace antidepresivní medikace u refrakterních depresivních stavů a je součástí léčby bipolární deprese. Využívá se jeho účinek na stabilizaci nálady, a proto je běžně předepisován i v situacích, kdy pacient netrpí psychotickými symptomy [25]. V paliativní indikaci lze olanzapin přidat k běžnému antidepresivu (např. SSRI) do kombinace, kdy kromě jiných účinků potencuje antidepresivní efekt.

Poruchy spánku

Velká část onkologických pacientů v paliativní péči přes únavu a slabost trpí nespavostí nebo poruchami spánkového rytmu. Terapie nespavosti vyžaduje komplexní přístup, kde kromě farmakoterapie jsou neméně důležitá režimová opatření a psychotherapeutický přístup. Olanzapin díky působení na histaminergní a muskarinové receptory vyvolává sedaci, která může být využívána při poruchách spánku. Olanzapin a antipsychotika vůbec nejsou při farmakoterapii lékem první volby; psychiatrická společnost dokonce ve svých doporučených postupech uvádí, že olanzapin a quetiapin mohou být v léčbě nespavosti vyzkoušeny jen ve zcela výjimečných případech, neboť jejich pozitivní účinek nebyl publikovanými studiemi prokázán a mohou mít závažné nežádoucí účinky. V opozici stojí doporučené postupy pro praktické lékaře, které užití antipsychotik (tiapridalu, olanzapinu a risperidonu) dokonce favorizují před benzodiazepiny (BZD) a benzodiazepinům podobnými hypnotiky – zolpidemem a zopiklonem (benzodiazepine receptor stimulating agents – BZRA), protože patří mezi synchronizátory biologických rytmů. Autoři tuto preferenci vysvětlují schopností BZD a BZRA ovlivnit nejen start a kontinuitu spánku, ale právě i synchronizaci biologických rytmů [26], co lze využít i v paliativní medicíně. Olanzapin

Ize použit v situacích, kdy se u pacienta kombinují potíže, ve kterých může být olanzapin účinný, jako je úzkost, nechutenství a počínající delirantní stavy, nebo když se chceme vyhnout benzdiazepinům a klasická hypnotika jsou bez efektu.

Bolest

Bolest často chápeme jen jako nepřijemný nociceptivní prožitek vyvolaný fyzickým poškozením tkání. Holistický přístup k bolesti definuje koncept tzv. celkové bolesti „total pain“, kdy popisuje celkové utrpení člověka vč. emocionálních, sociálních a duchovních zdrojů bolesti a utrpení. Je pochopitelné, že úzkost, beznaděj, deprese, samota, celková psychická nepohoda fyzickou bolest prohlubují. Někdy se pro pacienty fyzický popis bolesti stává jednoduchým symbolem jejich celkového utrpení a veškerá symptomatologie „se točí“ jen kolem bolesti. Podávání samotných analgetik však v této situaci obvykle není účinné. Pokud pacient udává intenzivní bolest refrakterní na standardní neopioidní a opioidní analgetika, je vhodné přehodnotit, zda se nejedná o komplexní syndrom celkové bolesti. V tom případě jsou vhodná koanalgetika ze skupiny psychofarmak, která fungují jako „psychoanalgetika“. Olanzapin je vhodný u pacientů, kde je bolest provázená neúměrným neklidem, úzkostí a nespavostí.

Olanzapin – praktické informace

Olanzapin je dostupný v perorální formě, jako potahovaná tableta nebo tableta dispergovatelná v ústech je vhodná pro pacienty s polykacími potížemi nebo s menší mírou spolupráce, např. při deliriu. V psychiatrii je ještě dostupná parenterální depotní forma. Startovací dávka je 5 mg, maximální dávka je 20 mg. Nejnížší dostupná síla je 2,5 mg, řada tablet má dělicí rýhu pro půlení tablety. Lék se díky delšímu poločasu podává 1× denně, obvykle ve večerní dávce. Olanzapin lze podávat bez ohledu na jídlo, protože absorpce není ovlivňována potravou. Další farmakokinetické informace jsou uvedeny v tab. 5.

Z nežádoucích účinků je nejčastější již zmiňovaná sedace – je závislá na dávce;

Tab. 5. Základní klinické a farmakokinetické informace. Upraveno podle [27].

Generické označení	olanzapin
Startovací dávka	5 mg
Terapeutické rozmezí	5–20 mg
Ekvivalent 4 mg risperidonu	15 mg
Biologický poločas	21–54 hod
Čas k dosažení maximální sérové koncentrace	3–6 hod
Předpokládaná optimální plazmatická hladina	20–80 ng/ml
Vylučování do mateřského mléka, % dávky matky na kg	0–2,5 %
Biologická dostupnost	60–80 %
Vazba na bílkoviny	93 %
Hlavní cesta eliminace	CYP1A

řešením může být jen snížení dávky. Z méně častých nežádoucích účinků olanzapinu nutno zmínit ortostatickou hypotenzi s rizikem pádu, metabolické změny, jako je zvýšení hladiny cholesterolu, glukózy a triglyceridů, periferní edémy a mírné anticholinergní účinky vč. obstipace a pocitu suchosti v dutině ústní. Vzhledem k tomu, že dávky používané v paliativní medicíně jsou nižší než při použití z psychiatrických indikací, výskyt těchto nežádoucích účinků je zanedbatelný.

Největší překážkou v preskripci olanzapinu je při úhradě pojišťovnou vazba na odbornost psychiatra. Řešení je v tzv. delegování preskripce psychiatrem nebo předpis s úhradou pacienta. Cena balení se při dávce 10 mg/den pohybuje kolem 160 Kč/měsíc, při dávce 5 mg/den pak okolo 85 Kč/měsíc (údaje k červenci 2021).

Závěr

Olanzapin v rukou onkologa může vést ke zvýšení kvality života u pacientů s pokročilým onkologickým onemocněním. Olanzapin lze použít u pacientů s nevolností, zvracením, nechutenstvím, hubnutím, v delirantních stavech, v situacích psychického distresu, s vědomím jeho anxiolytického a sedativního účinku. V případě refrakterní bolesti lze zvážit jeho použití jako koanalgetika. Díky svému účinku, jednoduchému dávkování a dobrému bezpečnostnímu profilu představuje olanzapin

užitečný lék pro běžnou klinickou praxi onkologa-nepsychiatra.

Literatura

1. Fusar-Poli P, Meyer-Lindenberg A. Striatal presynaptic dopamine in schizophrenia, part II: meta-analysis of [(18)F/(11)C]-DOPA PET studies. *Schizophr Bull* 2013; 39(1): 33–42. doi: 10.1093/schbul/sbr180.
2. Kopeček M. Aktualizované klinické a teoretické aspekty podávání antipsychotik. *Klin Farmakol Farm* 2012; 26(1): 18–29.
3. Arakawa R, Takano A, Halldin C. PET technology for drug development in psychiatry. *Neuropsychopharmacol Rep* 2020; 40(2): 114–121. doi: 10.1002/npr2.12084.
4. SPC Olanzapin Actavis. [online]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/download/spc/SPC2111.pdf>.
5. Kopeček M. Klinické a teoretické aspekty podávání antipsychotik (neuroleptik). *Remedia* 2002; 12: 447–465.
6. Leucht S, Corves C, Arbter D et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9657): 31–41. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61764-X.
7. Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Support Oncol* 2011; 9(5): 188–195. doi: 10.1016/j.suponc.2011.05.002.
8. Hashimoto H, Abe M, Tokuyama O et al. Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(2): 242–249. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30678-3.
9. Navari RM. A placebo controlled, randomized, double-blinded trial of olanzapine for the treatment of chronic nausea and/or vomiting, unrelated to chemotherapy/radiation. *J Clin Oncol* 2019; 37 (31 Suppl): 118.
10. Kozák J, Lejčko J, Vrba I. Opioidy. Praha: Mladá fronta 2018.
11. Hardy J, Daly S, McQuade B et al. A double-blind, randomised, parallel group, multinational, multicentre study comparing a single dose of ondansetron 24 mg p.o. with placebo and metoclopramide 10 mg t.d.s. p.o. in the treatment of opioid-induced nausea and emesis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2002; 10(3): 231–236. doi: 10.1007/s00520-001-0332-1.
12. Torigoe K, Nakahara K, Rahmadi M et al. Usefulness of olanzapine as an adjunct to opioid treatment and

- for the treatment of neuropathic pain. *Anesthesiology* 2012; 116(1): 159–169. doi: 10.1097/ALN.0b013e31823c7e56.
13. Sláma O, Kabelka L, Vorlíček J. Paliativní medicína pro praxi. Praha: Galén 2011.
14. Yanai K, Tashiro M. The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: an insight from human positron emission tomography studies. *Pharmacol Ther* 2007; 113(1): 1–15. doi: 10.1016/j.pharmthera.2006.06.008.
15. Attia E, Steinglass JE, Walsh BT et al. Olanzapine versus placebo in adult outpatients with anorexia nervosa: a randomized clinical trial. *Am J Psychiatry* 2019; 176(6): 449–456. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.18101125.
16. Okamoto H, Shono K, Nozaki-Taguchi N. Low-dose of olanzapine has ameliorating effects on cancer-related anorexia. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 2233–2239. doi: 10.2147/CMAR.S191330.
17. Doporučení ČSPM k léčbě symptomů v paliativní péči Česká společnost paliativní medicíny České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně. [online]. Dostupné z: <https://docplayer.cz/198016335-Doporučení-cspm-k-lecbe-symptomu-v-paliativni-peci-ceska-spolecnost-paliativni-mediciny-ceske-lekarske-spolecnosti-jana-evangelisty-purkyne.html>.
18. Boettger S, Jenewein J, Breitbart W. Haloperidol, risperidone, olanzapine and aripiprazole in the management of delirium: a comparison of efficacy, safety, and side effects. *Palliat Support Care* 2015; 13(4): 1079–1085. doi: 10.1017/S1478951514001059.
19. Kishi T, Hirota T, Matsunaga S et al. Antipsychotic medications for the treatment of delirium: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(7): 767–774. doi: 10.1136/jnnp-2015-311049.
20. van der Vorst MJDL, Neefjes ECW, Boddaert MSA et al. Olanzapine versus haloperidol for treatment of delirium in patients with advanced cancer: a phase III randomized clinical trial. *Oncologist* 2020; 25(3): e570–e577. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0470.
21. Yoon HJ, Park KM, Choi WJ et al. Efficacy and safety of haloperidol versus atypical antipsychotic medications in the treatment of delirium. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 240. doi: 10.1186/1471-244X-13-240.
22. Isayem A, Bush SH, Munsell MF et al. Subcutaneous olanzapine for hyperactive or mixed delirium in patients with advanced cancer: a preliminary study. *J Pain Symptom Manage* 2010; 40(5): 774–782. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.02.017.
23. Chan EW, Taylor DM, Knott JC et al. Intravenous droperidol or olanzapine as an adjunct to midazolam for the acutely agitated patient: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Emerg Med* 2013; 61(1): 72–81. doi: 10.1016/j.annemergmed.2012.07.118.
24. Temmingh H, Stein DJ. Anxiety in patients with schizophrenia: epidemiology and management. *CNS Drugs* 2015; 29(10): 819–832. doi: 10.1007/s40263-015-0282-7.
25. Bowden CL. Atypical antipsychotic augmentation of mood stabilizer therapy in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (Suppl 3): 12–19.
26. Kec D, Ludka O, Hamerníková V et al. Současné trendy v léčbě a diagnostice chronické nespavosti. *Čes Slov Psychiat* 2020; 116(3): 139–149.
27. Basire S. Psychotropic drug directory. HealthComm UK Ltd.: Aberdeen 2010: 202–203.

Imunoterapia nádorových ochorení

Immunotherapy for cancer treatment

Donátová K., Nováková E., Šupolíková M.

Univerzita Komenského, Prírodovedecká fakulta, Katedra mikrobiológie a virológie, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Imunoterapia predstavuje efektívny spôsob liečby mnohých ochorení spojených s poruchami imunitného systému prostredníctvom modulácie imunitnej odpovede organizmu. Zahŕňa viacero možností manipulácie imunitného systému, ktoré buď imunitnú odpoveď potláčajú, alebo ju naopak stimulujú. V súčasnosti má nesmierny význam nielen v kontexte liečby autoimunitných ochorení a imunodeficiencií, ale je taktiež perspektívnou metódou liečby nádorových ochorení. Snaha vedcov využiť vlastnú protinádorovú odpoveď organizmu viedla k objaveniu alternatívnych spôsobov liečby nádorov. **Cieľ:** Cieľom predloženého príspevku je poskytnúť literárny prehľad zameraný na súčasné možnosti imunoterapie nádorových ochorení. Okrem klasických postupov, akými sú chemoterapia a rádioterapia, sa čoraz viac indikujú liečebné postupy spočívajúce v adoptívnej bunkovej terapii a inhibícií kontrolných bodov imunitnej reakcie. Najnovšou podobou adoptívnej bunkovej terapie je využitie T-lymfocytov exprimujúcich chimerické antigénne receptory. Tento typ liečby je indikovaný pri hematologických nádorových ochoreniach. V posledných rokoch sa do popredia dostáva nový prístup nádorovej terapie využívajúci blokáciu tzv. inhibítorov kontrolných bodov prostredníctvom monoklonálnych protilátok. V súčasnosti sa protinádorová terapia zameriava na blokáciu inhibičných molekúl – cytotoxického T-lymfocytového antigenu 4 (CTLA-4) a programovej bunkovej smrti 1 (PD-1). Podaním monoklonálnych protilátok špecifických proti receptorom CTLA-4 dochádza k blokácii väzby medzi CTLA-4 receptormi a B7 ligandmi, čím sa zabráni inhibícii aktivovaných cytotoxických T-lymfocytov. K ďalšiemu typu kontrolných bodov imunitnej reakcie patria molekuly PD-1 exprimované na povrchu T-lymfocytov, B-lymfocytov, ale aj na povrchu myeloidných buniek. Blokácia receptorov PD-1 a ligandov PD-L1 zabraňuje inhibícii T-lymfocytov nádorovými bunkami, čo vedie k zvyšovaniu schopnosti imunitného systému rozpoznať nádorové bunky a následne ich deštruovať. Alternatívnou formou liečby nádorov je aj podávanie nádorových vakcín a nádorovo špecifických monoklonálnych protilátok (mAbs). Využitie mAbs k likvidácii nádorov vyžaduje expresiu tumor špecifických antigénov na povrchu nádorových buniek. Prostredníctvom týchto receptorov mAb nasmeruje cytotoxické bunky, toxíny, liečivá alebo rádioizotopy k nádorovým bunkám, a tým ich deštruuje. Taktiež sú mAbs schopné blokať angiogénu, ktorá je kľúčová pri množení nádorových buniek.

Kľúčové slová

Imunoterapia – nádor – monoklonálna protilátka – vakcína – CTLA-4 – PD-1 – adoptívna bunková terapia

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

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

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

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



doc. RNDr. Miroslava Šupolíková, PhD.
Katedra mikrobiológie a virológie
Prírodovedecká fakulta
Univerzita Komenského v Bratislave
Ilkovičova 6
842 15 Bratislava
Slovenská republika

Obdržané/Submitted: 4. 5. 2021

Prijaté/Accepted: 12. 7. 2021

doi: 10.48095/ccko2022284

Summary

Background: Immunotherapy is an effective way to treat many diseases associated with disorders of the immune system by modulating immune response. It involves several ways of manipulating the immune system, which either suppress the immune response or, on the contrary, stimulates it. Immunotherapy is currently of immense importance not only in the context of the treatment of autoimmune diseases and immunodeficiencies, but it is also a promising method for treating cancer. Efforts to use the body's own anti-tumor response have led to the discovery of alternative treatments for cancer. **Purpose:** The aim of this paper is to provide a literature review focused on the current possibilities of cancer immunotherapy. In addition to classical procedures such as chemotherapy and radiotherapy, treatments consisting of adoptive cell therapy and blockade of immune checkpoints are being increasingly indicated. The latest form of adoptive cell therapy is the use of T-lymphocytes expressing chimeric antigen receptors. This type of treatment is indicated for hematological cancers. In recent years, a new approach to the treatment of cancer has emerged using blockade of immune checkpoints by monoclonal antibodies. At present, antitumor therapy focuses on blocking of inhibitory molecules – cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) and programmed cell death 1 (PD-1). Administration of anti-CTLA-4 receptor specific monoclonal antibodies blocks binding between CTLA-4 receptors and B7 ligands, thereby preventing inhibition of activated cytotoxic T cells. Another type of checkpoints of the immune response include PD-1 molecules expressed on the surface of T-lymphocytes, B-lymphocytes, but also on the surface of myeloid cells. Blockade of PD-1 receptors and PD-L1 ligands prevents the inhibition of T-lymphocytes by tumor cells, leading to an increase in the immune system's ability to recognize tumor cells and subsequently destroy them. Blockade of PD-1 receptors and PD-L1 ligands prevents the inhibition of T-lymphocytes by tumor cells, leading to an increased immune response to the recognition of tumor cells and their subsequent destruction. An alternative form of tumor treatment is the administration of tumor vaccines and tumor-specific monoclonal antibodies (mAbs). The use of mAbs to kill tumors requires the expression of tumor-specific antigens on the surface of tumor cells. Through these receptors, mAb targets cytotoxic cells, toxins, drugs, or radioisotopes to tumor cells and thereby destroys them. Also, mAbs are able to block angiogenesis, which is crucial in tumor cell proliferation.

Key words

immunotherapy – tumor – monoclonal antibody – vaccines – CTLA-4 – PD-1 – adoptive cell therapy

Úvod

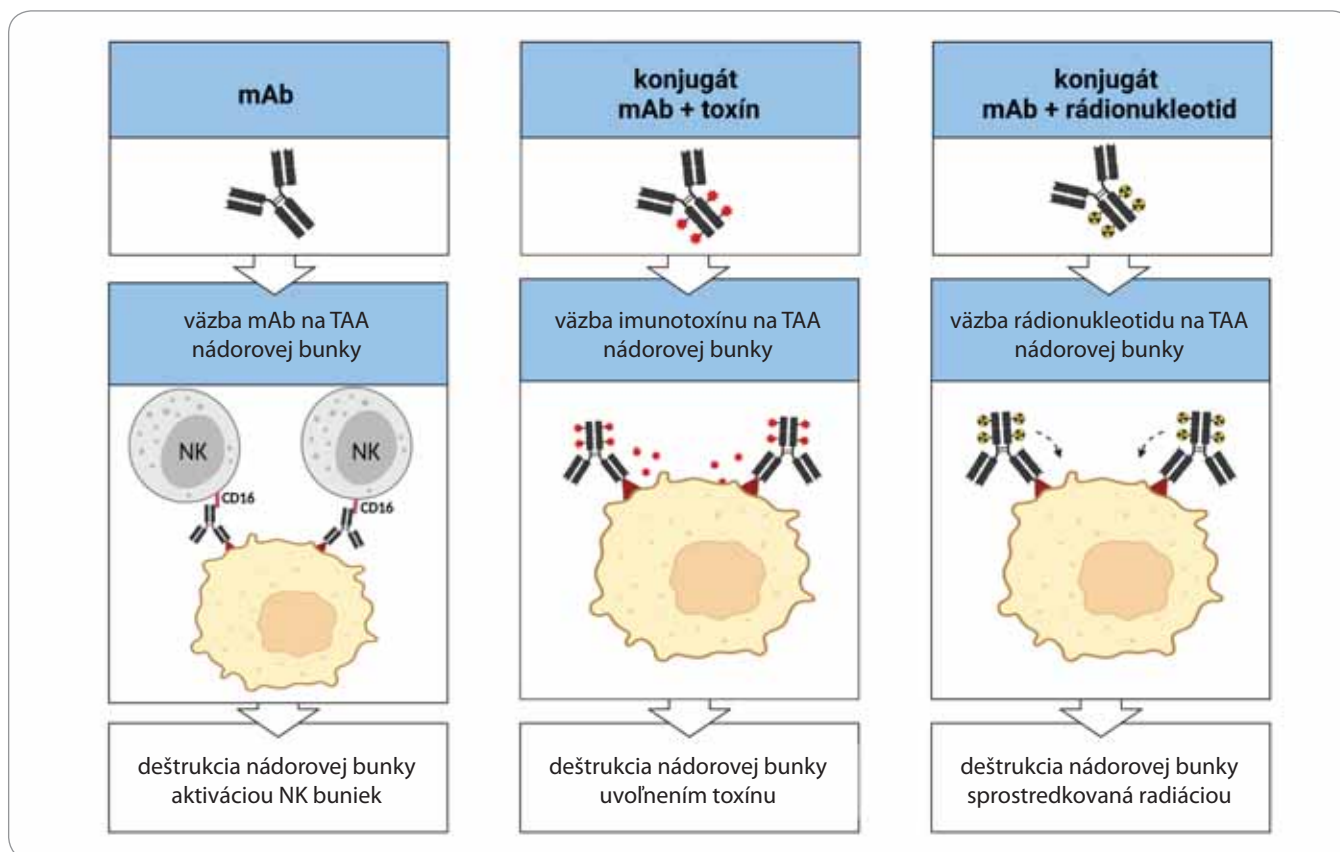
Nádorové ochorenia významne prispievajú k miere mortality ľudskej populácie. Klasická liečba nádorových ochorení predstavuje chirurgické odstránenie nádorov, chemoterapiu a rádioterapiu [1]. V posledných rokoch sa do popredia dostáva alternatívny spôsob liečby imunoterapia, ktorá využíva imunitné mechanizmy zodpovedné za deštrukciu nádorových buniek [2]. Účinnosť obranných mechanizmov organizmu je značne oslabená schopnosťou nádorových buniek uniknúť imunitnému dohľadu jedinca. Mechanizmus úniku nádorov je umožnený absenciou povrchových antigénov a zníženou expresiou molekúl I. a II. triedy hlavného histokompatibilného komplexu (HLA), v dôsledku čoho nedochádza k rozpoznaniu nádorových buniek efektorovými bunkami imunitného systému hostiteľa (cytotoxické T-lymfocyty, NK-bunky) [3]. Uniknutie pred obrannými mechanizmami hostiteľa je umožnené taktiež imunosupresiou indukovanou priamo nádorovými bunkami, ktoré sú schopné uvoľňovať rôzne typy solubilných molekúl (napr. indolamín 2,3-dioxygenáza) inhibujúcich efektorové mechanizmy imunity [4]. Nádorová imunoterapia zahŕňa dva základné prí-

stupy: aktívnu a pasívnu imunoontoterapiu. Pri pasívnej imunoontoterapii sú pacientovi podávané nádorovo špecifické monoklonálne protilátky, T-lymfocyty, alebo cytokíny za účelom posilnenia protinádorovej imunitnej odpovede pacienta. Aktívna imunoontoterapia stimuluje vlastnú protinádorovú odpoveď pacienta prostredníctvom protinádorovej vakcinácie, alebo blokadou kontrolných bodov imunitnej reakcie (immune checkpoint inhibitors – ICIs) [5]. Pri pasívnej imunoontoterapii je nástup účinku signifikantne rýchlejší, avšak doba trvania vyvolanej protinádorovej reakcie je podstatne kratšia, ako pri aktívnej imunoontoterapii [3].

Nádorovo špecifické monoklonálne protilátky

Monoklonálne protilátky (mAbs) predstavujú najčastejšie používanú formu imunoterapie nádorových ochorení, ktorá sa bežne aplikuje v klinickej praxi [5,6]. V súčasnosti je Úradom pre kontrolu potravín a liečiv (Food and Drug Administration – FDA) schválených 79 monoklonálnych protilátok, z ktorých 30 je využívaných na liečbu solídnych aj hematologických nádorov [2,7]. V oblasti imunoontoterapie môžu byť monoklonálne protilátky aplikované samostatne,

alebo v konjugácii s určitým liečivom, toxínom, prípadne rádioizotopom (obr. 1) [8]. Využitie mAbs k likvidácii nádorov vyžaduje expresiu tumor-asociovaných antigénov (TAA) na povrchu nádorových buniek, ktoré sú monoklonálnymi protilátkami rozpoznávané [5]. Pri podávaní samostatných mAbs sú k deštrukcii nádorov využívané fyziologické vlastnosti samotných mAbs, ako je aktivácia komplementového systému, opsonizácia s následnou fagocytózou a indukcia reakcie bunkovej cytotoxicity závislej na protilátke (antibody-dependent cellular cytotoxicity) [9]. Príkladom samostatne podávanej mAb je trastuzumab, ktorý je špecificky namierený proti antigénu HER2/Neu, znižuje jeho expresiu a blokuje naviazanie jeho prirodzeného ligandu. Trastuzumab je okrem svojich efektorových funkcií tiež schopný blokácie rastových signálov uplatňujúcich sa prostredníctvom receptora HER2/Neu. Indikuje sa pri liečbe karcinómu prsníka v dôsledku zvýšenej expzie tohto antigénu u pacientov trpiacich týmto ochorením [10]. Alemtuzumab predstavuje ďalšiu monoklonálnu protilátku s perspektívnym využitím v nádorovej terapii. Jeho účinok je namierený proti antigénu CD52 exprimovaného na lymfocytoch a indikuje sa



Obr. 1. Deštrukcia nádorových buniek nádorovo špecifickými monoklonálnymi protilátkami a ich konjugátmi [13].
 NK – prirodzené zabíjačské bunky, TAA – antigén asociovaný s nádorom

pri liečbe chronickej lymfocytovej leukémie [11]. Príkladom konjugovanej mAb s naviazaným cytostatikom je konjugát brentuximab vedotin namierený proti antigénu CD30 na povrchu lymfocytov, ktorý sa využíva pri liečbe Hodgkinovho lymfómu a anaplastického veľkobunkového lymfómu [12]. Samostatné monoklonálne protilátky však ťažko penetrujú do veľkých nádorov a v niektorých prípadoch nie sú schopné efektívneho usmrtienia nádorových buniek. Účinnosť takýchto protilátok sa dá zvýšiť spojením protilátky s už spomínanými konjugátmi (obr. 1) [13].

Adoptívna bunková terapia

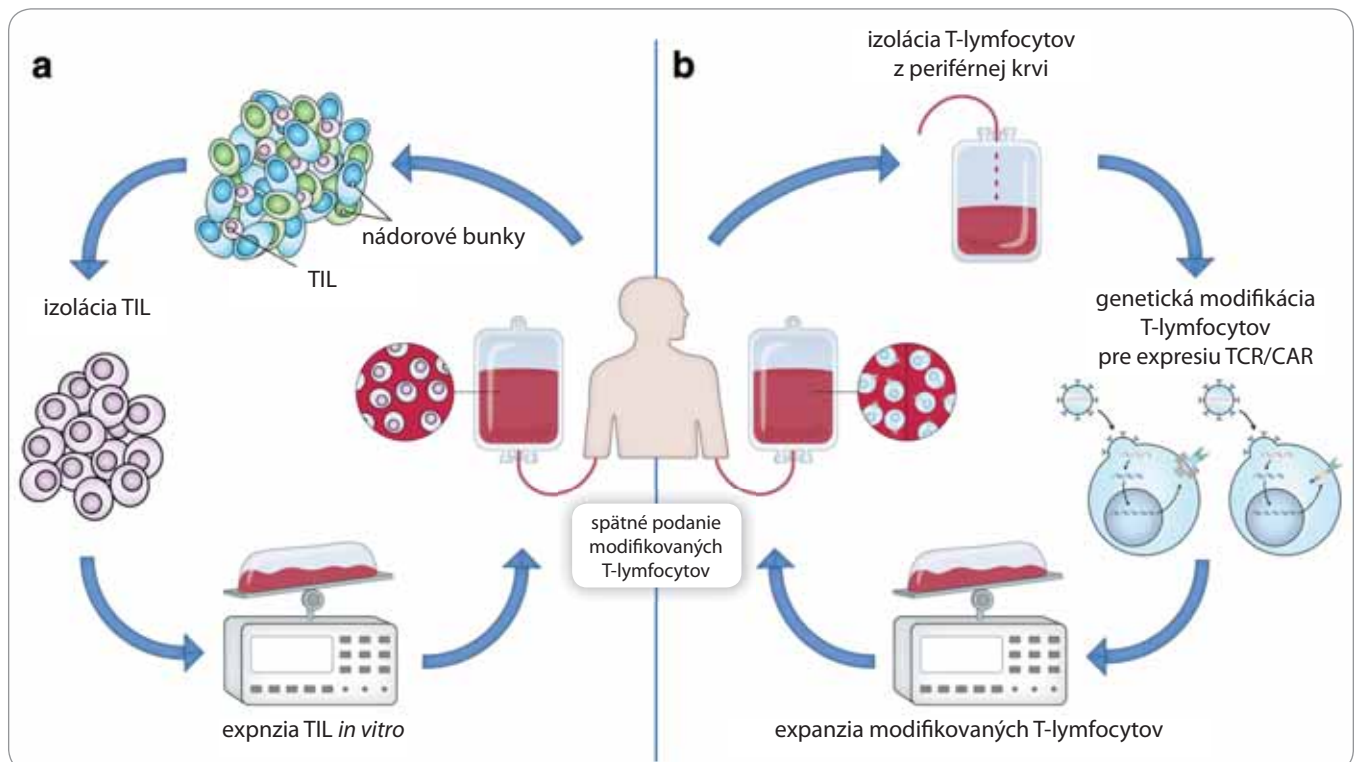
Atraktívny spôsob liečby hematologických, ale aj solídnych nádorov predstavuje tzv. adoptívna bunková terapia (adoptive cellular therapy – ACT). ACT zahŕňa izoláciu T-lymfocytov, ich namnoženie v podmienkach *ex vivo* a spätné podanie daných T-lymfocytov pacientovi [14]. Zdrojom izolovaných T-lymfocytov je periférna krv, alebo samotný

nádor pacienta. Lymfocyty vyskytujúce sa v nádorovom tkanive sa nazývajú tumor-infiltrujúce lymfocyty (TIL), ktoré predstavujú heterogénnu populáciu lymfocytov pozostávajúcu najmä z cytotoxických T-lymfocytov [15]. Zvyšovanie počtu izolovaných buniek sa uskutočňuje vystavením TIL vysokým koncentráciám rastových faktorov (interleukín-2), ktoré okrem zvyšovania počtu daných lymfocytov zvyšujú aj ich protinádorovú aktivitu (obr. 2a). Pozitívne výsledky pri podávaní TIL boli zaznamenané pri liečbe pokročilého melanómu [16]. Ďalším prístupom adoptívnej bunkovej terapie je pomocou retrovírusových vektorov vniesť gény kódujúce tumor špecifické T-bunkové receptory do T-lymfocytov izolovaných z periférnej krvi pacienta [2]. Najnovšou podobou adoptívnej bunkovej terapie je využitie T-lymfocytov exprimujúcich chimérické antigénové receptory (CAR). Táto technika taktiež využíva retrovírusy na génový prenos, ale v tomto prípade sú do pacientových T-lymfocytov vná-

šané gény pre CAR [17]. Chimérické antigénové receptory sú fúzne receptory pozostávajúce z extracelulárnej antigén špecifickej domény a intracelulárnej domény zabezpečujúcej prenos aktívnych a kostimulačných signálov. Výsledné CAR T-lymfocyty sú následne spätné podané pacientovi (obr. 2b). Prostredníctvom svojej extracelulárnej domény rozpoznávajú nádorový antigén, v dôsledku čoho dochádza k ich masívnej proliferácii [18]. Tento typ liečby je indikovaný pri hematologických nádorových ochoreniach, akými sú akútna lymfoblastová leukémia a chronická lymfatická leukémia [19,20].

Nádorové vakcíny

Ďalšiu oblasť nádorovej imunoterapie predstavujú nádorové vakcíny, ktorých účelom je stimulovať imunitný systém pacienta k produkcii protilátok špecifických proti peptidom alebo antigénom prezentovaným na povrchu nádorových buniek [14]. Rozlišujeme vakcíny peptidové, dendritové a vakcíny obsahujúce



Obr. 2. Adoptívna bunková terapia. a) Adoptívny transfer protinádorových T-lymfocytov izolovaných z nádoru pacienta. Tumor-infiltrujúce T-lymfocyty (TIL) sú extrahované z nádoru pacienta a expandované *in vitro* kultiváciou v prítomnosti rastových faktorov; b) T-lymfocyty sú izolované z periférnej krvi pacienta a následne geneticky modifikované tak, aby exprimovali tzv. T-cell receptor (TCR), alebo chimerický antigénový receptor (CAR). Po spätnom podaní modifikovaných T-lymfocytov dochádza k rozpoznaniu a deštrukcii nádorových buniek pomocou receptorov TCR/CAR [32].

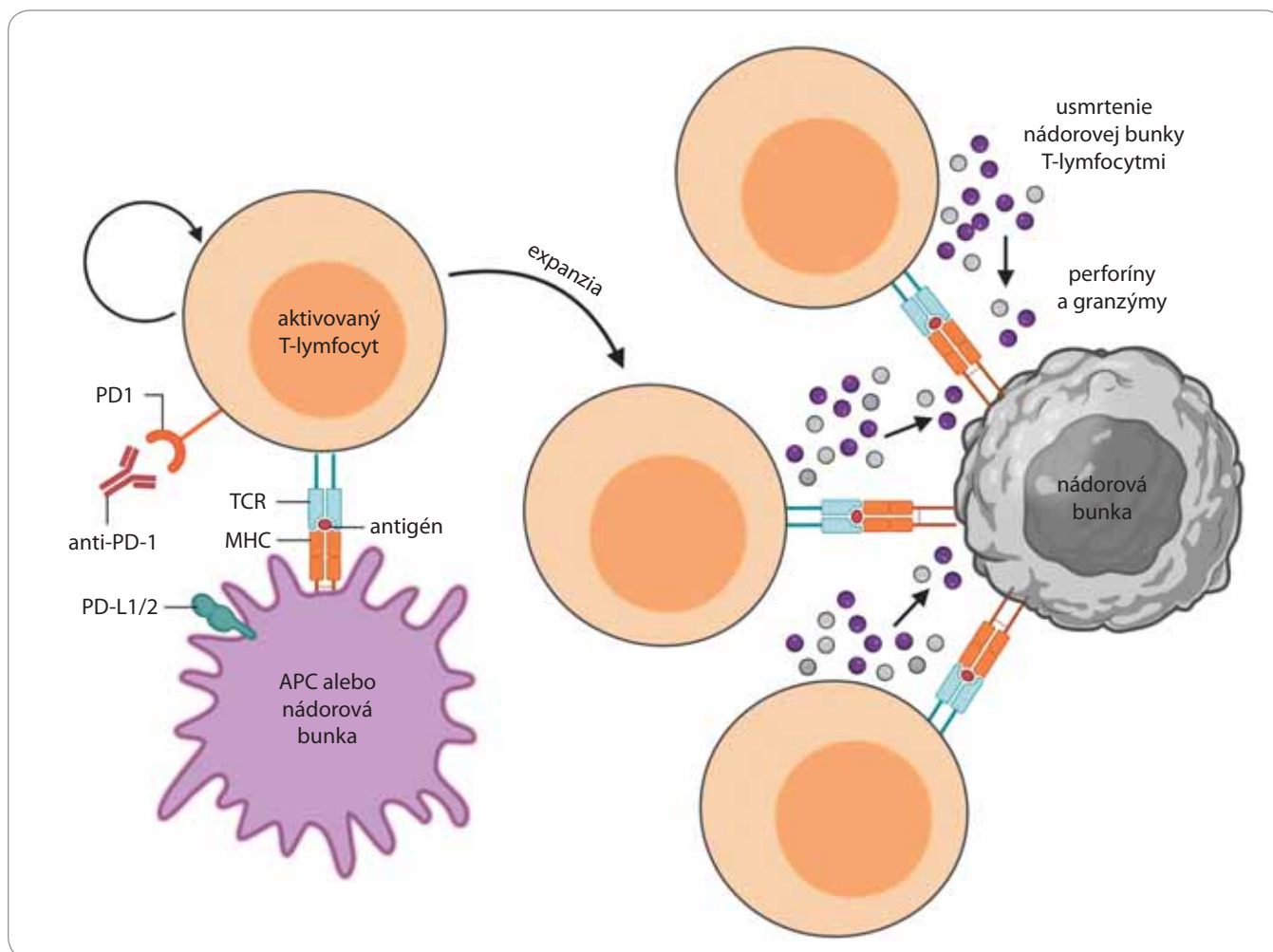
celé nádorové bunky. Peptidové vakcíny stimulujú imunitnú odpoveď namierenú proti špecifickému antigénu exprimovanému v asociácii s HLA molekulami na povrchu nádorových buniek [21]. K pomerne často používaným vakcínam patria autológne dendritové vakcíny, ktoré k indukcii špecifickej protinádorovej imunitnej odpovede využívajú dendritové bunky pacienta. Dendritové bunky patria k profesionálnym antigén prezentujúcim bunkám, ktoré zohrajú kľúčovú úlohu v prezentácii antigénov T-lymfocytom, čím zvyšujú imunitnú odpoveď [9]. Pri ich príprave sú pacienti z periférnej krvi odobrané monocyty, ktoré sú následne kultivované v prítomnosti faktora stimulujúceho kolónie granulocytov a makrofágov (GM-CSF) a interleukínu-4, ktoré indukujú maturáciu monocytov na myeloidné dendritové bunky [22]. V nasledujúcom kroku sú dendritové bunky vystavené TAA, alebo antigénnym peptidom derivovaným z nádoru pacienta. Takto modi-

fikované dendritové bunky sú spätne podané pacientovi s cieľom stimulovať špecifickú T-lymfocytovú protinádorovú odpoveď [23]. Príkladom je vakcína sipuleucel-T (Provenge) indikovaná pri liečbe karcinómu prostaty. V tomto prípade sú dendritové bunky vystavené prostatickému špecifickému antigénu (PSA), ktorý je exprimovaný na väčšine buniek karcinómu prostaty [24]. V súčasnosti sú pomocou rekombinantných technológií pripravované geneticky modifikované DC schopné sekrecie rastových faktorov a interleukínov, ktoré stimulujú aktiváciu T-lymfocytov a NK-buniek [14].

Inhibitory kontrolných bodov imunitnej reakcie

V posledných rokoch sa do popredia dostáva nový prístup nádorovej terapie využívajúci blokáciu tzv. inhibítorov kontrolných bodov imunity prostredníctvom monoklonálnych protilátok. Imunitná odpoveď je kontrolovaná celým

radom stimulačných a inhibičných kontrolných bodov. V súčasnosti sa protinádorová terapia zameriava na blokáciu inhibičných molekúl – cytotoxických T-lymfocytov antigen 4 (CTLA-4) a PD1 [21]. Molekuly CTLA-4 predstavujú povrchové receptory T-lymfocytov, ktoré sa významne podieľajú na navodení a udržaní autoimunitnej tolerancie [25]. K expresii CTLA-4 receptorov dochádza v skorých štádiách imunitnej odpovede po mobilizovaní T-lymfocytov antigén prezentujúcimi bunkami, ku ktorým patria aj nádorové bunky [26]. Po aktivácii T-lymfocytov receptory CTLA-4 viažu svoje ligandy B7-1/ B7-2 exprimované na nádorových bunkách, čím inhibujú aktivitu cytotoxických T-lymfocytov a tým zabraňujú deštrukcii nádorových buniek. Podaním monoklonálnych protilátok špecifických proti receptorom CTLA-4 (anti-CTLA-4) dochádza k blokáde väzby medzi CTLA-4 receptormi a B7 ligandmi, čím sa zabráni inhibícii aktivovaných cytotoxických T-lymfocytov. Okrem



Obr. 3. Mechanizmus inhibície receptora programovanej bunkovej smrti PD1.

Aktivovaný T-lymfocyt exprimuje na svojom povrchu receptor programovanej bunkovej smrti (programmed cell death 1 – PD-1), ktorý naviazaním na svoj špecifický ligand PD-L1/PD-L2 inhibuje aktivitu T-lymfocytu a indukuje jeho usmrtenie. Blokácia väzby PD-1 s PD-L1/PD-L2 podaním protilátky anti-PD1/anti-PD2 zabraňuje inhibícii T-lymfocytov a indukuje ich zvýšenú aktiváciu a proliferáciu. Výsledkom je väčší počet aktivovaných cytotoxických T-lymfocytov, ktoré svojim T-cell receptorom (TCR) rozpoznávajú nádorovú bunku, ktorú následne deštruujú uvoľnením cytolytických mediátorov perforínov a granzýmov [28].

APC – antigén prezentujúca bunka, MHC – hlavný histokompatibilný komplex

toho sú protilátky anti-CTLA-4 schopné deštrukcie regulačných T-lymfocytov exprimujúcich receptory CTLA-4 na svojom povrchu [3,27]. K ďalšiemu typu kontrolných bodov imunitnej reakcie patria molekuly programovanej bunkovej smrti 1 (programmed cell death 1 – PD-1) exprimované na povrchu T-lymfocytov, B-lymfocytov, NK buniek, ale aj na povrchu myeloidných buniek [28]. Hlavnou úlohou PD-1 receptorov je inhibovať aktivitu T-lymfocytov v periférnych tkanivách s cieľom zabrániť autoimunitným odpovediam pri zápalových reakciách počas infekcií [14]. Ligandy receptorov PD-1 a PD-2 (PD-L1, PD-L2)

predstavujú povrchové molekuly exprimované na dendritových bunkách, makrofágoch, T- a B-lymfocytoch a taktiež na povrchu nádorových buniek [3]. Naviazanie receptorov PD-1 k príslušným ligandom indukuje apoptózu cytotoxických T-lymfocytov, zároveň dochádza k zníženiu produkcie cytokínov a k inhibícii proliferácie T-lymfocytov (obr. 3). Expresie ligandov PD-L1 a PD-L2 sú schopné rôzne typy nádorových buniek. Blokácia receptorov PD-1 a ligandov PD-L1 zabraňuje inhibícii T-lymfocytov nádorovými bunkami, čo vedie k zvyšovaniu schopnosti imunitného systému rozpoznať nádorové bunky a následne

ich deštruovať [14,29]. Jedným z najväčších prelomov v oblasti farmakoterapie solídnych nádorov je už spomenutý a vysvetlený prístup protinádorovej imunoterapie, založenej na blokácii receptorov protilátkami proti CTLA-4, PD-1 a PD-L1. Za vysokou účinnosťou tejto terapie sú vzácné, avšak často život ohrozujúce nežiaduce účinky, ktoré sa líšia od spektra známych nežiaducich účinkov protinádorovej chemoterapie. Mechanizmy vzniku týchto imunitne podmienených nežiaducich účinkov nie sú zatiaľ dostatočne preskúmané. Avšak incidencia akýchkoľvek nežiaducich účinkov pri takomto prístupe nádorovej

terapie využívajúcej blokáciu inhibítorov kontrolných bodov imunity môže dosahovať až 60 %, v prípade ťažkých stupňov (G3–4) 10–30 % [30]. K najzávažnejším vedľajším účinkom patria najmä silné autoimunitné a zápalové reakcie, ktoré sú výsledkom ovplyvňovania fyziologických mechanizmov organizmu. V kombinácii s ďalšími terapeutickými metódami sa darí spomínané vedľajšie účinky postupne znižovať, čo vedie k perspektívnemu využitiu danej terapie pri liečbe rôznych typov nádorových ochorení [3,31].

Záver

V posledných rokoch je výskum v oblasti imunoterapie zameraný predovšetkým na liečbu nádorových ochorení, ktorých incidencia každým rokom narastá. Alternatívne spôsoby liečby nádorov využívajúce imunomodulačné liečivá chemickej alebo biologickej povahy majú čím ďalej väčšie zastúpenie v klinickej praxi. Mnohé z týchto liečiv sú doposiaľ v štádiu klinických skúšok, avšak poskytujú významnú perspektívu do budúcnosti. Imunoterapia a najmä použitie ICIs spôsobila v posledných rokoch revolúciu v liečbe niekoľkých typov nádorov. Od roku 2011, kedy FDA schválila prvý checkpoint inhibítor – protilátku anti CTLA-4 (ipilimumab) pre liečbu metastatického malígneho melanómu, využitie ICIs sa rozšírilo aj pre ďalšie diagnózy, a to nielen v monoterapii, ale aj ako súčasť kombináčnych režimov s inými ICIs alebo s chemoterapiou. Terapia ICIs môže navodiť dlhodobú imunitnú odpoveď, avšak efektívnosť tohto prístupu je pozorovaná iba u 20–40% pacientov [32]. Využitie imunoterapie v klinickej praxi je častokrát obmedzované pomerne závažnými nežiaducimi účinkami. Mnohé imunostimulačné a imunosupresívne liečivá vykazujú vysokú toxicitu voči ľudskému organizmu, čo značne

komplikuje ich indikáciu v terapii. V dôsledku toho je prioritou súčasného výskumu v oblasti imunoterapie nielen vývoj nových spôsobov modulácie imunitného systému, ale aj zdokonaľenie už existujúcich imunomodulačných postupov.

Podakovanie

Tento príspevok je podporený riešeným projektom VEGA 1/0061/18, zameraným na imunomodulačné proteíny kódované gamaherpesvírusom.

Literatúra

1. Tannock IF. Conventional cancer therapy: promise broken or promise delayed? *Lancet* 1998; 351 (Suppl 2): 9–16. doi: 10.1016/s0140-6736(98)90327-0.
2. Zhang H, Chen J. Current status and future directions of cancer immunotherapy. *J Cancer* 2018; 9(10): 1773–1781. doi: 10.7150/jca.24577.
3. Závadová E. Onkologická imunologie. Praha: Mladá fronta 2015.
4. Weiner LM. Cancer immunology for the clinician. *Clin Adv Hematol* 2015; 13(5): 299–306.
5. Galluzzi L, Vacchelli E, Pedro JMBS et al. Classification of current anticancer immunotherapies. *Oncotarget* 2014; 5(24): 12472–12508. doi: 10.18632/oncotarget.2998.
6. Zahavi D, Weiner L. Monoclonal antibodies in cancer therapy. *Antibodies* 2020; 9(3): 34. doi: 10.3390/antib9030034.
7. Lu RM, Hwang YC, Liu JJ et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. *J Biomed Sci* 2020; 27(1): 1. doi: 10.1186/s12929-019-0592-z.
8. Maleki LA, Baradaran B, Majidi J et al. Future prospects of monoclonal antibodies as magic bullets in immunotherapy. *Hum Antibodies* 2013; 22(1–2): 9–13. doi: 10.3233/HAB-130266.
9. Klener Jr P, Otahal P, Latekova L et al. Immunotherapy approaches in cancer treatment. *Curr Pharm Biotechnol* 2015; 16(9): 771–781. doi: 10.2174/1389201016666150619114554.
10. Baldo BA. Safety of biologics therapy. Switzerland: Springer International Publishing 2016.
11. Fiegl M, Stauder R, Steurer M et al. Alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia: final results of a large observational multicenter study in mostly pretreated patients. *Ann Hematol* 2014; 93(2): 267–277. doi: 10.1007/s00277-013-1966-z.
12. Chen R, Chen B. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 1729–1733. doi: 10.2147/DDDT.S82007.
13. Murphy K, Weaver C. Janeway's immunobiology. New York: Garland Science/Taylor & Francis Group 2016.
14. Ventola CL. Cancer immunotherapy, part 1: current strategies and agents. *PT* 2017; 42(6): 375–383.
15. Wang J, Tian S, Sun J et al. The presence of tumour-infiltrating lymphocytes (TILs) and the ratios between different subsets serve as prognostic factors in advanced

- hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2020; 20(1): 731. doi: 10.1186/s12885-020-07234-0.
16. Restifo NP, Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nat Rev Immunol* 2012; 12(4): 269–281. doi: 10.1038/nri3191.
 17. Kusabuka H, Fujiwara K, Tokunaga Y et al. Highly efficient gene transfer using a retroviral vector into murine T cells for preclinical chimeric antigen receptor-expressing T cell therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 473(1): 73–79. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.03.054.
 18. Feins S, Kong W, Williams EF et al. An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer. *Am J Hematol* 2019; 94(S1): S3–S9. doi: 10.1002/ajh.25418.
 19. Frey NV. Chimeric antigen receptor T cells for acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 2019; 94(S1): 524–527. doi: 10.1002/ajh.25442.
 20. Mancikova M, Smida M. Current state of CAR T-cell therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Int J Mol Sci* 2021; 22(11): 5536. doi: 10.3390/ijms22115536.
 21. Alatrash G, Jakher H, Stafford PD et al. Cancer immunotherapies, their safety and toxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2013; 12(5): 631–645. doi: 10.1517/14740338.2013.795944.
 22. Calmeiro J, Carrascal MA, Tavares AR et al. Dendritic cell vaccines for cancer immunotherapy: the role of human conventional type 1 dendritic cells. *Pharmaceutics* 2020; 12(2): 158. doi: 10.3390/pharmaceutics12020158.
 23. Constantino J, Gomes C, Falcão A et al. Antitumor dendritic cell-based vaccines: lessons from 20 years of clinical trials and future perspectives. *Transl Res* 2015; 168: 74–95. doi: 10.1016/j.trsl.2015.07.008.
 24. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(5): 411–422. doi: 10.1056/NEJMoa1001294.
 25. Romo-Tena J, Gómez-Martín D, Alcocer-Varela J. CTLA-4 and autoimmunity: new insights into the dual regulator of tolerance. *Autoimmun Rev* 2013; 12(12): 1171–1176. doi: 10.1016/j.autrev.2013.07.002.
 26. Perkins D, Wang Z, Donovan C et al. Regulation of CTLA-4 expression during T cell activation. *J Immunol* 1996; 156(11): 4154–4159.
 27. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol* 2020; 20(11): 651–668. doi: 10.1038/s41577-020-0306-5.
 28. Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res* 2020; 10(3): 727–742.
 29. ENO J. Immunotherapy through the years. *J Adv Pract Oncol* 2017; 8(7): 747–753.
 30. Juřica J. Mechanizmy imunitně podmínených nežádoucích účinků checkpoint inhibítorů. *Abstrakt VII/66. Klin Onkol* 2021; 34 (Suppl 2): 2537.
 31. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol* 2019; 16(9): 563–580. doi: 10.1038/s41571-019-0218-0.
 32. Bořilová S, Fabian P, Zdražilová Dubská L et al. Predikce odpovědi na léčbu imunoterapií checkpoint inhibitory u pacientů s pokročilými solidními nádory. *Klin Onkol* 2021; 34 (Suppl 2): 25107–25109.

Jak únava ovlivňuje návrat do práce u pacientek s karcinomem prsu

How fatigue affects return to work in breast cancer patients

Černíková K. A., Klůzová Kráčmarová L., Pešoutová M., Tavel P.

Institut sociálního zdraví, Cyrilometodějská teologická fakulta UP v Olomouci

Souhrn

Východiska: Únava po léčbě karcinomu prsu postihuje každou čtvrtou ženu. Pociťování únavy má vliv na každodenní aktivity žen, zvládání jejich onemocnění a kvalitu života. Po ukončení aktivní léčby se ženy chtějí vrátit do pracovního života, kde je jim únava překážkou. Přestože je to tak častý následek léčby, zdá se, že je často opomíjena. **Materiál a metody:** Tento článek je podstudii výzkumu zaměřujícího se na komplexní zkušenost žen s karcinomem prsu, na to, jak vnímají únavu po léčbě a jaký má dopad na jejich každodenní život. Ke sběru dat byla využita kvalitativní metodologie. Rozhovory byly rozděleny do dvou částí: na první, narativní část navazoval polostrukturovaný rozhovor. Výzkumný soubor byl nabírán tak, aby naplnil podmínky maximální variace (různé oblasti ČR, různé věkové kategorie, vzdělání, stadium onemocnění, způsob léčby). Bylo sesbíráno 53 rozhovorů, které byly doslovně přepsány. Data, ze kterých byly vytvářeny kategorie, byla analyzována pomocí softwaru NVivo10 a byla kódována otevřeným kódováním. Kódy se pak řadily do témat k tematické analýze. **Výsledky:** Většina žen pociťovala únavu jako následek onemocnění. Únava je často nutila ke změně životního stylu. Velké omezení ženy vnímaly právě při návratu do zaměstnání. Na návrat do pracovního procesu se necítily připravené a často jej odkládaly nebo zvažovaly změnu pracovního úvazku či pracovní náplně. **Závěr:** U pacientek s karcinomem prsu se únava zdá být podceňovaným následkem léčby. Často vede k nucené změně životního stylu, která má na psychiku žen negativní dopad. Je potřeba zavést metody ke sledování únavy a včasné intervence, jež povedou ke zvýšení kvality života žen po léčbě.

Klíčová slova

únava – karcinom prsu – kvalita života – návrat do práce

Summary

Background: Fatigue after breast cancer treatment affects one in four women. Feeling tired affects women's daily activities, coping with the disease and quality of life. After active treatment, women want to return to their working lives, where fatigue is a barrier. Despite the fact of fatigue being such a common consequence of the treatment, it seems to be often overlooked. **Materials and methods:** This article is a substudy of the research focused on the complex experience of women with breast cancer. In this substudy, we focus on breast cancer patients' perceptions of fatigue and its impact on daily life. A qualitative methodology was used to collect the data. The interviews were structured into two consecutive parts. The first, narrative part was followed by a semi-structured interview. The research population was recruited to meet the conditions of maximum variation sample (different regions of the country, age categories, education, stage of the disease, and treatment modality). Fifty-three interviews were collected and transcribed verbatim. The data from which the categories were created were analysed using NVivo10 software and were open coded. The codes were then grouped into themes for thematic analysis. **Results:** Most women experienced fatigue as a consequence of the disease. Fatigue often forced them to change their lifestyle. The women perceived great limitations when returning to work. They did not feel ready to return to work and often postponed it or considered changing their working hours or a type of job. **Conclusion:** Fatigue seems to be an underestimated consequence of the treatment in breast cancer patients. It often leads to a forced change in women's lifestyle, which has a negative impact on their mental health. Methods to monitor fatigue and early interventions are needed to improve women's quality of life after the treatment.

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

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

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

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



Mgr. Kristýna Anna Černíková
Institut sociálního zdraví
Cyrilometodějská teologická fakulta
UP v Olomouci
Univerzitní 244/22
779 00 Olomouc
e-mail:
kristyna.cernikova@oushi.upol.cz

Obdrženo/Submitted: 31. 1. 2022

Přijato/Accepted: 8. 3. 2022

doi: 10.48095/ccko2022290

Úvod

Přibližně každá čtvrtá žena trpí vážnou únavou po léčbě karcinomu prsu [1,2]. Únava je jeden z nejčastějších symptomů spojovaných s léčbou maligního nádorového onemocnění a také je to jeden z dlouhodobých následků této léčby [3]. Ženy mohou pociťovat zvýšenou únavu ještě 10 let po jejím ukončení [4]. Ačkoli se únava vyskytuje relativně běžně a přetrvává i několik let po ukončení léčby, jedná se o jeden z nepřehlíženějších symptomů [3].

Únava spojená s léčbou karcinomu prsu se vyznačuje pocity vyčerpanosti, slabosti, nedostatkem energie [5], bolestí, kognitivními potížemi, nespavostí [6], fyzickou nečinností, příbytkem na váze a může vést k užívání antidepresiv [7]. Od „běžných“ stavů únavy se odlišuje tím, že po odpočinku nebo spánku nedojde k úlevě [5].

Pocity vyčerpanosti a únavy mohou vést až depresivním symptomům. Depresivní symptomy jsou signifikantně ovlivňovány únavou, systémovými vedlejšími účinky, vnímanou bolestí ramene a symptomy souvisejícími s prsem a horními končetinami [8]. Deprese [9] a psychické obtíže (zvýšená hladina stresu) [10] jsou identifikovány jako rizikové faktory pro rozvoj dlouhotrvající únavy [9,10]. Někteří autoři upozorňují, že je potřeba rozlišovat mezi preexistujícími psychickými potížemi a těmi, které vznikají v návaznosti na léčbu maligního nádorového onemocnění [11].

U zdravých jedinců může únava plnit protektivní charakter a může být i příjemná. Reguluje totiž odpověď organismu na fyzický a psychický stres. Avšak u pacientek, které procházejí léčbou, se jedná spíše o obtěžující symptom, který má negativní vliv na kvalitu jejich života [12].

Na základě metaanalýzy článků týkajících se únavy u pacientek s karcinodem prsu bylo určeno, že prevalence únavy je u těchto pacientek 26,9 %, tedy že únavou trpí každá čtvrtá pacientka po ukončené léčbě [1]. Až u 41 % žen se objevuje riziko vzniku únavy zasahující do kvality jejich života [13]. Ve studii s ženami po ukončené léčbě v době od 3 měsíců do 2 let bylo zjištěno, že třetina žen splňovala kritéria pro únavu spojenou s léčbou maligního nádorového onemoc-

nění [14]. Dvacet dvě procenta žen 1 rok po ukončené léčbě cítilo závažnou a přetrvávající únavu [15]. V longitudinální studii se prokázalo, že 34 % žen na sobě pozoruje únavu 5–10 let po sdělení diagnózy [16]. Postupně klesající únavu až do 10 let od ukončené léčby popisovalo 31 % žen [17].

Některé studie sledovaly mj. vliv jednotlivých léčebných technik, ale také velikost a umístění nádoru na rozvoj únavy. Pacientky, které byly léčeny radioterapií, únavu uváděly jako hlavní následek léčby, nezávisle na tom, zda byly léčeny také chemoterapií [9]. Únava po léčbě radioterapií je častým následkem, který je ovšem nedostatečně sledovaný, diagnostikovaný a nedostatečně léčený [18]. Existuje souvislost mezi délkou podstupované léčby a rozvojem únavy, naopak se nepotvrdila souvislost s typem podstupovaného operativního zákroku, adjuvantní léčby a dobou od ukončení léčby [19]. U pětiny žen po operaci se objevuje únava i po 8 měsících [20]. Zároveň má větší vliv na rozvoj únavy chemoterapie než radioterapie [21]. Prevalence únavy je stejná u pacientek s karcinodem prsu i u pacientek s duktálním karcinodem *in situ* [22].

Mezi rizikové faktory vzniku a přetrvávání únavy i po ukončení léčby patří vyšší stadium onemocnění (stadium II a III) či léčba chemoterapií. Vyšší riziko pozorujeme také u pacientek, které absolvovaly operaci, radioterapii i chemoterapii, a také v souvislosti s předešlou kombinací léčebných technik a hormonální terapie. Naopak nižší riziko vzniku únavy je u pacientek léčených operací nebo kombinací operace a radioterapie. Samotná hormonální léčba a cílená léčba jsou nízkým rizikem pro rozvoj únavy [1].

Únava je jedním z převládajících symptomů, u kterého pacientky s karcinodem prsu pozorují dopady na svůj sociální a ekonomický život i na kvalitu života [23], má ale vliv také na hodnocení kvality života [22]. Existuje významnější souvislost únavy a nespavosti u žen vykazujících vyšší míru nejistoty ohledně návratu onemocnění nebo zvládnání dlouhodobých vedlejších účinků [24].

Únava společně se zhoršeným kognitivním fungováním jsou významným prediktorem ovlivňujícím návrat

do zaměstnání [25]. Ženy často hovoří o únavě a kognitivních potížích, nejčastěji jde o potíže s pamětí (zapamatování si úkolů) a koncentrací pozornosti [26]. Kognitivní potíže častěji udávaly ženy v zaměstnání s nemanuálními úkoly [27]. Únava, psychické a kognitivní potíže spolu s potížemi s paží ztěžují návrat do práce [28]. Pacientky vykonávající manuální práci uváděly potíže se zvedáním předmětů [29]. U takových pacientek se mohou vyskytnout potíže se vznikem lymfedému, jenž se může objevit po odstranění prsu a přilehlých uzlin [30]. Ženy v takových situacích vykazují menší pracovní schopnosti než ženy, které onemocněním neprošly, zejména udávají únavu a malou podporu od vedoucího pracovníka [31]. Vhodné intervence, podpora a plánování návratu do práce (podpora od kolegů, supervizorů, charakter práce a pracovního prostoru) jim toto období usnadnily [32].

Nejasnosti jsou ohledně vlivu socio-demografických (věk, rodinný status atd.) proměnných na únavu. Některé studie souvislosti únavy s těmito proměnnými nepotvrdily [33,34], jiné identifikovaly rizikové faktory, které mohou k rozvoji únavy přispět, např. nižší příjem, zaměstnání [35] a nižší věk [35,36]. Ke snižování rizika rozvoje únavy naopak přispívá život v partnerském vztahu [1].

Vhodné je sledovat symptomy únavy během celé léčby [37], vč. zapojení lékařů pečujících přímo o ženy s karcinodem prsu [38]. Proto je třeba zavést screening, evaluaci a management únavy u pacientek s karcinodem prsu [39] nebo využít mezinárodní spolupráci na vytvoření směrnic pro definování a léčbu únavy spojené s léčbou maligního nádorového onemocnění [3, 40].

Cílem naší studie je popsat, jak pacientky s karcinodem prsu po prodělaném onemocnění vnímají únavu. Prostřednictvím kvalitativního výzkumu se zaměřujeme jednak na to, jak pacientky únavu pociťují, jednak na to, jaký má dopad na jejich každodenní život a návrat do pracovního procesu.

Metodika výzkumu

Vzhledem k výzkumným otázkám byla zvolena kvalitativní strategie sběru dat.

Rozhovory byly tvořeny dvěma na sebe navazujícími částmi. První část rozhovoru byla narativní, v ní participantky volně vyprávěly o své diagnóze od zjištění prvních příznaků. Navazující částí byl polostrukturovaný rozhovor, který se zaměřoval na specifická témata.

Výzkumný záměr byl schválen etickou komisí s jednacím číslem 2017/03. Výzkum splnil podmínky komise a byl jednoduše schválen všemi členy.

Sběr dat

Nábor participantek probíhal po celé ČR distribucí letáků do patientských organizací a lékařům, inzerováním na sociálních sítích a metodou sněhové koule. Informační letáky obsahovaly základní údaje o zapojení do výzkumu a kontakty na výzkumníka. Zájemkyně kontaktovaly přímo výzkumníka nebo výzkumný institut. Při prvním kontaktu byl potenciálním participantkám vysvětlen cíl výzkumu, průběh výzkumu a podmínky zapojení. Zároveň jim byl elektronicky zaslán informační balíček s podrobnými informacemi.

Rozhovory byly realizovány od října 2016 do března 2018. Průměrná délka rozhovoru byla 2 hodiny. Před začátkem samotného rozhovoru byl participantkám vysvětlen průběh a cíl rozhovoru a celého výzkumu, podepsaly informovaný souhlas a souhlas s použitím nahrávek. Výzkumník zdůraznil právo neodpovídat na otázky a právo kdykoliv z výzkumu odstoupit. Po rozhovoru participantkám předal kontakty na psychologickou pomoc pro případ, že by ji některá z žen chtěla využít nebo kdyby v ní rozhovor vyvolal nepříjemné myšlenky či pocity, o kterých by si potřebovala promluvit.

Výzkumný soubor

Celkem bylo realizováno 54 rozhovorů, jedna participantka zrušila svůj souhlas a její data byla smazána. Analyzováno bylo 53 rozhovorů. Průměrný věk participantek v době rozhovoru byl 48,6 roku. Průměrný věk v době diagnózy byl 42,4 roku. Nejvyšší dokončené vzdělání bylo vysokoškolské, nejnižší dosažené vzdělání bylo odborné bez maturity. Výzkumný vzorek byl složen z participantek, které se nacházely v různé fázi

onemocnění (nejméně půl roku a nejdéle > 5 let od zjištění diagnózy).

Analýza dat

Rozhovory byly doslovně přepsány, zkontrolovány výzkumníkem a vráceny participantkám k vyjádření souhlasu s jejich použitím. V této fázi mohly participantky některou část rozhovoru upravit, nebo úplně vyškrtnout. Poté byly rozhovory anonymizovány a připraveny k analýze.

Pro zodpovězení výzkumných otázek jsme využili tematickou analýzu. Kódování dat probíhalo v programu NVivo 10 a metodou otevřeného kódování. V první fázi byla jednotlivá tvrzení řazena do tematických kódů, které se třídily do kategorií. Kategorie se řadily do jednotlivých témat pro zpracování tematickou analýzou. K analýze jsme použili techniku „one sheet of paper“ [41]. Pro zvýšení reliability byla použita křížová kontrola kódování, na které spolupracovaly tři výzkumnice, ženy ve věku 25–35 let bez osobní zkušenosti s karcinomem prsu.

Tento článek je podstudií téhož výzkumu zaměřující se na komplexní zkušenost žen s karcinomem prsu. Podrobněji popsanou metodologii použito v tomto článku můžete nalézt v článku publikovaném autory [42].

Výsledky

Většina žen (n = 30) popisovala velkou únavu, ztrátu energie a celkovou únavu, kterou zažívaly během léčby a která přetrvávala i po jejím ukončení. Několik žen popisovalo potíže se spánkem. Následkem únavy došlo k nucené změně jejich životního stylu, ztrátě schopnosti zvládat každodenní činnosti. Tyto symptomy měly dopad na jejich psychický stav – převládaly u nich negativní myšlenky a depresivní ladění.

„Jediné, s čím se potýkám neustále, je ztráta energie a únava, celková únava. To, jak jsem byla energická, zvyklá všechno zvládat, všechn ten servis pro rodinu, práci, známé, tak na to prostě najednou nemám tu sílu. Jsem unavená, jsem hodně spavá a musím říct, že ty první 2 měsíce jsem v podstatě prospala. Je to něco, s čím se vyrovnávám. Ještě to nemám úplně zpracované, protože je to pro mě hodně

deprimující, musím se přiznat. Je to deprimující, protože vím, že ten úbytek energie bude stabilní, že určitě nějaké procento půjde dolů. Tak, jak jsem byla zvyklá, už asi nevládnou všechno, ale někdy je to pocit, kdy se člověk začíná litovat a zase se přepne do negativního myšlení. To si ale nechci připouštět, samozřejmě.“ (Jana, 39 let, 10)

Stáňa pociťovala velkou únavu i několik let po léčbě, bylo pro ni náročné vrátit se do pracovního procesu, snažila se hledat řešení i s lékaři.

„Dlouho, hrozně dlouho přetrvávala únava, opravdu to bylo několik let. A to už jsem měla strach, že se toho nezbavím. Dojít do práce a z práce byl někdy nadlidský výkon. Říkala jsem si, že to přece není možné. Teď nevím, jestli to bylo tímto, těžko říct, ale fakt to bylo několik let. To jsem si říkala, že už je něco špatně. Takže už jsem to řešila i s alergoložkou, s imunoložkou – tam se taky objevil nějaký prodělaný EB virus. Takže mi nasadila léky – a dobré. Nevím, jestli to bylo tím, nedokážu posoudit, jestli to bylo rakovinou, nebo EB virem, nebo čím. Únavový syndrom. Ale teď už jsem z toho venku, musím říct, 2 roky zpátky je mi dobře.

...

„A jak je to teď s vaším... Jak dlouho už jste po léčbě?“

„Dvanáct let to bude. Ne, 11 let po léčbě.“
„Jedenáct let? A jak je to teď s nějakou vaší aktivitou, výkonností?“

„Dobře. Poslední 2 roky výborně – jsem čím dál výkonnější a čím dál aktivnější. Začala jsem aktivně běhat, jógu cvičím už několik let. Ne, že bych to nějak přeháněla. Někdy jdu dvakrát do týdne, a někdy prostě tři týdny nejdu, když to nevychází časově. Ale snažím se opravdu aspoň jednou nebo dvakrát týdně, aby to vyšlo. A i běhání mi hodně pomohlo – vyčistit si hlavu, vyčistit si mozek, pejsek je mi vděčný, když jdeme běhat, ten je taky rád. Já bych řekla, že odebrání vaječníků mě nakoplo. Je to zvláštní, ale je to tak. Aspoň já jsem přestala být tak strašně spavá, mám více energie, mám menší potřebu jídla.“ (Stáňa, 42 let, 16)

Monika mluví o únavě jako o nejhorším následku onemocnění, protože není vidět. Patientky únavu popisovaly jako soubor změn, do kterých řadily jednak fyzické změny, úbytek fyzických sil a za-

dýchávání se, jednak psychologické změny a ztrátu pozornosti.

„Únavu, určitě únavu, a to takovou, že někdy řeknu, že nemůžu ani řídit, protože se nesoustředím. Víím to, padají mi oči, nepamatuju si, co mi kdo říkal. A potom ještě taková ta ztráta fyzické kondice. Byť každý říká, že se máme hýbat a máme běhat, já na to nemám prostě sílu. Nemám na to sílu. Když jsem šla třeba plavat, tak jsem zjistila, že dám tři čtyři tempa a musím jít ke kraji – prostě nejsem schopná v sobě vydolovat ty fyzické síly. Možná to chce více času. Snažím se pracovat na zahradě a tak. Takže nějaký pohyb mám. I přes zimu je tam co dělat, ale nejsem schopná chodit cvičit nebo něco takového.“ (Monika, 43 let, 52)

Únava má vliv na pracovní a každodenní výkon těchto žen, popisovaly, že si musely své činnosti rozkládat rovnoměrně do celého dne. Během dne si potřebovaly i několikrát odpočinout. Často pozorovaly změny i v běžných činnostech, jako jsou procházky, cesty na nákup, péče o domácnost a rodinu.

„Pozoruju jenom fyzickou změnu, nejsem schopná toho tolik fyzicky zvládnout. Takový běžný úklid doma – vytírání, utírání prachu i mytí nádobí – mě docela unaví. Ale to hlavně kvůli tomu, že já teda bohužel mám pravou stranu, přitom jsem pravák, jsem zvyklá dělat všechno pravou rukou. Takže o to to mám ztížené. A rozhodně se necítím na výšlap třeba tady na náš kopec. I schody mi dávají zabrat. Postupně se to ale zlepšuje, ta chemoterapie pravděpodobně odeznívá, i když říkají, že v těle vydrží sedm let. Myslím si, že je to každým dnem lepší a lepší. Ale taková ta fyzická aktivita, ta je s tou rukou horší.“ (Kačka, 39 let, 22)

U některých žen (n = 3) se únava nevyskytla.

Pracovní život

Většina (n = 32) žen byla po dobu léčby v pracovní neschopnosti, která trvala 1 rok, v některých případech ji měly prodlouženou na 1,5 roku. Dvě ženy v pracovní neschopnosti nebyly vůbec. Po ukončení pracovní neschopnosti se některé vracely do práce. Některé ženy (n = 15) využily nároku na invalidní důchod, který jim byl uznán buď v plné výši, nebo v částečné. Tři ženy byly během

léčby ve starobním důchodu, dalším dvěma ženám zbývalo do odchodu do starobního důchodu několik měsíců. Některé ženy byly během onemocnění na rodičovské dovolené nebo z rodičovské dovolené přešly do pracovní neschopnosti (n = 4).

Pro mnoho žen znamenala únava změnu pracovních plánů, které měly na začátku onemocnění. Některé ženy se původně plánovaly vrátit do práce co nejdříve. Během léčby však zjistily, že jsou unavené a nevládají běžné pracovní nároky.

„Ze začátku, když jsem onemocněla, jsem si říkala: ‚Já budu chodit do práce. Proč bych nemohla chodit do práce?‘ Teď si nedokážu představit, že bych měla být celý den v práci... Byla jsem taková odvázná, ale všichni mi říkali: ‚Ne, budeš doma.‘ A já říkám: ‚Ne, na začátku budu doma a pak budu chodit do práce.‘ Jsem opravu ráda, že jsem doma a že si můžu udělat, co chci a kdy chci. Já myslím, že bych to v práci nedala. Bylo by to hodně náročné.“ (Jana H., 37 let, 19)

Ačkoli se ženy cítily unavené a podstupovaly léčbu, bylo pro některé z nich podstatné zůstat v práci nebo se do práce co nejdříve vrátit. Práce jim dodávala pocit, že žijí běžný život, zaměstnala je, aby mohly myslet na něco jiného, než je jejich nemoc, někdy šlo také o finanční důvody.

„V zaměstnání to věděla pouze jedna moje nejbližší kolegyně a nadřízená, protože jsem za celou dobu neměla ani neschopenku. Vzala jsem si na operaci jen čtyři dny dovolené, protože to vyšlo s tím, že tam byly nějaké prázdniny. A co se týká chemoterapie, tak protože se jednalo o jeden den, bralo se to jako lékařské vyšetření, na které mám nárok, a neschopenku jsem si nebrala. Potom do toho spadly další prázdniny, takže jsem to všechno podstoupila v podstatě v době dovolené.“ (Jana, 34 let, 37)

Některé ženy vyhledávaly v průběhu léčby brigády, ať z finančních důvodů, nebo proto, že se snažily samy sebe nějak zaměstnat.

Ludmila chodila na brigády, protože potřebovala cítit, že se něco děje.

„Zaplat' pánbůh, skončily prázdniny a mohla jsem začít chodit do práce. Další čtyři týdny jsem chodila s tím, že jsem od-

cházela ze zaměstnání dříve a podstupovala jsem ty dávky ozáření. Přišla jsem domů, a protože jsem z toho všeho byla unavená, tak jsem to potom prospala. Takže z toho dne opravdu moc nezbývalo.“ (Líba, 48 let, 43)

Dvě ženy nastoupily zpět do zaměstnání po 4 měsících od začátku léčby, obě pak cítily, že návrat uspěchaly. Některé ženy nastupovaly po ukončení pracovní neschopnosti (n = 2), která trvala 1 rok od začátku léčby, resp. od začátku pracovní neschopnosti.

„Já jsem si původně myslela, že půjdu co nejdřív zpátky do práce, že mně nic není. I těsně po té operaci jsem si říkala: ‚Jo, to je dobré, tak tady mám malou jizvičku, jako kdybych se škrábla hřebíkem, nic mi není.‘ A tak jsem to vlastně hlásila i v práci. Ale potom, když jsem začala chodit na ozařování, najednou jsem zjistila, že jsem síleně unavená. A vlastně se mi tak nakumulovala únava i z předchozích let, protože jsem měla hodně hektický život, i pracovní. Potom jsem zůstala doma asi 4 měsíce. Šla jsem do práce hlavně proto, že jsem měla ještě nějaký další projekt, na kterém jsem potřebovala pracovat. Takže jsem byla doma 4 měsíce, ale asi jsem klidně mohla zůstat dýl. Kdybych nebyla tlačena termínem toho projektu, tak bych asi klidně zůstala doma dýl.“ (Barbora, 48 let, 1)

Návrat do práce

Návrat do práce popisovaly participantky jako „náročný, hrozný a krutý“. Některé ženy popisovaly velkou únavu, myslely, že práci neustojí. Cítily, že nevládnou pracovní proces a osmihodinovou pracovní dobu. Irena cítila, že nemá sílu na nic. Některé ženy se také potýkaly s následky léčby, např. otoky, neuropatiemi, zhoršením pozornosti a koncentrace, které jim byly překážkou v zaměstnání. Bářin pracovní život to neovlivnilo. Pro Petru byl návrat do práce návratem k normalitě, byla ráda, že už nemusí ležet v posteli, i když to bylo náročné.

„Ze začátku jsem byla hodně unavená. Tak jsem si říkala, že to asi nedám. Ale nakoplo mě to, pomohlo mi to hodně moc.“

„A v čem vám to pomohlo?“

„Psychicky mi to pomohlo, přestala jsem myslet na to, že se může něco vrátit. Samozřejmě na to budete myslet vždycky, nebo myslím na to vždycky, to prostě nejde po-

tlačit, ale přišly jiné věci, které jsem se musela naučit – spousta jiných školení, musím se soustředit na jinou věc, na jinou práci. Psychicky to pomohlo hodně.“ (Stáňa, 42 let, 16)

Pracovní poměr

Některé ženy během onemocnění ztratily zaměstnání, měly smlouvu na dobu určitou, kterou jim nebylo možné prodloužit kvůli nemoci (n = 2). Některé ženy měly práci, kterou nemohly po nemoci vykonávat z fyzických důvodů. Participantky popisovaly, že se kvůli pocíťované únavě po léčbě potřebovaly v zaměstnání alespoň ze začátku šetřit. Oceňovaly proto, když mohly pracovat z domova, na pár hodin brigádně či na zkrácený úvazek a teprve postupně si zvýšit pracovní úvazek a zátěž.

„V průběhu onemocnění jsem nepracovala, ale když mně skončila, dá se říct, doba nemoci, tak jsem se nemohla vrátit zpátky do zaměstnání, protože mě zaměstnavatel nechtěl přijmout na půl úvazku. A na plný úvazek jsem se necítila. Asi tam byla nějaká ta únava, člověk se vždycky dokáže zhodnotit. Takže jsem ještě potřebovala nějaké období, kdy bych se mohla trochu šetřit. Určitě to ještě nějaký čas chtělo, i když ta operace nebyla náročná a léčba byla v pohodě. Ale organizmus se s tím vším zřejmě musí nějak sžít.“ (Eva, 69 let, 31)

V některých případech nebylo možné se na zkrácený úvazek vrátit. Veronika měla práci, která ani možnost zkráceného úvazku nenabízí: *„Ne, ne, ne. U nás pro státní zaměstnance u policie neexistuje částečný úvazek. To prostě nejde. Buď pracujete na plný, anebo nepracujete vůbec. Ale máme definovaná pracovní omezení, přičemž já jsem teď ve skupině C, kde mám omezení, při kterém ani na ulici nesmím, nesmím dělat různé výkony, nesmím chodit na pátrací akce a takové věci, kde bych se zatěžovala jak fyzicky, tak i psychicky. Takže tohle omezení se mě týká. Ale co se týká pracovní doby, tak chodím do práce jako každý jiný kolega od nás.“ (Veronika, 32 let, 36)*

Změna zaměstnání

Některé ženy uvažovaly o změně zaměstnání, protože jejich práce byla fyzicky nebo psychicky náročná. Kate-

řina věděla, že se vzhledem k povaze její práce nebude moci vrátit. Několik žen se rekvalifikovalo na pracovníka v sociálních službách a začalo pracovat v patientských organizacích. Ženy také hovořily o tom, že změnily postoj k práci. Následkem nemoci přestaly dávat práci na první místo – změnily se jim životní priority.

„Uvažuju, že zřejmě změním práci. Protože i když mě baví a vrátila jsem se tam jenom na půl úvazku, je strašně náročná psychicky. Jsou tam termíny, všechno musíte mít včas, a když to člověk nemá, tak ho to pak strašně stresuje. A já po té operaci, nebo spíš po té prodělané nemoci už nejsem tak odolná vůči stresu. To si uvědomuju – jakmile mám nějaký větší tlak, hned mě to rozloží třeba zdravotně.“ (Míša, 49 let, 3)

Diskuze

Studie se zaměřila na problematiku vnímání únavy u žen s karcinodem prsu v jejich každodenním životě a zejména v souvislosti s návratem do zaměstnání. O únavě hovořila většina žen z výzkumného souboru, vnímaly ji jako zatěžující symptom, který má dopad hlavně na jejich sociální a pracovní život. U některých žen se začala únava projevovat již v průběhu léčby, u jiných až po jejím ukončení. V některých případech přetrvávala i několik následujících let. Tato zjištění jsou v souladu s předchozími zjištěními [2,3].

Pacientky byly z výskytu přetrvávající únavy překvapeny, nebyly na ni připraveny a v některých případech tak i narušila jejich plány týkající se dalšího života, zejména po ukončení léčby. Před začátkem léčby předpokládaly, že budou moci dělat všechny aktivity tak, jak byly zvyklé. S nástupem a započtím léčby zjistily, že nemají sílu a nemohou být stejně aktivní jako před léčbou. To se ovšem lišilo s typem podstupované léčby, kdy některé pacientky únavu nepocíťovaly vůbec. To také potvrzuje předchozí výzkum zaměřující se na rizikové faktory rozvoje únavy [1]. Stejně tak bylo pro ženy překvapující, že únava přetrvávala i po ukončení léčby, kdy se chtěly vrátit do běžného života.

Ženy často vnímaly únavu jako soubor změn, do kterých řadily jednak fy-

zické změny, úbytek fyzických sil a zadýchávání se, jednak psychologické změny, ztrátu pozornosti a koncentrace. Soubor těchto změn může způsobovat komplikace v uchopení únavy jako samostatného příznaku. Zároveň samotnými ženami je únava chápána jako jeden z nejnáročnějších následků onemocnění pro svou „neviditelnost“ a velký dopad na zvládání každodenních nároků. Pro velké rozpětí symptomů únavy se jim samotným únava špatně definovala a popisovala, často se pak setkávaly s nepochopením ze strany okolí, které vnímalo léčbu a onemocnění za ukončené. Pro ženy bylo náročné vysvětlit, že jde o následek léčby a že si nevymýšlí. V přechodných výzkumech se také upozorňuje na nízké sledování únavy a příznaků únavy lékaři [38], kteří by mohli pomoci pacientkám orientovat se v následcích léčby a nastavit postup léčení tak, aby dosáhly zlepšení kvality svého života.

Únava ženy často omezovala v běžných aktivitách denního života a péče o rodinu. Cítily se pak méněcenné, neschopné a vyloučené, převládlo negativní myšlení a depresivní ladění.

Velké omezení nastávalo v období návratu do práce. Zejména mladší ženy udávaly potíže s možným návratem do pracovního procesu, mnohé si neuměly představit, že by nastoupily zpět na pracovní pozici, kterou vykonávaly před onemocněním. Často se cítily nejisté, udávaly sníženou schopnost koncentrace a obavu z nezvládnutí pracovních úkolů. To mohlo být z důvodu fyzicky náročné pracovní náplně, kterou by nebyly schopny naplnit, nebo také z výše pracovního úvazku, který by nemusely naplnit právě kvůli pocíťované únavě. Tyto pocity mohou souviset se strachem ze selhání, z nenaplnění sociální role. Návrat do práce by mohl být usnadněn vytvořením plánu návratu do pracovní pozice s podporou vedoucího pracovníka, supervizora nebo kolegů, jak je uvedeno v předchozím výzkumu [32].

Některé ženy plánovaný návrat do práce zcela přehodnotily a využily možnosti invalidního důchodu a delší rekonvalescence, přestože se plánovaly do práce vrátit v nejbližším možném termínu. Pro některé byla naopak vidina invalidního důchodu nepředstavitelná,

nechtěly se stavět do role invalidního důchodce ve společnosti.

Pracovní neschopnost však nevyužily všechny ženy, některé musely z finančních důvodů chodit do práce i během léčby. Jiné ženy, které zůstávaly v pracovním procesu, udávaly, že pro ně bylo důležité zůstat v kontaktu s lidmi kvůli zachování psychického zdraví. Kontakt se zaměstnáním a sociální kontakt se spolupracovníky se tak stal součástí zvládacího mechanismu onemocnění a léčby.

Následkem těchto změn ženy zvažovaly změnu kariéry, pracovního zařazení. Často by si přály, aby jim byla umožněna práce na zkrácený úvazek, která by jim poskytla delší čas k rekonvalescenci.

Starší ženy ve starobním důchodu zažívají také únavu, která je omezuje hlavně v každodenním a osobním životě; nemohou vykonávat aktivity, na které jsou zvyklé. To může zapříčinit nižší sociální kontakt, osamělost a sekundárně vyšší výskyt depresí.

Limity studie

Vzhledem ke kvalitativnímu zaměření studie a nereprezentativnímu výzkumnému souboru nelze určit poměr žen v populaci, které pociťují únavu jako následek onemocnění. Výhodou studie je, že jsou ve vzorku zahrnuty i ženy, kterým byla léčba ukončena před několika lety a hovoří o vývoji únavy v průběhu let. Budoucí výzkum by se mohl zaměřit na longitudinální sledování únavy a vliv intervencí na její rozvoj. Významná by mohla být i studie, která by zároveň sledovala únavu u žen po léčbě karcinomu prsu v průběhu několika let v souvislosti s jejich životním stylem.

Závěr

V této studii se zaměřujeme na vliv únavy při návratu do zaměstnání u pacientek s karcinodem prsu. Únava je pro pacientky jeden z nejnáročnějších následků onemocnění pro její nízké zakotvení v povědomí samotných pacientek, jejich blízkých a v mnoha případech i lékařů. Chybí nástroje pro sledování únavy, pro její zachycení a následnou léčbu. Tyto nástroje by pomohly zprostředkovat časnou intervenci a zlepšily by kvalitu života pacientek s karcinodem prsu. A také by usnadnily vstup do období po

nemoci, a tím i návrat do práce, což by mělo příznivý dopad na psychické zdraví těchto pacientek a mohlo by prodloužit období remise.

Poděkování

Děkujeme za spolupráci Alianci žen s rakovinou prsu, o.p.s., a všem ženám, se kterými jsme hovořili.

Literatura

1. Abrahams HJG, Gielissen MFM, Schmits IC et al. Risk factors, prevalence, and course of severe fatigue after breast cancer treatment: a meta-analysis involving 12 327 breast cancer survivors. *Ann Oncol* 2016; 27(6): 965–974. doi: 10.1093/annonc/mdw099.
2. Maass S, Brandenbarg D, Boerman LM et al. Fatigue among long-term breast cancer survivors: a controlled cross-sectional study. *Cancers* 2021; 13(6): 1301. doi: 10.3390/cancers13061301.
3. Minton O, Berhall A, Barsevick A et al. Cancer-related fatigue and its impact on functioning. *Cancer* 2013; 119(Suppl 11): 2124–2130. doi: 10.1002/cncr.28058.
4. Reinertsen KV, Cvancarova M, Loge JH et al. Predictors and course of chronic fatigue in long-term breast cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2010; 4(4): 405–414. doi: 10.1007/s11764-010-0145-7.
5. Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD et al. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist* 2007; 12(Suppl 1): 4–10. doi: 10.1634/theoncologist.12-S1-4.
6. Ruiz-Casado A, Alvarez-Bustos A, de Pedro CG et al. Cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a review. *Clin Breast Cancer* 2021; 21(1): 10–25. doi: 10.1016/j.clbc.2020.07.011.
7. Meeske K, Smith AW, Alfano CM et al. Fatigue in breast cancer survivors two to five years post diagnosis: a HEAL study report. *Qual Life Res* 2007; 16(6): 947–960. doi: 10.1007/s11136-007-9215-3.
8. Galiano-Castillo N, Ariza-García A, Cantarero-Villanueva I et al. Depressed mood in breast cancer survivors: associations with physical activity, cancer-related fatigue, quality of life, and fitness level. *Eur J Oncol Nurs* 2014; 18(2): 206–210. doi: 10.1016/j.ejon.2013.10.008.
9. Noal S, Levy C, Hardouin A et al. One-year longitudinal study of fatigue, cognitive functions, and quality of life after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(3): 795–803. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.037.
10. Bower JE, Ganz PA, Irwin MR et al. Do all patients with cancer experience fatigue? A longitudinal study of fatigue trajectories in women with breast cancer. *Cancer* 2021; 127(8): 1334–1344. doi: 10.1002/cncr.33327.
11. Schmidt ME, Chang-Claude J, Seibold P et al. Determinants of long-term fatigue in breast cancer survivors: results of a prospective patient cohort study. *Psychooncology* 2015; 24(1): 40–46. doi: 10.1002/pon.3581.
12. Servaes P, Verhagen C, Bleijenberg G. Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer* 2002; 38(1): 27–43. doi: 10.1016/s0959-8049(01)00332-x.
13. Álvarez-Bustos A, de Pedro CG, Romero-Eliás M et al. Prevalence and correlates of cancer-related fatigue in breast cancer survivors. *Support Care Cancer* 2021; 29(11): 6523–6534. doi: 10.1007/s00520-021-06218-5.
14. Alexander S, Minton O, Andrews P et al. A comparison of the characteristics of disease-free breast cancer survivors with or without cancer-related fatigue syndrome. *Eur J Cancer* 2009; 45(3): 384–392. doi: 10.1016/j.ejca.2008.09.010.
15. Goedendorp MM, Gielissen MFM, Verhagen C et al. Development of fatigue in cancer survivors: a prospective follow-up study from diagnosis into the year after treat-

ment. *J Pain Symptom Manage* 2013; 45(2): 213–222. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.02.009.

16. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors – a longitudinal investigation. *Cancer* 2006; 106(4): 751–758. doi: 10.1002/cncr.21671.

17. Fabi A, Falcicchio C, Giannarelli D et al. The course of cancer related fatigue up to ten years in early breast cancer patients: what impact in clinical practice? *Breast* 2017; 34: 44–52. doi: 10.1016/j.breast.2017.04.012.

18. Kowalczyk L, Deutschmann C, Crevenna R et al. Radiotherapy-induced fatigue in breast cancer patients. *Breast Care* 2021; 16(3): 236–242. doi: 10.1159/000509410.

19. Servaes P, Gielissen MFM, Verhagen S et al. The course of severe fatigue in disease-free breast cancer patients: a longitudinal study. *Psychooncology* 2007; 16(9): 787–795. doi: 10.1002/pon.1120.

20. Bodtcher H, Bidstrup PE, Andersen I et al. Fatigue trajectories during the first 8 months after breast cancer diagnosis. *Qual Life Res* 2015; 24(11): 2671–2679. doi: 10.1007/s11136-015-1000-0.

21. Schmidt ME, Chang-Claude J, Vrieling A et al. Fatigue and quality of life in breast cancer survivors: temporal courses and long-term pattern. *J Cancer Surviv* 2012; 6(1): 11–19. doi: 10.1007/s11764-011-0197-3.

22. Abrahams HJG, Smits L, De Lugt M et al. Severe fatigue after treatment of ductal carcinoma in situ: a comparison with age-matched breast cancer survivors and healthy controls. *Breast* 2017; 31: 76–81. doi: 10.1016/j.breast.2016.10.020.

23. Kluthcovsky A, Urbanetz AA. Fatigue and quality of life in breast cancer survivors: a comparative study. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2015; 37(3): 119–126. doi: 10.1590/so1007-20320150005247.

24. Hall DL, Mishel MH, Germino BB. Living with cancer-related uncertainty: associations with fatigue, insomnia, and affect in younger breast cancer survivors. *Support Care Cancer* 2014; 22(9): 2489–2495. doi: 10.1007/s00520-014-2243-y.

25. Porro B, Michel A, Zinzindohoue C et al. Quality of life, fatigue and changes therein as predictors of return to work during breast cancer treatment. *Scand J Caring Sci* 2019; 33(2): 467–477. doi: 10.1111/scs.12646.

26. Munir F, Kalawsky K, Lawrence C et al. Cognitive intervention for breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: a needs analysis. *Cancer Nurs* 2011; 34(5): 385–392. doi: 10.1097/NCC.0b013e31820254f3.

27. Dorland HF, Abma FI, Roelen CAM et al. Work-specific cognitive symptoms and the role of work characteristics, fatigue, and depressive symptoms in cancer patients during 18 months post return to work. *Psychooncology* 2018; 27(9): 2229–2236. doi: 10.1002/pon.4800.

28. Schmidt ME, Scherer S, Wiskemann J et al. Return to work after breast cancer: the role of treatment-related side effects and potential impact on quality of life. *Eur J Cancer* 2019; 28(4): e13051. doi: 10.1111/ecc.13051.

29. Duijts SFA, van Egmond MP, Spelten E et al. Physical and psychosocial problems in cancer survivors beyond return to work: a systematic review. *Psychooncology* 2014; 23(5): 481–492. doi: 10.1002/pon.3467.

30. Vrtělová P, Coufal O, Fait V et al. Lymphoedema following regional lymph node surgery for breast cancer. *Klin Onkol* 2017; 30(1): 34–40. doi: 10.14735/amko201734.

31. Carlsen K, Jensen AJ, Rugulies R et al. Self-reported work ability in long-term breast cancer survivors. A population-based questionnaire study in Denmark. *Acta Oncol* 2013; 52(2): 423–429. doi: 10.3109/0284186x.2012.744877.

32. Ruggieri R, Gahanelli P, Belluccio C et al. Return to work after breast cancer: barriers and facilitators. *Giornale Italiano Di Medicina Del Lavoro Ed Ergonomia* 2021; 43(1): 66–73.

33. Goldstein D, Bennett BK, Webber K et al. Cancer-related fatigue in women with breast cancer: outcomes

of a 5-year prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2012; 30(15): 1805–1812. doi: 10.1200/jco.2011.34.6148.

34. Minton O, Alexander S, Stone PC. Identification of factors associated with cancer related fatigue syndrome in disease-free breast cancer patients after completing primary treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136(2): 513–520. doi: 10.1007/s10549-012-2284-1.

35. Kim SH, Son BH, Hwang SY et al. Fatigue and depression in disease-free breast cancer survivors: prevalence, correlates, and association with quality of life. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35(6): 644–655. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2007.08.012.

36. Kluthcovsky A, Urbanetz AA, de Carvalho DS et al. Fatigue after treatment in breast cancer survivors: prevalence, determinants and impact on health-related quality of life. *Support Care Cancer* 2012; 20(8): 1901–1909. doi: 10.1007/s00520-011-1293-7.

37. Andrykowski MA, Donovan KA, Laronga C et al. Prevalence, predictors, and characteristics of off-treatment fatigue in breast cancer survivors. *Cancer* 2010; 116(24): 5740–5748. doi: 10.1002/cncr.25294.

38. Horneber M, Fischer I, Dimeo F et al. Cancer-related fatigue epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(9): 161–171. doi: 10.3238/arztebl.2012.0161.

39. Berger AM, Mitchell SA, Jacobsen PB et al. Screening, evaluation, and management of cancer-related fatigue: ready for implementation to practice? *CA Can-*

cer J Clin 2015; 65(3): 190–211. doi: 10.3322/caac.21268.

40. Pearson EJM, Morris ME, McKinstry CE. Cancer related fatigue: implementing guidelines for optimal management. *BMC Health Serv Res* 2017; 17(1): 496. doi: 10.1186/s12913-017-2415-9.

41. Ziebland S, McPherson A. Making sense of qualitative data analysis: an introduction with illustrations from DIPEX (personal experiences of health and illness). *Med Educ* 2006; 40(5): 405–414. doi: 10.1111/j.1365-2929.2006.02467.x.

42. Tavel P, Klůzová Kráčmarová L, Půžová Z et al. Metodika DIPEX ČR. Certifikovaná metodika MPSV č.j.: 2015/70065-312. Olomouc: Institut sociálního zdraví na Univerzitě Palackého 2015.

INFORMACE Z ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 21. 6. 2022 ve FN Motol v Praze naleznete na www.linkos.cz.

Regulatory network of competitively interacting RNAs and effectiveness of rectal tumors radiotherapy

Regulační síť kompetitivně interagujících RNA a účinnost radioterapie u nádorů rekta

Kutilin D. S., Gusareva M. A., Kosheleva N. G., Kit O. I.

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

Summary

Background: Currently, rectal tumors radiotherapy effectiveness reaches an acceptable level only in a small number of patients (they have a complete clinical response), which is associated with the formation of malignant cells radioresistance. A comprehensive study that integrates various epigenetic parameters would explain a number of molecular mechanisms of rectal tumor cells radioresistance and identify new biomarkers. In the last decade, using high-throughput sequencing, the competitively interacting RNAs regulatory network (long non-coding RNAs, miRNAs and mRNAs) has been shown. **Purpose:** The aim of the study was to analyze the features of competitively interacting RNAs regulatory network functioning in patients with rectal cancer who are radioresistant and sensitive to radiotherapy. The study was performed on 500 patients with diagnosed rectal cancer. Radiotherapy was performed on a Novalis TX linear particle accelerator according to the standard protocol (single focal dose 2.4 Gy, total focal dose 54.0 Gy). Total RNA preparations were isolated from paired biopsy fragments of tumor and non-tumor tissues of the rectum (obtained by video-colonoscopy). The relative abundance of mRNA, miRNA and lncRNA transcripts was assessed by the RT-qPCR method. Using bioinformatic analysis, the probability of potential interactions between the investigated mRNA, miRNA and lncRNA was determined. It has been shown that the effectiveness of radiotherapy depends on the level of miRNA (miRNA-195-5p; miRNA-4257; miRNA-5187-5p; miRNA-149-5p; miRNA-138 -1-3p; miRNA-6798-5p; miRNA-6819-5p; miRNA-4728-5p; miRNA-1249-5p; miRNA-557; miRNA-1273h-5p; miRNA-6737-5p; miRNA-6808-5p; miRNA-3202; miRNA-5195-3p; miRNA-130b-3p) and lncRNA (XIST, HELLPAR, NEAT1, AC008124. 1, LINC01089, LINC01547, and VASH1-AS1) expression, which regulate the DNA repair system (H2AX, RBBP8) and apoptosis (BCL2). **Conclusion:** A comprehensive study of competitively interacting RNAs regulatory network and radiotherapy effectiveness of rectal tumors made it possible to establish the mechanisms of radioresistance formation and its biomarkers.

Key words

rectal cancer – radiotherapy effectiveness – DNA repair – apoptosis – competitively interacting RNA network – gene expression – miRNA – long non-coding RNAs

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

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

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

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



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

Submitted/Obdrženo: 30. 11. 2021

Accepted/Přijato: 18. 2. 2022

doi: 10.48095/ccko2022297

Souhrn

Východiska: V současné době dosahuje efektivita radioterapie u nádorů rekta přijatelné úrovně pouze u malého počtu pacientů (mají kompletní klinickou odpověď), což je spojeno se vznikem radiorezistence maligních buněk. Komplexní studie, která integruje různé epigenetické parametry, by vysvětlila řadu molekulárních mechanismů radiorezistence rektálních nádorových buněk a identifikovala seznam nových biomarkerů. V posledním desetiletí byla pomocí vysoce výkonného sekvenování prokázána existence regulační sítě kompetitivně interagujících RNA, skládající se z dlouhých nekódujících RNA, mikroRNA a mRNA. **Cíl:** Cílem studie bylo analyzovat rysy fungování regulační sítě kompetitivně interagujících RNA u pacientů s karcinomem rekta, kteří jsou radiorezistentní a citliví na radioterapii. **Materiál a metody:** Studie byla provedena na 500 pacientech s diagnózou karcinomu rekta. Radioterapie byla prováděna na lineárním urychlovači částic Novalis TX podle standardního protokolu (jednorázová fokální dávka 2,4 Gy, celková fokální dávka 54,0 Gy). Preparáty celkové RNA byly izolovány z párových biotických fragmentů podmíněně normálních a nádorových tkání rekta (získaných videokolonoskopií). Relativní množství transkriptů mRNA, mikroRNA a lncRNA bylo hodnoceno metodou RT-qPCR. Bioinformatická analýza byla použita ke stanovení pravděpodobnosti potenciálních interakcí mezi zkoumanou mRNA, mikroRNA a lncRNA. Ukázalo se, že účinnost radioterapie závisí na úrovni exprese mikroRNA (miRNA-195-5p; miRNA-4257; miRNA-5187-5p; miRNA-149-5p; miRNA-138-1-3p; miRNA-6798-5p; miRNA-6819-5p; miRNA-4728-5p; miRNA-1249-5p; miRNA-557; miRNA-1273h-5p; miRNA-6737-5p; miRNA-6808-5p; miRNA-3202; miRNA-5195-3p; miRNA-130b-3p) a lncRNA (XIST, HELLPAR, NEAT1, HELLPAR, NEAT1, AC008124.1, LINC01089, LINC01547 a VASH1-AS1), které regulují systém opravy DNA (H2AX a RBBP8) a apoptózu (BCL2). **Závěr:** Komplexní studium vlastností regulační sítě kompetitivně interagujících RNA a účinnosti radioterapie u nádorů rekta umožnilo stanovit mechanismy vzniku radiorezistence a její prediktory.

Klíčová slova

karcinom rekta – účinnost radioterapie – reparace DNA – apoptóza – síť kompetitivně interagujících RNA – genová exprese – mikro-RNA – dlouhé nekódující RNA

Introduction

In 2020, more than 339 000 deaths from rectal cancer (RC) were registered, which makes this nosology the leading one in terms of mortality among many oncological diseases [1]. Chemoradiotherapy is currently used to relieve symptoms and local control of RC. However, it is important to note that not every patient responds positively to radiotherapy (RT), which is associated with radioresistance/radiosensitivity of malignant cells. Despite the long-term improvement RT algorithms for RC, it is still difficult to predict the volume of clinical response [2]. Over the past 30 years, an impressive amount of research has been carried out to study the mechanisms of radioresistance and a significant list of its molecular markers has been proposed, none of which, however, has entered clinical practice. At present, more than ever before, it is relevant to conduct a comprehensive study that integrates various molecular parameters and allows both to explain a number of molecular mechanisms of radioresistance and to propose a list of new markers.

In the last decade, the complexity of the human genome has been identified using high-throughput RNA sequencing. The existence of a regulatory network of competing endogenous RNA (ceRNA), consisting of long non-coding

RNA (lncRNA), microRNA (miRNA), and mRNA, has been shown [3].

MicroRNAs are short, non-coding RNAs that regulate gene expression by catalyzing the destruction of mRNA or by inhibiting the translation of mRNA into protein. MicroRNAs make a significant contribution to the initiation and development of various molecular events, including the initiation of oncogenesis, progression and metastasis of tumors, which makes microRNAs potential biomarkers for assessing the progression and prognosis of intestinal malignant tumors. Although miRNAs regulate the expression of genes encoding proteins, mainly through degradation or silencing of mRNA, there is growing evidence that miRNAs can interact with lncRNA, which, in turn, also regulates the expression of target genes [4]. Long noncoding RNAs (lncRNAs) are RNAs over 200 nucleotides in size that regulate the biological activity of cells in a variety of ways, including transcriptional regulation, posttranscriptional regulation, and translation regulation. lncRNAs control posttranscriptional regulation, being a component of the ceRNAs network and acting as a molecular “sponge” (sorberent) of microRNAs [5,6].

The involvement of the ceRNA regulatory network in the initiation and progression of intestinal tumors has been con-

firmed in a number of studies [7]. However, the role of the imbalance of the ceRNA regulatory network (lncRNA - miRNA - mRNA) in patients with rectal cancer and the formation of radioresistance remains to be elucidated [8].

The study of the regulatory network of microRNAs-long noncoding RNAs-mRNAs is of great importance both for elucidating the molecular mechanisms underlying carcinogenesis and for creating a panel of new biomarkers [4].

Therefore, the aim of the study was to analyze the features of competitively interacting RNAs (lncRNA, miRNA, mRNA) regulatory network functioning in radioresistant and radiation-sensitive patients with rectal cancer.

Materials and methods

Clinical characteristics of patients

The study included 500 patients (200 women, 300 men) with diagnosed RC (age 28–85 years, median age 62.2 ± 4) who underwent inpatient treatment in 2019–2021 at the National Medical Research Centre for Oncology. Each patient signed a voluntary informed consent to participate in the study. Permission for the study was obtained from the ethical committee of the National Medical Research Center for Oncology (protocol No. 14). The sample of histologically confirmed tumors consisted of adenocarcinomas,

Tab. 1. miRNAs identified using the TarPmiR algorithm*.

Targeting miRNA	Target gene	Interaction energy	Targeting miRNA	Target gene	Interaction energy
miRNA-1249	<i>BCL-2</i>	-30.1	miRNA-30b	<i>CASP-9</i>	-25.6
miRNA-6861	<i>BCL-2</i>	-29.6	miRNA-3202	<i>H2AFX</i>	-20.3
miRNA-8052	<i>BCL-2</i>	-29.3	miRNA-5195	<i>H2AFX</i>	-23.8
miRNA-324	<i>BCL-2</i>	-28.6	miRNA-130b	<i>RBBP-8</i>	-23.7
miRNA-6820	<i>BCL-2</i>	-28.1	miRNA-195	<i>RAD50</i>	-21.6
miRNA-4717	<i>BCL-2</i>	-28.0	miRNA-340	<i>RAD50</i>	-21.6
miRNA-3943	<i>BCL-2</i>	-27.8	miRNA-497	<i>RAD50</i>	-21.7
miRNA-557	<i>BCL-2</i>	-27.6	miRNA-4257	<i>RAD50</i>	-21.9
miRNA-4690	<i>BCL-2</i>	-27.3	miRNA-5187	<i>RAD50</i>	-22.1
miRNA-6757	<i>BRCA-2</i>	-25.7	miRNA-149	<i>RAD50</i>	-22.6
miRNA-7151	<i>BRCA-2</i>	-25.1	miRNA-6769a	<i>RAD50</i>	-22.7
miRNA-6779	<i>CASP-9</i>	-34.3	miRNA-5010	<i>RAD50</i>	-23.1
miRNA-1273h	<i>CASP-9</i>	-33.1	miRNA-4533	<i>RAD50</i>	-23.9
miRNA-6812	<i>CASP-9</i>	-30.6	miRNA-6856	<i>RAD50</i>	-23.9
miRNA-6737	<i>CASP-9</i>	-30.1	miRNA-138-1	<i>RAD50</i>	-24.2
miRNA-661	<i>CASP-9</i>	-29.8	miRNA-433	<i>RAD50</i>	-24.4
miRNA-6799	<i>CASP-9</i>	-29.7	miRNA-3911	<i>RAD50</i>	-24.4
miRNA-6893	<i>CASP-9</i>	-28.5	miRNA-3691	<i>RAD50</i>	-24.6
miRNA-6819	<i>CASP-9</i>	-27.0	miRNA-4786	<i>RAD50</i>	-25.7
miRNA-6874	<i>CASP-9</i>	-26.6	miRNA-6758	<i>RAD50</i>	-26.0
miRNA-4728	<i>CASP-9</i>	-26.3	miRNA-6865	<i>RAD50</i>	-29.0
miRNA-6808	<i>CASP-9</i>	-26.2	miRNA-6798	<i>RAD50</i>	-30.4

* Only miRNAs validated in the miRDB database with a minimum free energy of miRNA-mRNA interaction are presented.

of which 21% of tumors were classified as local (T3N0M0) and 79% of cases were those with regional lymph nodes metastases (T3N1-2M0). Remote conformal RT in combination with fluoropyrimidine chemotherapy was performed on a Novalis TX linear particle accelerator five times a week (single focal dose of 2.0 Gy to a total focal dose of 54.0 Gy) [9]. To isolate RNA, we used paired fragments of biopsy of conditionally normal and tumor rectum tissues obtained by video-colonoscopy (VCS) before RT.

To evaluate the performed RT effectiveness, a combination of approaches was used: MRI, VCS and histological analysis. Histological analysis of the surgical material made it possible to classify the samples according to the Tumor Regression Grade system, the system was

proposed by A.M. Mandard and collaborators [10]. It includes 5 tumor regression grades, depending on the presence of residual tumor cells and the fibrosis degree. When response evaluating, qualitative changes in tumor cells are also taken into account, such as vacuolization and/or eosinophilia of the cytoplasm, nuclear pycnosis, necrosis, as well as the degree of inflammatory infiltration, including the presence of giant cells. Efficiency assessment using the MRI and VCS approaches also had several gradations:

1. complete response (complete pathomorphosis, regression);
2. partial response (incomplete pathomorphosis, partial regression, stabilization);
3. lack of response (progression).

RNA extraction, evaluation of gene and micro-RNA expression

The tissue sample was homogenized by mechanical action method with the Trizol (QIAzol, Qiagen) addition. Total RNA isolation was performed using the RNeasy Plus Universal Kits (Qiagen) according to the manufacturer's instructions. To eliminate genomic DNA contamination, the isolated RNA was treated with DNase-1. The reaction for complementary DNA (cDNA) synthesis was carried out using the REVERTA-L kit (Interlabservice, Russia) according to the manufacturer's instructions.

Real-time qPCR (RT-qPCR) was used to assess the relative expression of 18 genes. Highly specific synthetic oligonucleotides (primers) were developed using the Primer-BLAST program and Gen-

Bank database (National Center for Biotechnology Information) (Suppl. tab. 1).

The amplification reaction was carried out in a mixture consisting of 1× PCR buffer, 0.2 mM deoxyribonucleoside triphosphates, 1.5 mM MgCl₂, 0.6 mM synthetic oligonucleotides, 0.1 U/μl Taq polymerase and 15 ng complementary DNA. The mixture was incubated in a Bio-Rad CFX 96 Real-Time thermal cycler under the following temperature conditions: 94 °C for 240 seconds (sec) and then 39 cycles: 94 °C for 9 sec, 57 °C for 25 sec, and 72 °C for 45 sec. The relative expression (RE) of genetic loci was calculated using the formula $RE = E^{-\Delta\Delta C_t}$, taking into account the normalization for the reference genes (*GAPDH*, *ACTB*, *B2M*) and the mRNA level of corresponding target genes in normal tissue samples. The normalization scheme was as follows: 1 – calculation of the geometric mean $C(t)$ of the reference genes; 2 – calculating the threshold cycle difference ($\Delta C(t)$): $C(t)$ target – $C(t)$ reference; 3 – median $\Delta C(t)$ of each target gene for conditionally normal and tumor tissue; 4 – the $\Delta\Delta C(t)$ calculation (the ratio $\Delta C(t)_{\text{median of tumor tissue}} / \Delta C(t)_{\text{median of normal tissue}}$); 5 – calculation of the final result $E^{-\Delta\Delta C(t)}$ [11].

The design of synthetic oligonucleotide sequences required for evaluating miRNA expression was performed using the I. Balcells algorithm. Primer-BLAST was used to design primers for long non-coding RNAs. Small non-coding RNA U6 was used as a reference to determine microRNA and lncRNA expression. To assess microRNA expression, the isolated total RNA was subjected to reverse transcription with specific RT-primers simultaneously with polyadenylation reaction [12]. The change in miRNA and lncRNA relative expression was also assessed by the RT-qPCR method.

Statistical and bioinformatic analysis

It was performed in the R language in the RStudio, version 8.10.173.987. The normality of distribution was assessed using the modified Shapiro-Wilk test ($N > 50$), the significance of intergroup differences was determined using the Mann-Whitney test (the Bonferroni correction), the relationships analysis of studied parameters

was performed using the Spearman correlation coefficient (r).

The hierarchical clustering and Euclidean distance parameters were used for cluster analysis. The genetic loci grouping according to their biological functions was carried out using the functional module detection algorithm. The Q-value was calculated using the one-sided Fisher's exact test (the Benjamini-Hochberg correction) [13]. Bioinformatic search for miRNAs was carried out according to the reversed TarPmiR algorithm, which is based on the random forest machine learning algorithm (combines the method of random subspaces and the Breiman bagging method), which makes it possible to predict the binding site of mRNA and miRNA [14]. To assess the participation of differentially expressed miRNAs in key cellular signaling pathways, the over-representation analysis (ORA) was performed. Statistical significance in the ORA was calculated using Fisher's exact test [15].

Analysis of miRNA and lncRNA interaction was carried out as follows:

1. HITS-CLIP, PAR-CLIP and CLASH data were extracted from the Gene Expression Omnibus database and processed using FASTX-Toolkit v0.13, and further analyzed using PARalyzer v1.1.
2. All coordinates of the binding sites were converted to assemblies hg19, mm9/mm10 and ce6/ce10, respectively, using the UCSC LiftOver Tool. The genomic coordinates of the conserved miRNA target sites predicted by TargetScan, miRanda/mirSVR, PITA, Pictar and RNA22 were also assembled and transformed into hg19, mm9/mm10 and ce6/ce10 assemblies using LiftOver.
3. The coordinates obtained at step 2 were compared with the previously described CLIP clusters using BED-Tools [4].

Results

Radiotherapy efficacy and genetic loci expression

Data on the transcriptional activity of 18 genetic loci in rectum tumor tissue biopsy samples were used in cluster analysis (Hierarchical Clustering & Euclidean distance parameters), which made it

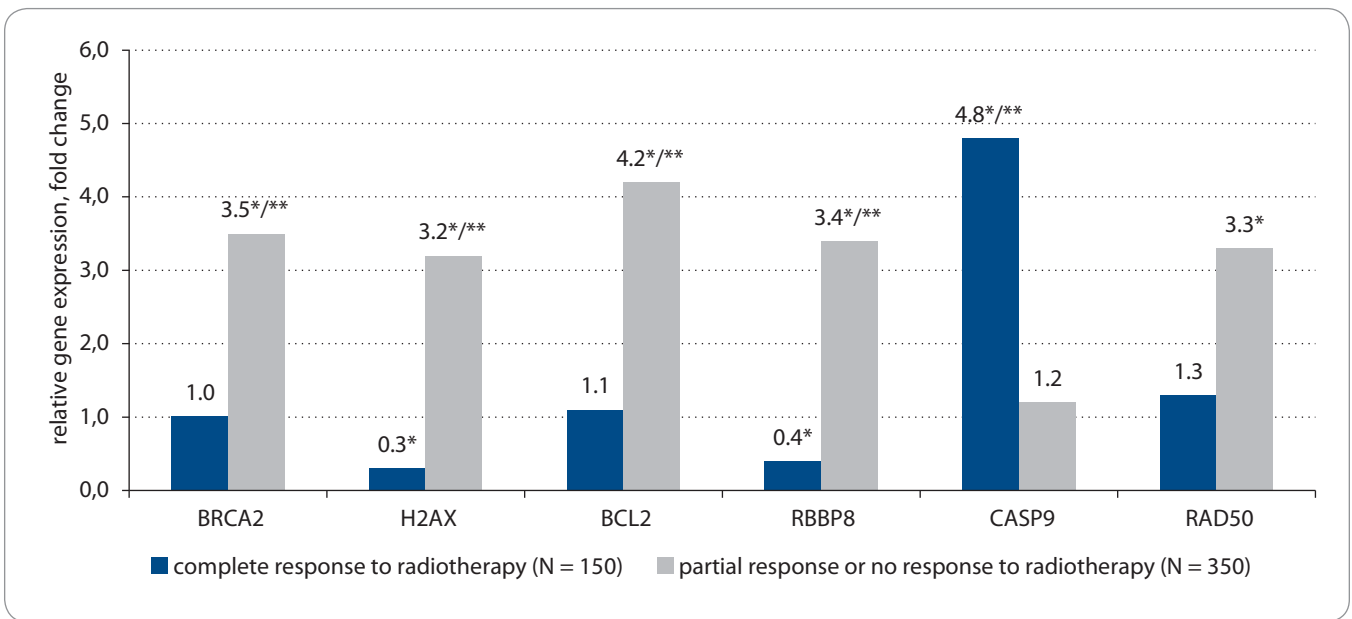
possible to identify 2 clusters. In the first cluster, 85% of tumor tissue samples had increased expression of *CASP9* gene and 70% decreased expression of *BCL2*, *BRCA2*, *H2AX* and *RBBP8* genes. In the second cluster, 82% of patients have decreased expression of *CASP9* and 79% have increased expression of *BCL2*, *BRCA2*, *H2AX*, *RBBP8* and *RAD50*.

A comprehensive analysis of RT effectiveness results in 500 patients with RC gave the following results: in 150 RC patients, a complete response to RT was recorded; in 225 RC patients, a partial response to RT was recorded; and in 125 patients, there was no response to RT at all. At the same time, in tumor biopsy material from patients with a complete response to RT, the expression of *H2AX* and *RBBP8* was decreased 3.3 and 2.5 times ($P < 0.05$), and *CASP9* expression was increased 4.8 times ($P < 0.005$) relative to these parameters in normal tissue.

In tumor biopsy material in patients with partial/no response to RT, the expression of *BCL2*, *BRCA2*, *H2AX*, *RBBP8* and *RAD50* was statistically significantly ($P < 0.05$) increased by 4.2, 3.5, 3.2, 3.4 and 3.3 times accordingly, and *CASP-9* expression was not statistically significantly different from its expression in normal tissue (Graph 1). That is, the transcriptional profile of *BCL-2*, *BRCA2*, *H2AX*, *RAD50*, *CASP9* and *RBBP8* is probably associated with the effectiveness of RT, which increases in RC-patients with *CASP-9* overexpression and hypoeexpression of *H2AX* and *RBBP-8*, and vice versa, the effectiveness of RT decreases with overexpression of *BCL2*, *H2AX*, *RAD50*, *RBBP8* and *BRCA2* genes.

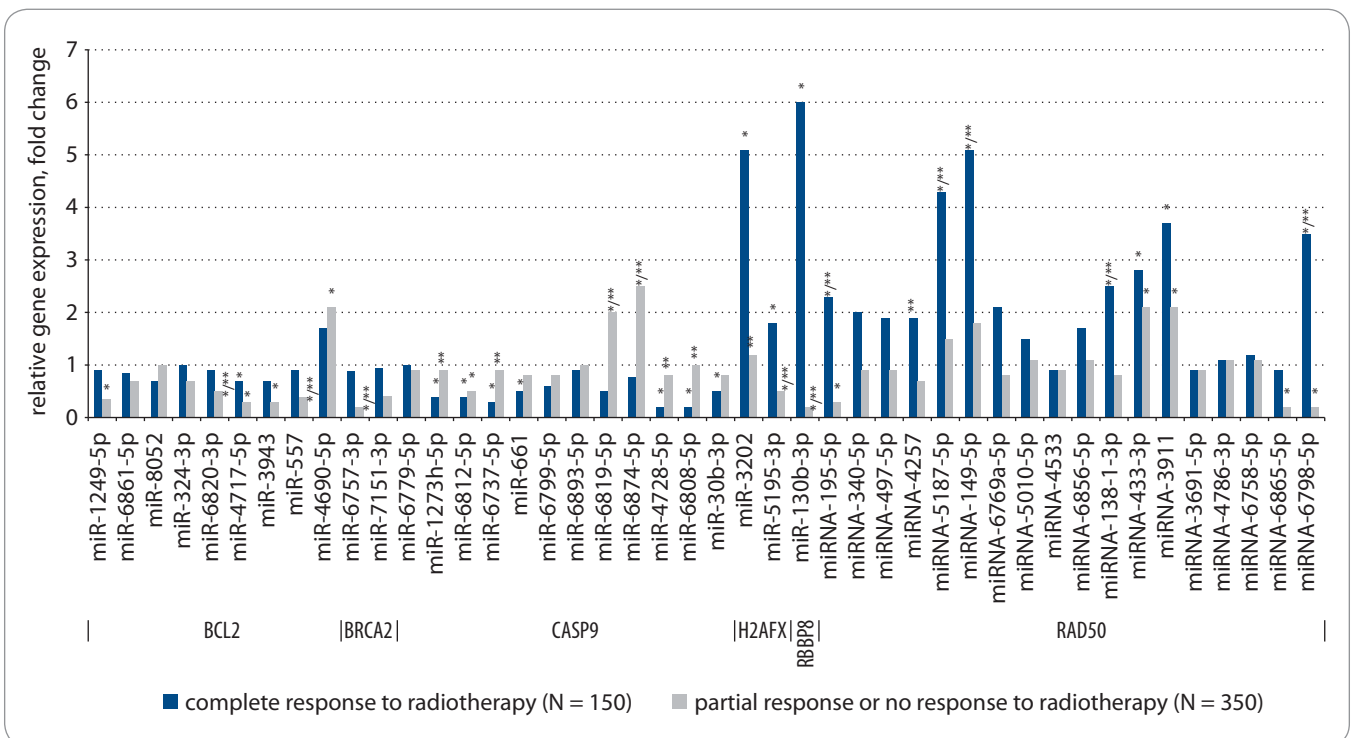
miRNA expression and RT efficiency

Using our modified bioinformatics algorithm TarPmiR, 1 927 microRNAs targeting *BCL2*, *BRCA2*, *H2AX*, *RAD50*, *CASP9* and *RBBP8* were identified. Of these miRNAs, only 109 were validated in the miRDB database (Graph 2), including 44 miRNAs that form strongest complexes with the corresponding target genes (minimum free energy of interaction in a miRNA-mRNA pair): 9 miRNAs for *BCL2* gene, 2 miRNAs for *BRCA2*, 12 miRNAs for *CASP9*, 2 miRNAs for *H2AX*,



Graph 1. Tumor tissue transcriptional profile in two groups of rectal cancer patients (with a complete response to radiotherapy – Group 1, and with partial response or no response to radiotherapy – Group 2).

* statistically significant differences relative to conventionally normal rectal tissue ($P < 0.05$), ** statistically significant intergroup differences ($P < 0.05$)



Graph 2. miRNA transcriptional profile in rectal cancer patients with complete tumor regression or its absence.

* statistically significant differences relative to normal tissue ($P < 0.05$), ** statistically significant intergroup differences ($P < 0.05$)

1 miRNA for *RBBP8* gene and 18 mRNAs for *RAD50* gene (Tab. 1).

For these 44 miRNAs, their expression in RC patients' tissues was determined.

Differential expression of a number of miRNAs, both intergroup and relative to normal tissue, was found. In the group of patients with insignificant tumor regres-

sion / lack of dynamics after RT (N = 350, low efficiency of RT), there was a statistically significant ($P < 0.05$) decrease in the expression of miRNA-1249-5p, miRNA-

Tab. 2. List of lncRNAs interacting with several miRNAs differentially expressed in patients with different radiotherapy efficacy.

lncRNA	Number of miRNAs interacting with lncRNA	miRNA
XIST	4	miRNA-130b-3p, miRNA-149-5p, miRNA-195-5p, miRNA-1249-3p
HELLPAR	3	miRNA-149-5p, miRNA-195-5p, miRNA-5195-3p
NEAT1	3	miRNA-130b-3p, miRNA-149-5p, miRNA-195-5p
AC005537.1	2	miRNA-149-5p, miRNA-195-5p
AC008124.1	2	miRNA-195-5p, miRNA-5195-3p
AC016717.2	2	miRNA-130b-3p, miRNA-195-5p
AC093297.2	2	miRNA-195-5p, miRNA-5195-3p
AC097634.1	2	miRNA-195-5p, miRNA-5195-3p
BX890604.1	2	miRNA-195-5p, miRNA-5195-3p
CASC9	2	miRNA-195-5p, miRNA-5195-3p
IQCH-AS1	2	miRNA-195-5p, miRNA-5195-3p
LINC00662	2	miRNA-195-5p, miRNA-5195-3p
LINC00707	2	miRNA-195-5p, miRNA-5195-3p
LINC00943	2	miRNA-149-5p, miRNA-195-5p
LINC01089	2	miRNA-130b-3p, miRNA-5195-3p
LINC01468	2	miRNA-149-5p, miRNA-5195-3p
LINC01547	2	miRNA-195-5p, miRNA-1249-3p
MALAT1	2	miRNA-149-5p, miRNA-5195-3p
MEG3	2	miRNA-195-5p, miRNA-5195-3p
MIR503HG	2	miRNA-149-5p, miRNA-195-5p
MUC20-OT1	2	miRNA-149-5p, miRNA-5195-3p
PVT1	2	miRNA-195-5p, miRNA-5195-3p
RP1-178F10.3	2	miRNA-149-5p, miRNA-195-5p
VASH1-AS1	2	miRNA-130b-3p, miRNA-149-5p

6820-3p, miRNA-4717-5p, miRNA-3943 and miRNA-557 2.9, 2.0, 3.3, 3.3 and 2.5 times, respectively, relative to normal tissue, and a decrease in the expression of miRNA-6820-3p and miRNA-557 1.8 and 2.3 times, respectively, relative to patients with complete tumor regression (N = 150, high efficiency of RT). A statistically significant (P < 0.05) 2.1 fold increase in miRNA-4690-5p expression relative to normal tissue was also found (Graph 2). miRNA-1249-5p, miRNA-4690-5, miRNA-6820-3p, miRNA-4717-5p, miRNA-3943 and miRNA-557 target the *BCL2* gene.

miRNA-6757 expression in tumor tissue in patients with partial/no response

to RT is statistically significant (P < 0.05); it was 5.0 times and 4.4 times lower than normal tissue and tumor tissue of patients with complete response to therapy, respectively. *BRCA2* is the target gene of this miRNA, and its decrease should lead to an increase in this locus expression (Graph 2).

It was also found that the expression of miRNA-1273h, miR-6812-5p, miRNA-6737, miRNA-661, miRNA-4728, miRNA-30b and miRNA-6808 was statistically significantly (P < 0.05) decreased 2.5, 2.5, 3.3, 2.0, 5.0, 2.0 and 5.0 times, respectively, in tumor tissue of patients with a complete response to therapy relative

to normal tissue. An increase in expression of miRNA-1273h 2.3 times (P < 0.05), miRNA-4728 4.0 times (P < 0.05), miRNA-6819 4.0 times (P < 0.05), miRNA-6737 3.0 times (P < 0.05), miRNA-6874 3.3 times (P < 0.05) and miRNA-6808-5p 5.0 times (P < 0.005) was found in tumor tissue of RC patients with a partial response to therapy relative to tumor tissue in patients with a complete response to therapy. The expression of miRNA-6812 was reduced in tumor tissue of patients with complete and partial response to therapy 2.5 (P < 0.05) and 2.0 (P < 0.005) times, respectively, relative to normal rectal tissue.

In RC patients with a complete response to RT, statistically significant (P < 0.05) changes in the miRNA-5195 and miRNA-3202 expression were revealed. Thus, in tumor tissue, the expression of miRNA-3202 was 5.1 times higher than in normal tissue; and 4.3 times higher than in tumor tissue in RC patients with partial tumor response/no response to RT. Expression of miRNA-5195 was 1.8 times higher than in normal tissue, and 3.6 times higher than expression in tumor tissue in RC with partial/no response to RT (Graph 2). These miRNAs target mRNA of the histone protein H2AX.

In the course of the study, it was found that in tumor tissue of RC-patients with a complete response to therapy, miRNA-130b expression level was increased 6.0 times (P < 0.05) relative to normal tissue. At the same time, in RC patients with a partial response to therapy in tumor tissue, the expression level of this miRNA was decreased 5.0 times (P < 0.05).

Accordingly, in patients of the first group (complete response to therapy), the expression of miRNA-130b is 30.0 times higher (P < 0.0005) compared to expression in second group patients (partial response to RT), which may contribute to a decrease *RBBP-8* gene transcriptional activity (regulates cell proliferation) in patients with a complete response to RT and increase its expression in RC-patients with a partial response to RT (Graph 2).

Out of 18 miRNAs targeting the *RAD50* gene, only 8 have aberrant expression in rectal tumor tissue (miRNA-195-5p,

miRNA-5187-5p, miRNA-149-5p, miRNA-138-1-3p, miRNA-433-3p, miRNA-3911, miRNA-6865-5p, miRNA-6798-5p). Thus, the expression of miRNA-195-5p relative to normal rectal tissue is 2.3 ($P < 0.05$) times higher in patients with complete tumor regression and 3.3 times ($P < 0.05$) lower in patients with incomplete tumor regression. At the same time, the differences in miRNA-195-5p expression between these groups are 7.7-fold ($P < 0.05$) (Graph 2). The expression of miRNA-5187-5p and miRNA-149-5p is increased 4.3 and 5.1 times ($P < 0.05$) in tumor tissue in patients with a complete response to therapy relative to normal tissue. The difference between 2 groups of patients in the expression of these microRNAs is 2.9 and 2.8 times ($P < 0.05$), respectively. There is also a statistically significant ($P < 0.05$) 2.7-fold difference in the expression of miRNA-4257 between these groups of patients. The expression of miRNA-138-1-3p, miRNA-433-3p, and miRNA-3911 is statistically significantly ($P < 0.05$) increased in patients with complete regression relative to expression in normal tissue by 2.5, 2.8 and 3.7 times, respectively. The expression of miRNA-6798-5p relative to normal rectal tissue is 3.5 ($P < 0.05$) times higher in patients with complete tumor regression and 5.0 times ($P < 0.05$) lower in patients with incomplete tumor regression. At the same time, the differences in miRNA-6798-5p expression between these groups are 17.5 times ($P < 0.005$) (Graph 2). The expression of miRNA-6865-5p is reduced 5.0 times ($P < 0.05$) in tumor tissue in patients with incomplete tumor regression relative to normal rectal tissue.

The over-representation analysis (ORA) (Suppl. tab. 2) was performed for differentially expressed miRNAs in tumor tissues of two groups of RC patients. The ORA results show that miRNAs differentially expressed in two groups of patients, in addition to regulating the transcriptional activity of *BCL2*, *CASP9*, *BRCA2*, *RAD50*, *H2AX* and *RBBP8* genes, are involved in the control of key tumor cells survival and proliferation signaling pathway (Suppl. tab. 2). Thus, rectal tumor tissue sensitivity, which determines the effectiveness of RT, is also

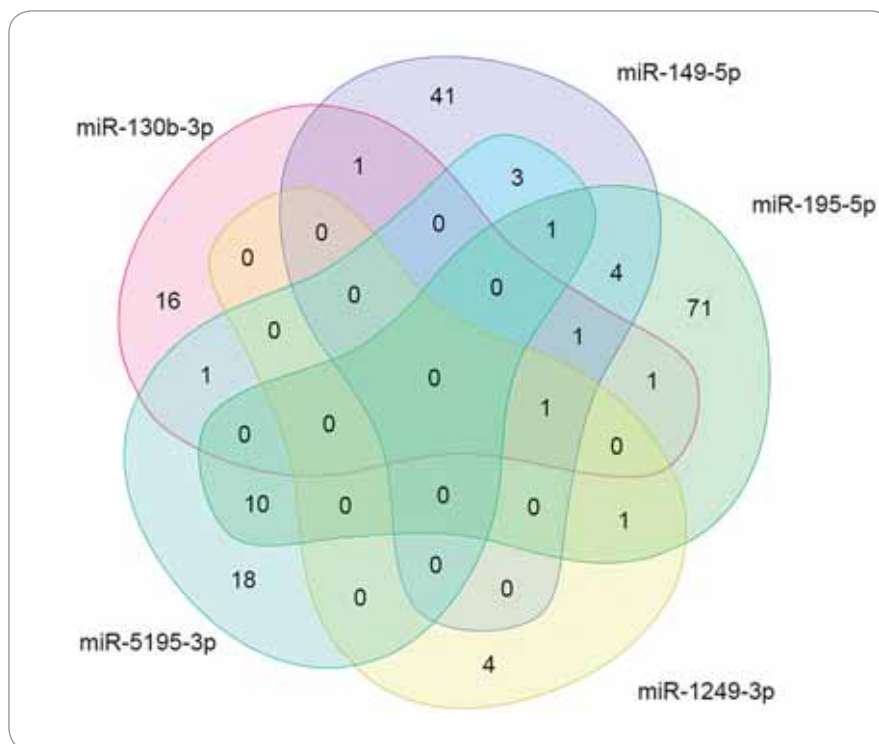


Fig. 1. Euler-Venn diagram of overlapping interactions of 5 miRNAs and 202 lncRNA.

associated with the differential expression of miRNA-195, miRNA-4257, miRNA-5187, miRNA-149, miRNA-138, miRNA-6798, miRNA-6820, miRNA-557, miRNA-6757, miRNA-1249, miRNA-1273h, miRNA-6737, miRNA-6819, miRNA-6874, miRNA-4728, miRNA-6808, miRNA-3202, miRNA-5195-3p and miRNA-130b.

Mathematical prediction of potential interactions probability between miRNAs and long noncoding RNAs

The use of bioinformatic algorithms made it possible to identify for 5 (miR-130b, miR-149, miR-195, miR-1249, miR-5195) of 44 miRNAs interactions with 202 long noncoding RNAs (Suppl. tab. 3).

For miR-130b interactions with 21 lncRNAs were predicted, for miR-149 with 90 lncRNAs, for miR-1249 with 6 lncRNAs, and for miR-5195 with 33 lncRNAs. From this list of long noncoding RNAs 24 interacted with several miRNAs differentially expressed in patients with different RT efficacy (Tab. 2, Fig. 1).

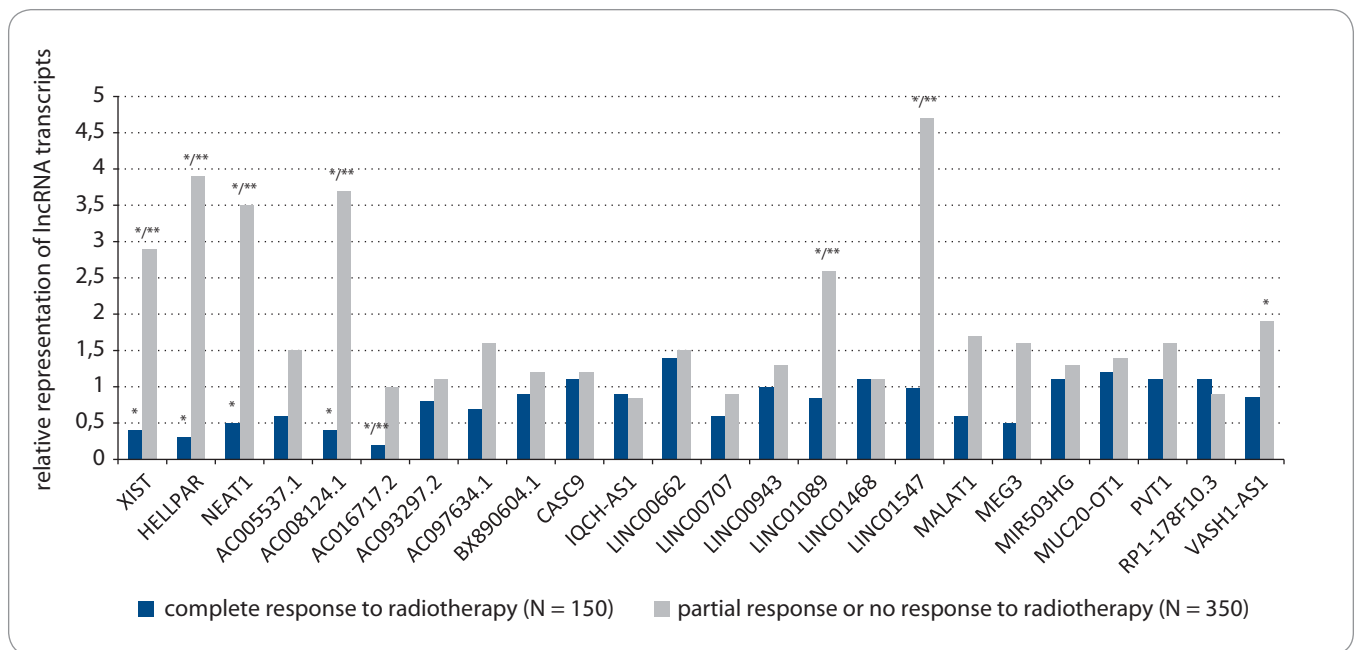
The next stage of the work was the analysis of the representation of 24 lncRNA transcripts in biological samples of two RC patients' groups.

Features of lncRNA expression and radiotherapy effectiveness

Analysis of long non-coding RNA transcripts relative abundance showed differences in this indicator for two groups of patients with different responses to RT.

Thus, in patients with a complete response to RT, a statistically significant ($P < 0.05$) decrease in the representation of lncRNA *XIST*, *HELLPAR*, *NEAT1*, *AC008124.1* and *AC016717.2* transcripts was found by 2.5, 3.3, 2.0, 2.5 and 5.0 times, respectively, relative to normal tissue and in patients with partial/no response to RT a statistically significant ($P < 0.05$) increase in the representation of lncRNA *XIST*, *HELLPAR*, *NEAT1*, *AC008124.1*, *LINC01089*, *LINC01547* and *VASH1-AS1* transcripts was found in 2.9, 3.9, 3.5, 3.7, 2.6, 4.7 and 1.9 times, respectively, relative to normal tissue.

At the same time, statistically significant differences ($P < 0.05$) in the representation levels of lncRNA *XIST*, *HELLPAR*, *NEAT1*, *AC008124.1*, *AC016717.2*, *LINC01089*, *LINC01547* and *VASH1-AS1* transcripts, i.e. 7.3, 13.0, 7.0, 9.3, 5.0, 3.1, 4.8 and 2.2 times, respectively, were found between two patients' groups



Graph 3. Relative representation (relative to normal tissue) of long noncoding RNAs transcripts in rectum tumor tissue of two groups of patients with complete or partial response/non-response to radiotherapy.

* statistically significant differences relative to normal tissue ($P < 0.05$), ** statistically significant intergroup differences ($P < 0.05$).

(Graph 3). Thus, the data obtained on the representation of long noncoding RNA transcripts will make it possible to model the network of molecular interactions underlying the radioresistance of tumor cells.

Discussion

The completed research stages allowed us to collect the necessary information on all components of competitively interacting endogenous RNA (ceRNA) regulatory network, including long non-coding RNA (lncRNA), miRNA and mRNA (gene expression).

A relationship was established between the transcriptional profiles of *BCL2*, *BRCA2*, *H2AX*, *RAD50*, *CASP9* and *RBBP8* genes and RT effectiveness. Thus, overexpression of *BCL2*, *H2AX*, *RAD50*, *RBBP8* and *BRCA2* genes is associated with low efficacy of RT, and overexpression of *CASP-9* and, at the same time, hypoexpression of *H2AX* and *RBBP8* was associated with high efficacy of RT. The use of modern bioinformatics algorithms made it possible to identify miRNAs targeting these genetic loci. These miRNAs expression in the tissues of cancer patients was evaluated. Thus, the target gene of miRNAs miRNA-1273h, miRNA-4728, miRNA-

6819, miRNA-6737, miRNA-6874 and miRNA-6808-5p is *CASP9*; therefore, their high level of expression should contribute to a decrease in the level of mRNA of the initiator caspase-9, which is necessary to trigger the process of apoptosis. miRNAs targeting *BCL2* gene in the tumor tissue of patients with low RT efficiency are predominantly hypoexpressive, both relative to normal tissue and relative to tumor tissue of patients with a complete response to RT. Accordingly, a decrease in the expression of these miRNAs (miRNA-1249-5p, miRNA-4690-5, miRNA-6820-3p, miRNA-4717-5p, miRNA-3943, miRNA-557) can lead to the overexpression of *BCL-2* genetic locus, the product of which inhibits caspases and apoptosis [16]. Moreover, the overexpression of miRNA-3202/miRNA-5195, targeting mRNA histone protein *H2AX*, which triggers the process of changing chromatin conformation upon DNA damage under the influence of radiation [17], can promote *H2AX* hypoexpression, and vice versa.

miRNAs have many targets [18]; therefore, an over-representation analysis was carried out for differentially expressed miRNAs in tumor tissues of two groups of RC-patients, which made it possible to reveal their participation in a va-

riety of cellular signaling pathways, including regulation of the cell cycle and apoptosis.

Comprehensive analysis of these data, combined with the data of mathematical prediction of interaction miRNA and lncRNA and their validation by PCR, allowed us to form a model of the regulatory network of competitively interacting RNAs under RT for rectal tumors (Fig. 2).

According to this model, a decrease in the representation of lncRNA *XIST*, *HELLPAR*, *NEAT1*, *AC008124.1* and *AC016717.2* transcripts in patients with a complete response to RT leads to a decrease in the efficiency of interaction between lncRNA and targeting miRNAs (miRNA-130b-3p, miRNA-149-5p, miRNA-195-5p, miRNA-1249-3p, miRNA-5195-3p). Disruption of the lncRNA-miRNA complex formation leads to an increase in the amount of free miRNA miRNA-130b-3p, miRNA-149-5p, miRNA-195-5p, miRNA-5195-3p and their effective interaction with target genes (mRNA). Accordingly, the transcripts representation of miRNA target *RBBP8* genes (miRNA-130b-3p, miRNA-149-5p, miRNA-195-5p) and *H2AX* (miR-5195-3p) decreases, and, consequently, the DNA repair efficiency decreases.

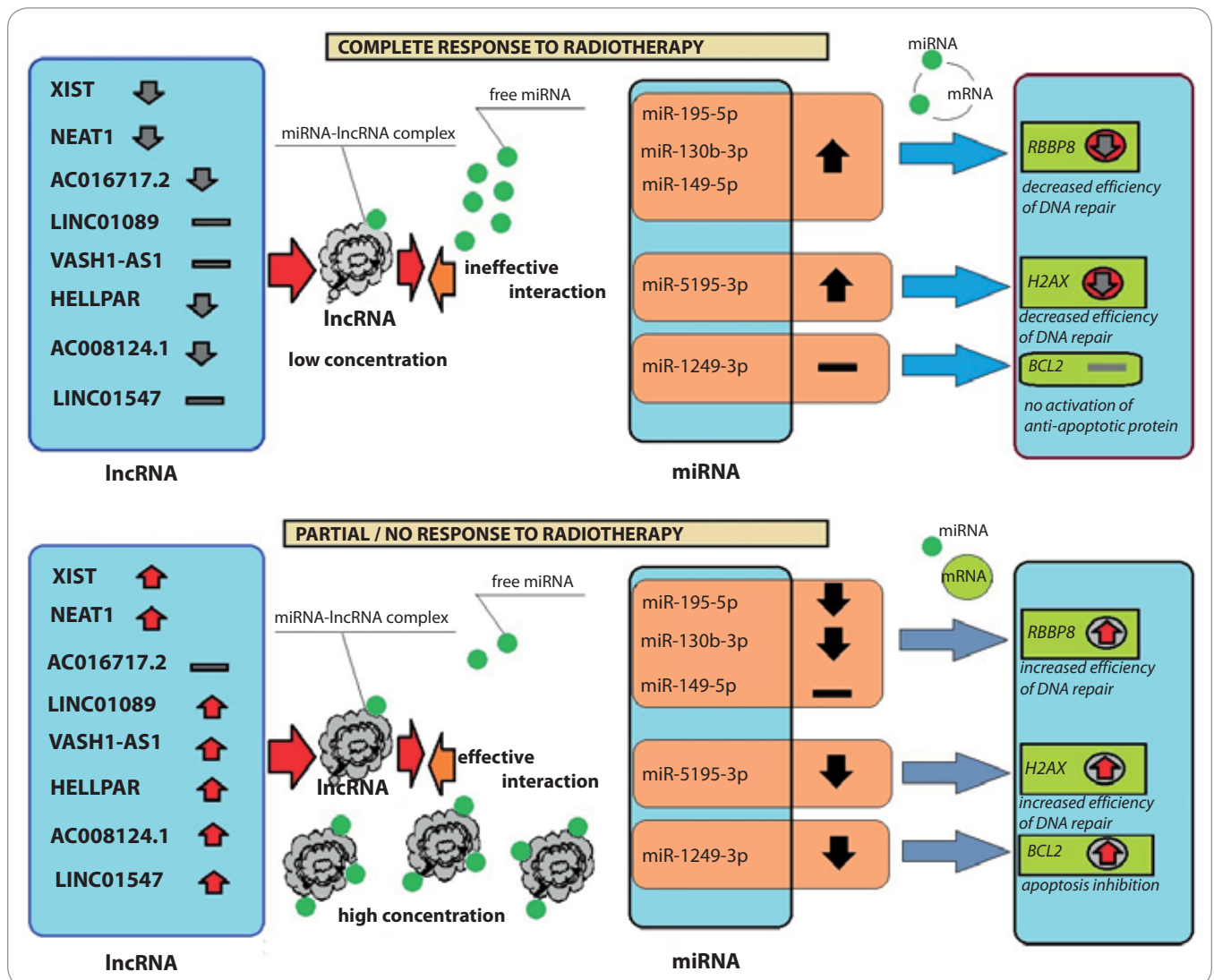


Fig. 2. Features of competitively interacting RNAs regulatory network in patients with different responses to radiotherapy.

The opposite effect is observed in patients with partial response to RT. An increase in the representation of lncRNA XIST, HELLPAR, NEAT1, AC008124.1, LINC01089, LINC01547 and VASH1-AS1 transcripts in these patients leads to an increase in the efficiency of interaction between lncRNA and miRNA (miRNA-130b-3p, miRNA-149-5p, miRNA-195-5p, miRNA-1249-3p, miRNA-5195-3p). The formation of the lncRNA-miRNA complex leads to a decrease in the amount of free miRNAs miRNA-130b-3p, miRNA-149-5p, miRNA-195-5p and miRNA-5195-3p and a decrease in their interaction with target genes (mRNA).

Accordingly, the abundance of miRNA target genes transcripts *RBBP8* (miRNA-130b-3p, miRNA-149-5p, miRNA-

-195-5p) and *H2AX* (miRNA-5195-3p) increases, and, consequently, an increase in the efficiency of DNA repair and radioresistance formation (Fig. 2).

Conclusion

Thus, our comprehensive study of competitively interacting RNAs regulatory network features and rectal tumors RT effectiveness made it possible to establish both the mechanisms of radioresistance formation and its predictors. RT efficiency for RC depends on the miRNA expression level (miRNA-195-5p, miRNA-4257, miRNA-5187-5p, miRNA-149-5p, miRNA-138-1-3p, miRNA-6798-5p, miRNA-6819-5p, miRNA-4728-5p, miRNA-1249-5p, miRNA-557, miRNA-

1273h-5p, miRNA-6737-5p, miRNA-6808-5p, miRNA-3202, miRNA-5195-3p, miRNA-130b-3p) and lncRNA (XIST, HELLPAR, NEAT1, AC008124.1, LINC01089, LINC01547 and VASH1-AS1), providing effective regulation of the DNA repair system (*H2AX* and *RBBP8*) and apoptosis (*BCL2*).

Acknowledgement

The study was carried out within the state task framework „Search for rectal cancer radioresistance predictors and personalized neoadjuvant therapeutic approaches development“.

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(3): 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.

2. Feeney G, Sehgal R, Sheehan M et al. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer management. *World J Gastroenterol* 2019; 25(33): 4850–4869. doi: 10.3748/wjg.v25.i33.4850.
3. Wang L, Cho KB, Li Y et al. Long noncoding RNA (lncRNA)-mediated competing endogenous RNA networks provide novel potential biomarkers and therapeutic targets for colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2019; 20(22): 5758. doi: 10.3390/ijms20225758.
4. Novikova IA, Timoshkina NN, Kutilin DS. Differential microRNA expression in tumor and normal colon tissues. *Yakut Med J* 2020; 4(72): 74–82.
5. Cao C, Zhang T, Zhang D et al. The long noncoding RNA, SNHG6-003, functions as a competing endogenous RNA to promote the progression of hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2017; 36(8): 1112–1122. doi: 10.1038/onc.2016.278.
6. Bailerley OA, Gareev IF, Pavlov VN et al. Exosomal long noncoding RNAs as biomarkers and therapeutic targets in cancer. *Creative Surg Oncol* 2019; 9(4): 297–304. doi: 10.24060/2076-3093-2019-9-4-297-304.
7. Liu Q, Deng J, Wei X et al. Integrated analysis of competing endogenous RNA networks revealing five prognostic biomarkers associated with colorectal cancer. *J Cell Biochem* 2019; 120(7): 11256. doi: 10.1002/jcb.28403.
8. Tang F, Lu Z, Wang J et al. Competitive endogenous RNA (ceRNA) regulation network of lncRNAs, miRNAs, and mRNAs in Wilms tumour. *BMC Med Genomics* 2019; 12(1): 194. doi: 10.1186/s12920-019-0644-y.
9. Babaei M, Jansen L, Balavarca Y et al. Neoadjuvant therapy in rectal cancer patients with clinical stage II to III across European countries: variations and outcomes. *Clin Colorectal Cancer* 2018; 17(1): e129–e142. doi: 10.1016/j.clcc.2017.09.002.
10. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinico-pathologic correlations. *Cancer* 1994; 73(11): 2680–2686. doi: 10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680::aid-cncr2820731105>3.0.co;2-c.
11. Kutilin DS. Regulation of gene expression of cancer/testis antigens in colorectal cancer patients. *Mol Biol* 2020; 54(4): 580–595. doi: 10.31857/S0026898420040096.
12. Balcells I, Cirera S, Busk PK. Specific and sensitive quantitative RT-PCR of miRNAs with DNA primers. *BMC Biotechnol* 2011; 11(1): 70. doi: 10.1186/1472-6750-11-70.
13. Krishnan A, Zhang R, Yao V et al. Genome-wide prediction and functional characterization of the genetic basis of autism spectrum disorder. *Nat Neurosci* 2016; 19(11): 1454–1462. doi: 10.1038/nn.4353.
14. Ding J, Li X, Hu H. TarPmiR: a new approach for microRNA target site prediction. *Bioinformatics* 2016; 32(18): 2768–2775. doi: 10.1093/bioinformatics/btw318.
15. Backes C, Khaleeq QT, Meese E et al. miEAA: microRNA enrichment analysis and annotation. *Nucleic Acids Res* 2016; 44(W1): W110–116. doi: 10.1093/nar/gkw345.
16. 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.
17. Scully R, Xie A. Double strand break repair functions of histone H2AX. *Mutat Res* 2013; 750(1–2): 5–14. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2013.07.007.
18. Abdelsattar ZM, Wong SL, Regenbogen SE et al. Colorectal cancer outcomes and treatment patterns in patients too young for average-risk screening. *Cancer* 2016; 122(6): 929–934. doi: 10.1002/cncr.29716.

For Supplementary tables, see the online version of the article at www.linkos.cz

Concurrent weekly cisplatin and simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck

Současné podávání cisplatinu jednou týdně a radioterapie s modulovanou intenzitou svazku s využitím simultánního integrovaného boostu při léčbě pokročilého skvamocelulárního karcinomu hlavy a krku

Dubinský P.^{1,2}, Jeremic B.³, Švajdová M.^{4,5}, Barilíková G.¹, Matula P.¹, Nadzonová D.¹, Vojtek V.¹

¹ Department of Radiation Oncology, East Slovakia Institute of Oncology, Košice, Slovakia

² Faculty of Health, Catholic University, Ružomberok, Slovakia

³ School of Medicine, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

⁴ Department of Radiation and Clinical Oncology, Central Military Hospital – Teaching Hospital Ružomberok, Slovakia

⁵ Department of Radiation Oncology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

Summary

Background: Radiotherapy of locally advanced head and neck cancer represents a major clinical challenge. Any treatment intensification aiming at improved treatment outcomes potentially results in a higher toxicity. The search for optimal treatment schedule involving conventional or altered fractionation of radiotherapy and the frequency and dose of concomitant cisplatin or other systemic agents has been spanning over several decades. **Purpose:** To evaluate long-term outcomes and toxicity of accelerated chemoradiotherapy of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA SCCHN). **Patients and methods:** Forty patients with stage III and IVA (TNM, 7th Ed.) LA SCCHN were treated with accelerated radiotherapy with a total dose of 67.5 Gy in 6 weeks delivered with simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy (SIB IMRT) and concomitant weekly cisplatin 40 mg/m². Five-year outcomes and early and late toxicity were evaluated. **Results:** With the median follow-up of 47.8 months, a 5-year locoregional control rate (LCR) was 56.5%, distant control rate (DCR) was 87% and 5-year progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were 37 and 45%, respectively. Cisplatin cumulative dose of ≥ 200 mg/m² was administered in 83% of patients. Grade ≥ 2 late toxicity with dietary change was observed in 21 (53%) patients. Human papillomavirus (HPV) status determined by p16 immunohistochemistry was the only significant factor in 5-year treatment outcomes analysis with LCR 100 vs. 41% ($P < 0.01$), DCR 100 vs. 78% ($P = 0.154$), PFS 80 vs. 23% ($P = 0.01$) and OS 80 vs. 34% ($P = 0.03$) for HPV positive oropharyngeal cancer (OPC) and other HPV negative LA SCCHN. **Conclusion:** High proportion of patients with LA SCCHN received an adequate cumulative dose of concurrent cisplatin with accelerated radiotherapy with SIB IMRT. This study demonstrated that chemoradiotherapy with weekly cisplatin resulted in favorable local control rate and survival in patients with HPV+ OPC.

Key words

radiotherapy – cisplatin – head and neck cancer – oropharyngeal cancer – human papillomavirus

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.



Michaela Švajdová, MD, PhD
Department of Radiation
and Clinical Oncology
Central Military Hospital – Teaching
Hospital Ružomberok
Gen. Miloša Vesela 43
034 26 Ružomberok
Slovakia
e-mail:
michaela.svajdova@svezdravia.com

Submitted/Obdrženo: 10. 11. 2021

Accepted/Prijato: 15. 12. 2021

doi: 10.48095/ccko2022307

Souhrn

Východiska: Radioterapie lokálně pokročilého karcinomu hlavy a krku představuje velkou klinickou výzvu. Jakákoli intenzifikace léčby s cílem zlepšit léčebné výsledky vede k vyšší toxicitě. Hledání optimálního režimu léčby zahrnujícího konvenční nebo alterovanou frakcionaci radioterapie a dávky a frekvence současně podávané cisplatinu nebo jiných systémových léčiv trvá již několik desetiletí. **Cíl:** Zhodnotit dlouhodobé výsledky a toxicitu akcelerované chemoradioterapie lokálně pokročilého skvamocelulárního karcinomu hlavy a krku (locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck – LA SCCHN). **Soubor pacientů a metody:** Čtyřicet pacientů s LA SCCHN stadií stadia III nebo IVA (7. vydání klasifikace TNM) bylo současně léčeno akcelerovanou radioterapií při celkové dávce 67,5 Gy aplikované v 6 týdnech prostřednictvím radioterapie s modulovanou intenzitou svazku s využitím simultánního integrovaného boostu (simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy – SIB IMRT) a cisplatinou podávanou 1× týdně v dávce 40 mg/m². Byly hodnoceny 5leté výsledky léčby a časná i pozdní toxicita. **Výsledky:** Při mediánu doby trvání follow-up 47,8 měsíce byla 5letá míra lokoregionální kontroly (locoregional control rate – LCR) 56,5 %, 5letá míra distanční kontroly (distant control rate – DCR) 87 %, 5leté přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) 37 % a 5leté celkové přežití (overall survival – OS) 45 %. Kumulativní dávka cisplatinu ≥ 200 mg/m² byl podána u 83 % pacientů. Pozdní toxicita stupně ≥ 2 s dietním opatřením byla pozorována u 21 (53 %) pacientů. Přítomnost lidského papilomaviru (human papillomavirus – HPV) určená imunohistochemickým stanovením proteinu p16 byla jediným významným faktorem analýzy 5letých výsledků léčby, přičemž u pacientů s HPV pozitivním orofaryngeálním karcinomem (oropharyngeal cancer – OPC) a ostatními HPV negativními LA SCCHN byly hodnoty LCR 100 vs. 41 % ($p < 0,01$), DCR 100 vs. 78 % ($p = 0,154$), PFS 80 vs. 23 % ($p = 0,01$) a OS 80 vs. 34 % ($p = 0,03$). **Závěr:** Vysokému procentu pacientů s LA SCCHN byla podána adekvátní kumulativní dávka cisplatinu podávaná současně při akcelerované radioterapii pomocí SIB IMRT. Tato studie prokázala, že chemoradioterapie s cisplatinou podávanou 1× týdně pacientům s HPV+ OPC vedla k příznivým výsledkům týkajícím se lokální kontroly a přežití.

Klíčová slova

radioterapie – cisplatin – nádory hlavy a krku – orofaryngeální karcinom – lidský papilomavirus

Introduction

Radiotherapy of locally advanced head and neck cancer represents a major clinical challenge. Any treatment intensification aiming at improved treatment outcomes potentially results in a higher toxicity. The search for optimal treatment schedule involving conventional or altered fractionation of radiotherapy and the frequency and dose of concomitant cisplatin or other systemic agents has been spanning over several decades. All this endeavor is complicated by the establishment of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer (HPV+ OPC), as a new entity with distinct biology.

We evaluated long-term treatment outcomes and toxicity of accelerated fractionation based on simultaneous integrated boost (SIB) delivered by intensity-modulated radiotherapy (IMRT), which may require a lower cumulative dose of concurrent cisplatin [1,2], in a cohort of prospectively treated patients. Radiotherapy was combined with weekly administration of cisplatin, a schedule that needs further testing in HPV positive and HPV negative LA SCCHN.

Materials and methods

A retrospective analysis of acute and late toxicity and long-term treatment out-

comes was conducted for the cohort of consecutive patients with LA SCCHN treated with accelerated SIB IMRT with concurrent weekly cisplatin at the Department of Radiation Oncology of the East Slovakia Institute of Oncology (ESIO). The treatment protocol was approved by the institutional Ethics Committee of the ESIO and the study was conducted in compliance with recognized international standards including the Declaration of Helsinki.

Diagnostic workup and treatment

We identified 40 consecutive patients with LA SCCHN between January 2013 and October 2014. All patients included into the study met the following criteria: squamous cell carcinoma (SCC) of oral cavity, oropharynx, hypopharynx and larynx in stages III and IVA (TNM, 7th Ed.), World Health Organization performance status 0 – 1 and no contraindication for cisplatin. All patients were seen by members of the multidisciplinary head and neck cancer team. Routine pretreatment workup consisted of medical history, physical examination of the head and neck, direct endoscopy under general anesthesia, dental and nutritional evaluation, CT imaging of the head and neck and chest X-ray. The HPV status in oropharynx carcinoma patients was assessed by p16 immunohis-

tochemistry [3]. All patients signed the informed consent.

In all patients, step-and-shoot IMRT with accelerated SIB was used. The prescribed total radiation doses were 67.5 Gy for the gross tumor planning target volume (PTV_High), 60 Gy for the clinical target volume (PTV_Mid) and 54 Gy for the prophylactic neck irradiation (PTV_Low) in 30 fractions of 2.25/2.0/1.8 Gy per fraction over 6 weeks. The planning target volumes were defined as follows:

- PTV_High: all CT visible tumor and clinically visible mucosal spread with an isotropic 7 mm margin;
- PTV_Mid: gross tumor volume with a 10-mm edited margin for a primary and the whole involved nodal area for nodal metastases with a 5 mm margin;
- PTV_Low: nodal areas according to consensus recommendations [4] with a 5 mm margin.

The patients were treated daily, 5 times a week, with no compensation of missing days. Portal imaging or megavoltage cone-beam CT was used for weekly setup verification.

Intravenous cisplatin 40 mg/m² was administered before radiotherapy weekly with a maximum of 6 courses unless pre-specified criteria for chemotherapy stopping were met.

Prophylactic feeding tubes were not utilized. Reactive nasogastric tube was inserted in the case of > 10% weight loss. Examinations by a dietician and a dentist were scheduled before the start of the therapy and when necessary.

The patients were seen by a radiation oncologist weekly during the treatment with documentation of acute side effects, oral intake, weight loss, whole blood count and biochemistry profile. Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE), version 4.0, were used for acute and late toxicity assessment [5].

After treatment completion, follow-up visits were scheduled in 3-month intervals in year 1, in 4-month intervals in year 2, and in 6-month intervals afterwards. Each visit consisted of a history of symptoms and physical examination with endoscopic evaluation when needed. In the case of suspected recurrence, patients were referred for radiologic evaluation and examination under anesthesia with biopsies.

Statistical analysis

The endpoints of analysis included locoregional control rate (LCR), distant control rate (DCR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and toxicity. All survival data were calculated from the date of the first fraction of radiotherapy. The closeout date for survival was December 1, 2019. Cumulative survival data were calculated using the Kaplan – Meier method. Univariate and multivariate analyses using the Cox regression model were performed for the total cohort patients to determine the prognostic significance of the following factors: HPV status, cisplatin cumulative dose, overall treatment time (OTT) prolongation, stage and tumor site. Univariate analysis using the Cox regression model was subsequently performed for the subgroup of HPV negative SCCHN patients. The analyses were performed by the statistical program SPSS for Windows version 18.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, NY).

Results

We included 40 patients (median age 54 years, range 34–64 years) with oral

Tab. 1. Patient and treatment characteristics.

Characteristics	All patients N (%)	HPV+ OPC N (%)
number of patients	40	10
age (years)		
range	34–64	41–64
median	56	51
sex		
female	6 (15)	2 (20)
male	34 (85)	8 (80)
location of primary tumor		
oropharynx	23 (58)	10 (100)
larynx	3 (7)	–
hypopharynx	8 (20)	–
oral cavity	6 (15)	–
stage (TNM 7 th Ed.)		
III	16 (40)	5 (50)
IVA	24 (60)	5 (50)
retrospective HPV+ OPC TNM 8 th Ed. reclassification stage	NA	
I		5 (50)
II		5 (50)
HPV status		
p16+	10 (25)	10 (100)
p16–	30 (75)	0 (0)
smoking history		
≤ 10 pack/years	10 (25)	4 (40)
smoker	30 (75)	6 (60)

HPV+ OPC – human papillomavirus positive oropharyngeal cancer, N – number, NA – not analyzed, TNM – tumor-node- metastases

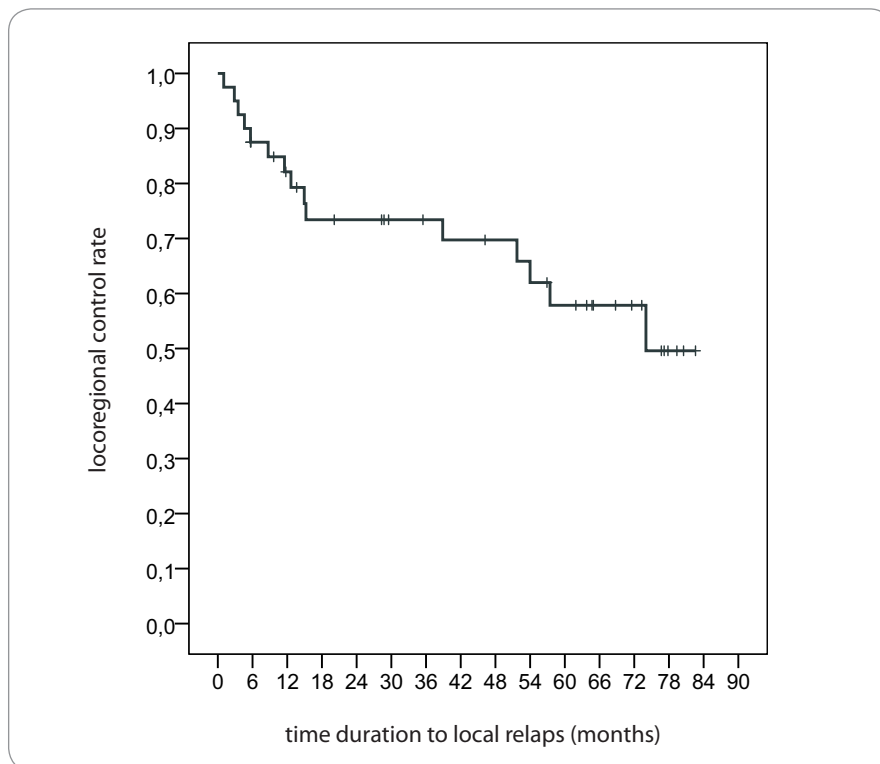
cavity, laryngeal, hypopharyngeal and oropharyngeal cancers in stages III and IVA. The HPV status was assessed by p16 immunohistochemistry and was positive in 10 (25%) patients and negative in 30 (75%) patients. The characteristics of all patients and the HPV+ OPC subgroup are in Tab. 1.

Median OTT prolongation was 7 days (0–13 days) mostly due to holidays and machine service. No measures were taken to compensate for treatment breaks. Cisplatin cumulative dose of at least 80% of the planned dose, i. e. ≥ 200 mg/m², was delivered in 34 (85%) and < 200 mg/m² in

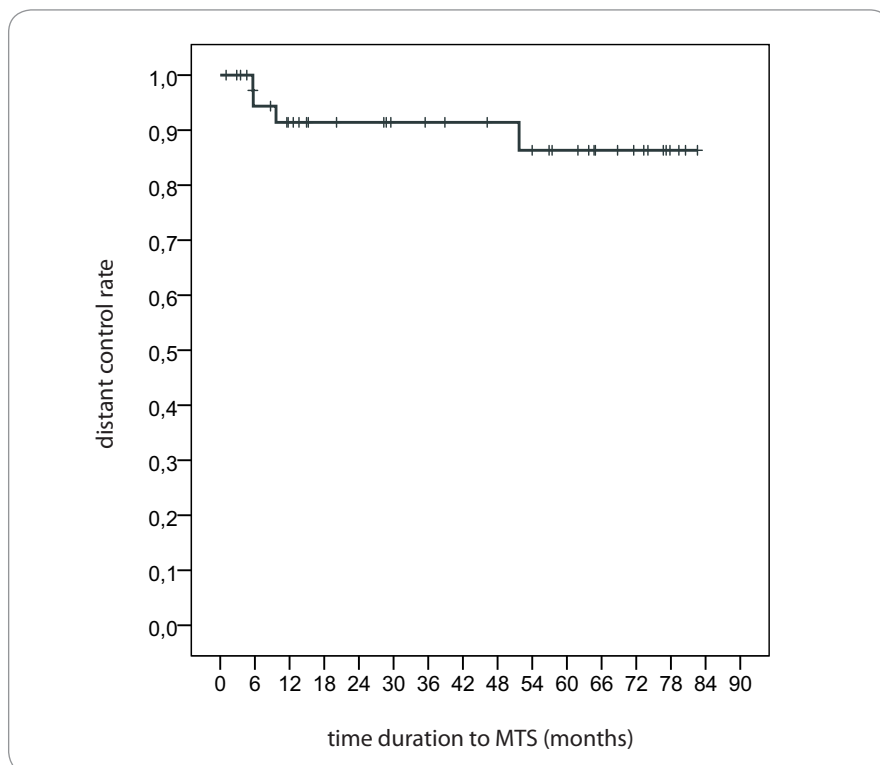
6 (15%) patients. The reasons for not completing 6 courses included hematologic toxicity in 4 patients, renal toxicity in 1 patient and general condition deterioration in 1 patient. In HPV– and HPV+ OPC subgroups, 50 and 80% of patients received both ≥ 200 mg/m² cisplatin doses with OTT prolongation less than one week. Salvage and upfront neck dissection were performed in 1 and 2 cases, respectively.

Treatment outcomes

With the median follow-up of 47.8 months (range 5–82 months), locoregional fail-



Graph 1. Five-year locoregional control rate for all 40 study patients.



Graph 2. Five-year distant control rate for all 40 study patients.

ure was identified in 12 (30%) patients out of 40. Six patients (15%) developed distant metastases, with concurrent

1 local and 1 locoregional failure. The 5-year LCR and DCR were 56.5 and 87%, respectively (Graphs 1, 2).

At the time of evaluation, 25 patients had died; none of treatment-related toxicity, 17 of disease progression, 5 of second primary malignancy (4 of lung cancer and 1 of stomach cancer) and 3 of other causes. The 5-year PFS and OS were 37 and 45%, respectively (Graph 3).

We performed an analysis of known prognostic factors in all patients and in the p16 negative subgroup to exclude HPV association as the most prominent confounding factor. The HPV status, cisplatin cumulative dose (< 200 mg/m² vs. ≥ 200 mg/m²) and OTT prolongation (≤ 7 days vs. > 7 days) were significant for the 5-year LCR, PFS and OS in univariate analysis, while the stage, tumor site, gender and smoking status were not. The multivariate analysis confirmed HPV status as the only significant factor in the 5-year treatment outcomes analysis for HPV+ OPC and HPV- LA SCCHN with LCR 100 vs. 41% (P < 0.01), DCR 100 vs. 78% (P = 0.154), PFS 80 vs. 23% (P = 0.01) and OS 80 vs. 34% (P = 0.03), respectively (Graphs 4, 5).

The site of the primary tumor, stage, age, gender, smoking status and OTT prolongation were not significant in OS, PFS or LCR; neither for all patients nor for the p16 negative subgroup.

Toxicity

Twenty-one patients (53%) developed G2 mucositis and in 15 patients (38%) G3 mucositis was observed. Reactive feeding tubes were placed on treatment in 8 (20%) patients with a median duration of placement of 6 weeks (2–17 weeks).

Clinically significant G3 hematologic toxicity was observed in 5 (13%) patients (2× anemia, 2× neutropenia and 1× thrombocytopenia) which led to cisplatin dose reduction or hospital stay prolongation. Other G3 toxicities involved nausea and vomiting in 3 (8%) patients, acute kidney injury in 1 (2.5%) patient and dermatitis in 1 (2.5%) patient.

At least one grade ≥ 2 late toxicity was observed in 21 patients (53%) (Tab. 2). Dietary change was caused mostly by dysphagia in 11 (28%) patients, xerostomia in 6 (15%) patients and mandibular osteoradionecrosis in 1 (2.5%) patient, trismus in 1 (2.5%) patient and periph-

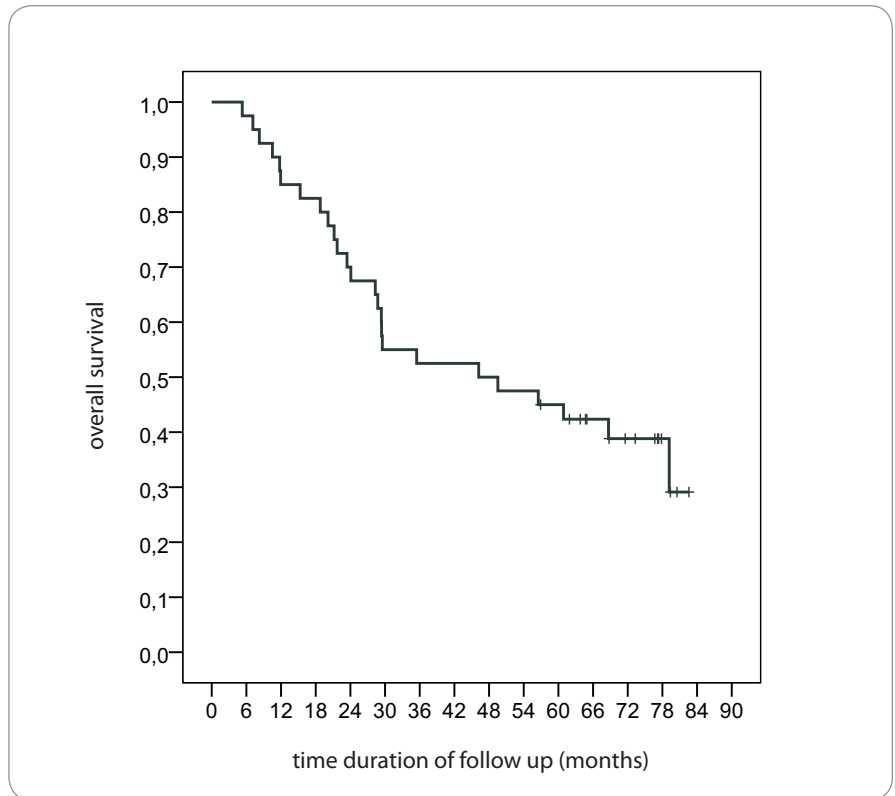
eral neuropathy in 1 (2.5%) patient. One patient (2.5%) suffered from G3 dysphagia one year after chemoradiotherapy and had nasogastric tube placement with some oral intake for 8 months. No patient with a controlled tumor suffered from malnutrition. Severe peripheral motor and sensory neuropathy was diagnosed in 1 (2.5%) patient with p16-OPC, with gradual onset of 6 months after the treatment resulting in severe symptoms limiting self-care.

Discussion

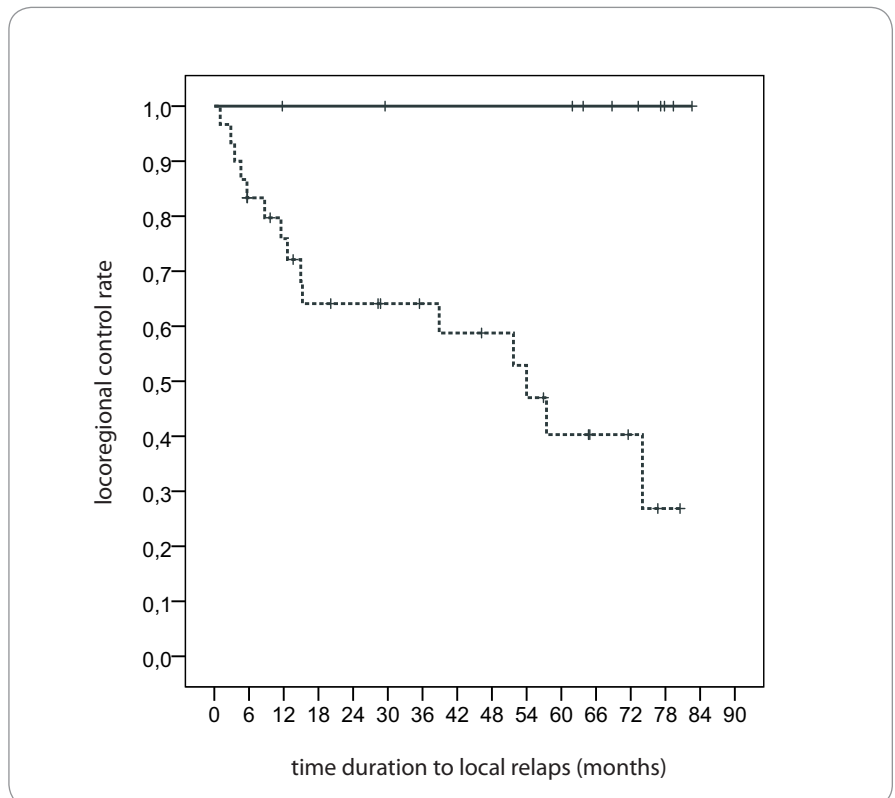
Historically, efforts in treatment outcomes improvement and toxicity reduction have been focused on three principal areas: technology development, altered fractionation and optimization of systemic treatment. We incorporated all these aspects into the treatment protocol. We involved IMRT, a rather new technology at that time with treatment acceleration by delivery of SIB and administration of concomitant weekly cisplatin.

Dosimetric and planning studies have mostly documented the superiority of various IMRT techniques over 2D or 3D techniques, both in conformity and dose distribution [6–8], as well as sparing organs at risk (OARs).

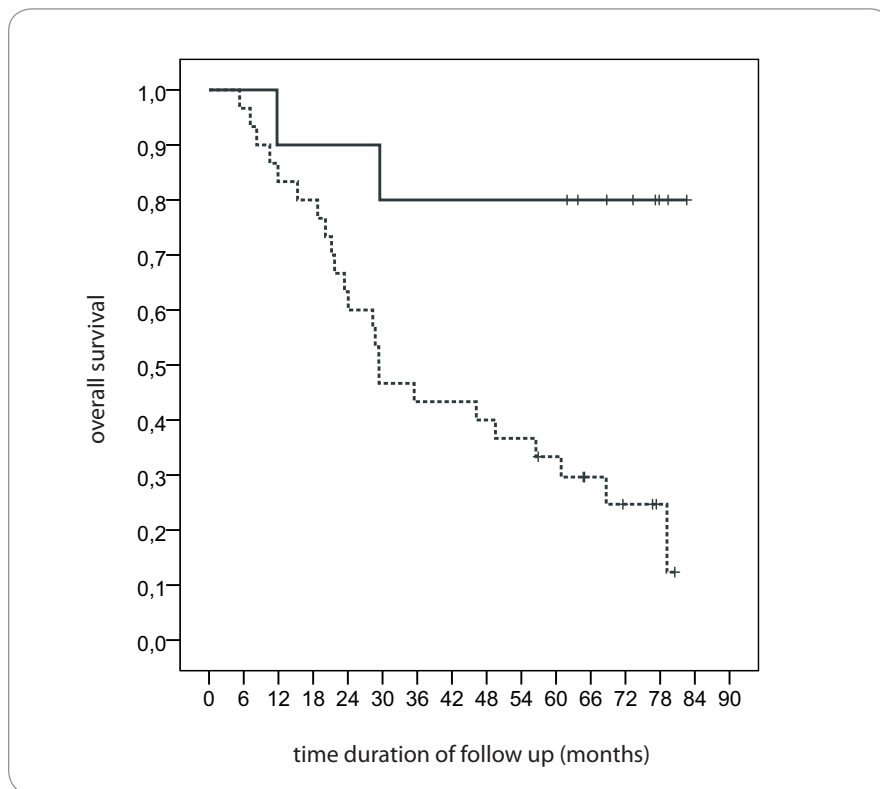
We may expect significant reduction of grade 2–4 xerostomia in IMRT treated patients as has been shown by Gupta et al [9] in the analysis of 7 prospective randomized controlled trials including 1,155 patients. Intensity-modulated radiotherapy led to a risk reduction of 36% in grade > 2 acute xerostomia and a reduction of 56% in grade > 2 late xerostomia. We observed a 15% cumulative incidence of late G2 and none G3 xerostomia. The recorded proportion of patients suffering from parotid glands damage (15%) was also low in comparison to the benchmark study of Nutting et al (38% at 12 months and 29% at 14 months) [10]. This observation might have been due to the true effect of IMRT parotid sparing but also due to low concordance between late toxicity grading by CTCAE in our population and LENT SOMA scale in the study of Nutting et al [11]. In general, the occurrence of clinically significant local late ef-



Graph 3. Five-year overall survival for all 40 study patients.



Graph 4. Five-year locoregional control rate for patients with human papillomavirus positive oropharyngeal cancer (solid line) and other locally advanced squamous cell head and neck carcinoma patients (dotted line).



Graph 5. Five-year overall survival for human papillomavirus positive oropharyngeal cancer patients (solid line) and other locally advanced squamous cell head and neck carcinoma patients (dotted line).

Tab. 2. Results of late toxicity evaluation of all 40 study patients.

Adverse event	Grade 1 – N (%)	Grade 2 – N (%)	Grade 3 – N (%)
dysphagia	6 (15)	10 (25)	1 (2.5)
dry mouth	16 (40)	6 (15)	0
mandibular osteoradionecrosis	4 (10)	1	0
trismus	0	1	0
brachial plexopathy	0	1	0
peripheral motor and sensory neuropathy	0	0	1 (2.5)

N – number

fects other than dysphagia and xerostomia was low with only 3 grade 2 and no grade ≥ 3 events recorded.

Dosimetric comparison of SIB IMRT with sequential boost IMRT is equivocal with studies suggesting better dose conformity and OAR sparing [12,13], leading to fewer side effects [14,15] with SIB IMRT, while others showed superiority of sequential boost IMRT [16,17]

due to a better coverage of the high dose regions, conformity and homogeneity, with fewer monitor units being used. Recent metaanalysis [18] compared sequential boost IMRT with SIB IMRT in head and neck cancer including 7 studies with a total of 1,049 patients. Interestingly, there was no difference in any of the endpoints used: OS (P = 0.71), PFS (P = 0.79), local recurrence-free sur-

vival (P = 0.91) and distant metastasis-free survival (P = 0.63) including no difference in side effects. We chose SIB IMRT planning as it was more practical using a single plan from the start and allowed irradiation of three clearly different (risk-wise) areas at the same time. Moreover, this technique enables acceleration of the treatment by shortening the OTT to 6 weeks by moderate hypofractionation in high risk PTV. Acceleration without reduction of the total dose has been shown to offer significant benefit on locoregional control over conventional fractionation [19,20].

There is no consensus on dose per fraction neither in high risk nor in prophylactic PTVs for acceleration with SIB. We used radiobiological considerations summarized by Mohan et al [21]. Calculations had been made for 42 days of OTT which we were unable to achieve. With the median of one week of radiotherapy prolongation, the potential benefit of acceleration on local control might have been lost. Conversely, undesirable OTT prolongation might have decreased the rate of acute G3 mucositis, G3 dermatitis and feeding tubes placements in comparison to a similar series of patients [22–24].

Optimal administration of radiotherapy and cisplatin in the definitive treatment remains unsolved, despite the fact that doses of 100 mg/m² applied every 3 weeks were both suggested and largely practiced in the past 3 decades [25,26]. Common clinical practice of a weekly administration of cisplatin, mostly at a dose of 40 mg/m² is based on the expected lower toxicity and potentially better radiosensitization, theoretically leading to a better therapeutic ratio. Unfortunately, high quality and multiple prospective randomized trials investigating the issue of concurrent scheduling of cisplatin are strikingly lacking. We opted for weekly cisplatin in our protocol, anticipating lower toxicity. The treatment adherence was good with cisplatin cumulative dose ≥ 200 mg/m² delivered in the high proportion of patients, similarly to the study by Noronha et al [27]. Grade 3 acute hematologic and non-hematologic toxicity was low, comparable to weekly cisplatin arms in recent meta-

analyses [28–30] which points to a better systemic toxicity profile of weekly administration in comparison to a 3-weekly schedule [31].

We observed one case of irreversible peripheral neuropathy, both motoric and sensory, limiting the patient's daily activities. Neuropathy is rare at cumulative doses of $\leq 300 \text{ mg/m}^2$ and cisplatin dose intensity does not appear to enhance the severity of the neuropathy [32].

The HPV status assessed by surrogate p16 expression was the only risk factor determining treatment outcomes. Better compliance of HPV+ OPC in patients with both radiotherapy and chemotherapy and no case in stage III (TNM, 8th Ed.) might have been contributed to striking differences in LCR, PFS and OS between the subgroups with HPV+ OPC and other LA SCCHN. No local or distal recurrence was observed during a long-term follow-up in HPV+ OPC patients despite a history of smoking in a half of them.

Recently, 3-weekly cisplatin has been established as a standard concomitant schedule in HPV+ OPC [33,34]. A weekly cisplatin schedule may represent a reasonable alternative for this subgroup of patients in stages I and II as a component of treatment de-escalation strategies. Very likely, a weekly dose of cisplatin may be reduced to the cumulative dose of $\leq 200 \text{ mg/m}^2$ [35].

With no IVB patients included, we considered outcomes of our protocol in HPV– LA SCCHN suboptimal. We believe that weekly cisplatin would not compensate for significant OTT prolongation in this group of patients.

Optimized treatment of an individual patient should be thoroughly considered to provide an appropriate balance between various factors in the decision-making process. This applies especially in the case when treatment optimization is still facing challenges, in both HPV– and HPV+ patients [36,37].

We understand that there are considerable limitations in interpretation of our rather small, single-arm observational study. Nevertheless, the excellent 5-year treatment outcomes observed in a subgroup of HPV+ OPC patients included in

this study (5-year LCR, DCR, PFS and OS of 100%, 100%, 80% and 80%, respectively) emphasize the need for further refinement of cytoreduction strategies as a part of treatment de-intensification protocols in HPV+ OPC patients. In 157 HPV+ OPC patients treated with primary chemoradiotherapy to a dose of 60 Gy with concurrent weekly cisplatin 40 mg/m^2 within NRG-HN002, 80.9% had ≥ 5 cycles of cisplatin and the observed 2-year PFS and OS were 90.5 and 96.7%, respectively [38]. Similarly, in two prospective trials, Chera et al reduced primary chemoradiation dose to 60 and 54 Gy at high-risk areas and regions of subclinical microscopic spread in combination with weekly cisplatin 30 mg/m^2 , respectively. In these trials, the 2- and 3-year locoregional control, distant metastases-free survival and OS were 95–100%, 91–100% and 95% with no grade ≥ 3 late adverse event observed in either of the studies, respectively [39, 40]. More randomized controlled trials and long-term follow-up is undoubtedly necessary to refine the use of weekly cisplatin in patients with HPV+ OPC.

We believe that the choice of cisplatin schedule may be based on the HPV status. Currently, we continue to treat patients with stages I and II HPV+ OPC with weekly cisplatin in a de-escalation protocol while other patients with LA SCCHN receive SIB IMRT accelerated radiotherapy for 6 weeks with three-weekly cisplatin.

Conclusion

A high proportion of patients with LA SCCHN received an adequate cumulative dose of concurrent cisplatin with accelerated radiotherapy with SIB IMRT. This study demonstrated that chemoradiotherapy with weekly cisplatin resulted in a favorable local control rate and survival in patients with HPV+ OPC. Despite limitations in the size and the design of our study, the results suggest that weekly cisplatin administration may be considered an appropriate option in primary concomitant chemoradiotherapy of stages I and II HPV+ OPC.

References

1. Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK et al. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard frac-

tionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol* 2014; 32(34): 3858–3866. doi: 10.1200/JCO.2014.55.3925.

2. Bourhis J, Sire C, Graff P et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(2): 145–153. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70346-1.

3. Fakhry C, Lacchetti C, Rooper LM et al. Human papillomavirus testing in head and neck carcinomas: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of the College of American Pathologists Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36(31): 3152–3161. doi: 10.1200/JCO.18.00684.

4. Grégoire V, Ang K, Budach W et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCCIC CTG, NCR1, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2014; 110(1): 172–181. doi: 10.1016/j.radonc.2013.10.010.

5. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). [online]. Available from: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf.

6. Clark CH, Bidmead AM, Mubata CD et al. Intensity-modulated radiotherapy improves target coverage, spinal cord sparing and allows dose escalation in patients with locally advanced cancer of the larynx. *Radiother Oncol* 2004; 70(2): 189–198. doi: 10.1016/j.radonc.2003.10.012.

7. Grégoire V, De Neve W, Eisbruch A et al. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck carcinoma. *Oncologist* 2007; 12(5): 555–564. doi: 10.1634/theoncologist.12-5-555.

8. Mendenhall WM, Amdur RJ, Palta JR. Intensity-modulated radiotherapy in the standard management of head and neck cancer: promises and pitfalls. *J Clin Oncol* 2006; 24(17): 2618–2623. doi: 10.1200/JCO.2005.04.7225.

9. Gupta T, Kannan S, Ghosh-Laskar S et al. Systematic review and meta-analyses of intensity-modulated radiation therapy versus conventional two-dimensional and/or three-dimensional radiotherapy in curative-intent management of head and neck squamous cell carcinoma. *PLoS One* 2018; 13(7): e0200137. doi: 10.1371/journal.pone.0200137.

10. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ et al. Parotid-sparing intensity-modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(2): 127–136. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70290-4.

11. Denis F, Garaud P, Bardet E et al. Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, and NCI-CTC scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55(1): 93–98. doi: 10.1016/s0360-3016(02)03819-1.

12. Franceschini D, Paiar F, Meattini I et al. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer. *Laryngoscope* 2013; 123(12): E97–E103. doi: 10.1002/lary.24257.

13. Ho KF, Fowler JF, Sykes AJ et al. IMRT dose fractionation for head and neck cancer: variation in current approaches will make standardization difficult. *Acta Oncol* 2009; 48(3): 431–439. doi: 10.1080/02841860802372272.

14. Stromberger C, Ghadjjar P, Marnitz S et al. Comparative treatment planning study on sequential vs. simultaneous integrated boost in head and neck cancer patients: differences in dose distributions and potential implications for clinical practice. *Strahlenther Onkol* 2016; 192(1): 17–24. doi: 10.1007/s00066-015-0913-4.

15. Spiotto MT, Weichselbaum RR. Comparison of 3D conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy with or without simultaneous integrated boost

- during concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancers. *PloS One* 2014; 9(4): e94456. doi: 10.1371/journal.pone.0094456.
16. Miyazaki M, Nishiyama K, Ueda Y et al. Preliminary analysis of the sequential simultaneous integrated boost technique for intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancers. *J Radiat Res* 2016; 57(4): 406–411. doi: 10.1093/jrr/rrw010.
 17. Vlacich G, Stavas MJ, Pendyala P et al. A comparative analysis between sequential boost and integrated boost intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy for locally-advanced head and neck cancer. *Radiat Oncol* 2017; 12(1): 13. doi: 10.1186/s13014-016-0756-x.
 18. Jiang L, Zhang Y, Yang Z et al. A comparison of clinical outcomes between simultaneous integrated boost (SIB) versus sequential boost (SEQ) intensity modulated radiation therapy (IMRT) for head and neck cancer: a meta-analysis. *Medicine* 2019; 98(34): e16942. doi: 10.1097/MD.00000000000016942.
 19. Bourhis J, Overgaard J, Audry H et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2006; 368(9538): 843–854. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69121-6.
 20. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2017; 18(9): 1221–1237. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30458-8.
 21. Mohan R, Wu Q, Manning M et al. Radiobiological considerations in the design of fractionation strategies for intensity-modulated radiation therapy of head and neck cancers. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000; 26(3): 619–630. doi: 10.1016/s0360-3016(99)00438-1.
 22. Rütten H, Pop LA, Janssens GO et al. Long-term outcome and morbidity after treatment with accelerated radiotherapy and weekly cisplatin for locally advanced head-and-neck cancer: results of a multidisciplinary late morbidity clinic. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2011; 81(4): 923–929. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.013.
 23. Jacinto AA, Batalha Filho ES, Viana LS et al. Feasibility of concomitant cisplatin with hypofractionated radiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2018; 18(1): 1026. doi: 10.1186/s12885-018-4893-5.
 24. Montejó ME, Shrieve DC, Bentz BG et al. IMRT with simultaneous integrated boost and concurrent chemotherapy for locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(5): e845–852. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.021.
 25. Pfister DG, Spencer S, Adelstein D et al. Head and neck cancers, version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18(7): 873–898. doi: 10.6004/jnccn.2020.0031.
 26. Ang KK, Chen A, Curran WJ Jr et al. Head and neck carcinoma in the United States: first comprehensive report of the Longitudinal Oncology Registry of Head and Neck Carcinoma (LORHAN). *Cancer* 2012; 118(23): 5783–5792. doi: 10.1002/cncr.27609.
 27. Noronha V, Joshi A, Patil VM et al. Once-a-week versus once-every-3-weeks cisplatin chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: a phase III randomized noninferiority trial. *J Clin Oncol* 2018; 36(11): 1064–1072. doi: 10.1200/JCO.2017.74.9457.
 28. Szturp P, Wouters K, Kiyota N et al. Weekly low-dose versus three-weekly high-dose cisplatin for concurrent chemoradiation in locoregionally advanced non-nasopharyngeal head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Oncologist* 2017; 22(9): 1056–1066. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0015.
 29. Jacinto JK, Co J, Mejia MB et al. The evidence on effectiveness of weekly vs triweekly cisplatin concurrent with radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol* 2017; 90(1079): 20170442. doi: 10.1259/bjr.20170442.
 30. Mohamed A, Twardy B, Zordok MA et al. Concurrent chemoradiotherapy with weekly versus triweekly cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: comparative analysis. *Head Neck* 2019; 41(5): 1490–1498. doi: 10.1002/hed.25379.
 31. Jeremic B, Dubinsky P, Filipovic N et al. Optimal administration frequency of cisplatin concurrently with radical radiotherapy in the definitive treatment of locally advanced, inoperable squamous cell cancer of the head and neck still obscured by clouds? *Turk J Oncol* 2019; 34(2): 133–136. doi: 10.5505/tjo.2019.2015.
 32. Hilkins PH, van der Burg ME, Moll JW et al. Neurotoxicity is not enhanced by increased dose intensities of cisplatin administration. *Eur J Cancer* 1995; 31A(5): 678–681. doi: 10.1016/0959-8049(94)00497-s.
 33. Gillison ML, Trotti AM, Harris J et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet* 2019; 393(10166): 40–50. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32779-X.
 34. Mehanna H, Robinson M, Hartley A et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393(10166): 51–60. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32752-1.
 35. Spreafico A, Huang SH, Xu W et al. Impact of cisplatin dose intensity on human papillomavirus-related and -unrelated locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2016; 67: 174–182. doi: 10.1016/j.ejca.2016.08.013.
 36. Jeremic B, Ozyigit G, Dubinsky P et al. Importance of HPV positivity in squamous cell head and neck cancer. *Turk J Oncol* 2019; 34(3): 204–214. doi: 10.5505/tjo.2019.2079.
 37. Slavik M, Kazda T, Selingerová I et al. Effect of tumor size and p16 status on treatment outcomes – achievement of complete remission in prospectively followed patients with oropharyngeal tumors. *Klin Onkol* 2019; 32(1): 58–65.
 38. Yom SS, Torres-Saavedra P, Caudell JJ et al. A randomized phase II trial for patients with p16-positive, non-smoking-associated, locoregionally advanced oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 105(3): 684–685. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.08.038.
 39. Chera BS, Amdur RJ, Tepper JE et al. Mature results of a prospective study of deintensified chemoradiotherapy for low-risk human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2018; 124(11): 2347–2354. doi: 10.1002/cncr.31338.
 40. Chera BS, Amdur RJ, Green R et al. Phase II trial of de-intensified chemoradiotherapy for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2019; 37(29): 2661–2669. doi: 10.1200/JCO.19.01007.

Pozvolný vzestup bilirubinu v průběhu léčby mnohočetného myelomu lenalidomidem, bortezomibem a dexametazonem (demaskování dříve nediagnostikovaného Gilbertova syndromu) a vymizení nekrobiotického xantogranulomu po dosažení kompletní remise myelomu

Slow increase of bilirubin concentration during administration of lenalidomide, bortezomib and dexamethasone for multiple myeloma (unmasking previously undiagnosed Gilbert syndrome) and disappearance of necrobiotic xanthogranuloma after complete remission of multiple myeloma

Adam Z.¹, Řehák Z.², Adamová Z.³, Pour L.¹, Dvořáková K.⁴, Packová B.⁵, Koukalová R.², Krejčí M.^{1*}, Krejčí M.^{1**}, Štork M.¹, Sandecká V.¹, Boichuk I.¹, Král Z.¹

*Krejčí Martin, **Krejčí Marta

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno

³ Chirurgické oddělení, Nemocnice ve Frýdku-Místku

⁴ Patologicko-anatomické oddělení, Nemocnice Jihlava

⁵ Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Východiska: Lenalidomid je lék ze skupiny imunomodulačních léčiv. Jeho nežádoucí účinky lze rozdělit na častější, kam patří zvýšené riziko trombembolizmu nebo průjem, a vzácné, k nimž lze přiřadit námi popsanou hyperbilirubinemii. V našem případě vzestup bilirubinu souvisel s dříve nerozpoznaným Gilbertovým syndromem. **Popis případu:** Popisujeme pacienta s mnohočetným myelomem a nekrobiotickým xantogranulomem (NXG) kůže a jater. Po léčbě bortezomibem, lenalidomidem a dexametazonem následoval rychlý pokles monoklonálního imunoglobulinu na neměřitelné hodnoty a již po 4. cyklu byla dosažena kompletní remise mnohočetného myelomu a současně vymizela kožní ložiska NXG, dříve velmi dobře zřetelná na FDG-PET/CT. Pacient dostal celkem osm cyklů této léčby a pak pokračovala pouze udržovací léčba lenalidomidem. Po čtyřech cyklech této léčby se však zvýšila koncentrace bilirubinu nad horní hranici normy a její zvyšování v dalších měsících léčby pokračovalo, až v 11. měsíci dosáhla koncentrace 78,5 μmol/l (vyšší než trojnásobek horní fyziologické hranice, toxicita stupně III). V průběhu léčby lenalidomidem se u pacienta rozvinula asymptomatická hyperbilirubinemie, aniž by bylo přítomno difuzní poškození jaterního parenchymu (všechny jaterní enzymy byly trvale v normě). Taktéž byla vyloučena hemolýza. Genetické vyšetření prokázalo mutaci promotoru genu UGT1A1, která je typická pro Gilbertův syndrom. Léčba lenalidomidem vedla k postupnému demaskování Gilbertova syndromu. Po přerušení léčby začal bilirubin klesat. **Závěr:** NXG vymizel po dosažení kompletní remise myelomu, což potvrzuje etiopatogenetickou souvislost NXG s monoklonálním imunoglobulinem. Proto je u osob se symptomatickým xantogranulomem, u nichž je prokázán monoklonální imunoglobulin, vhodné pokusit se léčbou zastavit tvorbu monoklonálního imunoglobulinu s nadějí, že to povede k vymizení xantogranulomu.

Klíčová slova

nekrobiotický xantogranulom – mnohočetný myelom – Gilbertův syndrom – hyperbilirubinemie

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

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

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

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



MUDr. Zuzana Adamová, Ph.D.
Chirurgické oddělení
Nemocnice ve Frýdku-Místku
Elišky Krásnohorské 321
738 01 Frýdek-Místek
e-mail: adamova@nemfm.cz

Obdrženo/Submitted: 13. 2. 2022
Přijato/Accepted: 24. 3. 2022

doi: 10.48095/ccko2022315

Summary

Background: Lenalidomid ranks among immunomodulatory drugs. There are a few of the more common side effects, like a higher risk of venous thrombembolism or diarrhea. Other side effects are rare. The hyperbilirubinemia described in this article can be assigned to them. In our case, the increase of bilirubin was associated with unrecognized Gilbert syndrome. **Case description:** We report a patient with multiple myeloma and necrobiotic xanthogranuloma (NXG) of the skin and liver. After the treatment with bortezomib, lenalidomid and dexamethasone, complete remission was attained after 4 cycles with decrease of monoclonal immunoglobulin to an unmeasurable concentration. At the same time, the disappearance of cutaneous and hepatic lesions of NXG on FDG-PET/CT was evident. The administration of bortezomib was stopped after 8 cycles and only continued with lenalidomid as a maintenance therapy. However, after four cycles of this therapy, bilirubin increased above the upper limit and the increase continued till the 11th month of lenalidomid administration, when bilirubin reached the highest concentration of 75 $\mu\text{mol/l}$ (more than the three-fold of the upper limit, grade III toxicity). The patient had asymptomatic hyperbilirubinemia with no underlying liver disease or renal impairment while being on lenalidomid therapy. Genetic studies proved mutation; insertion in the promotor gene UGT1A1 typical for Gilbert syndrome. Hyperbilirubinemia may be attributed to the unmasking of previously undiagnosed Gilbert syndrome. Therefore, the therapy with lenalidomid was interrupted after 11 months. The bilirubin level decreased after the discontinuation of the drug. **Conclusion:** NXG disappeared after fulfilling complete remission of multiple myeloma with disappearance of monoclonal immunoglobulin. This observation supports the hypothesis that monoclonal immunoglobulin has a crucial role in the etiopathogenesis of NXG and suggests the treatment of monoclonal gammopathy if present in a patient with NXG, hoping that this will result in xanthogranuloma disappearance.

Key words

necrobiotic xanthogranuloma – multiple myeloma – monoclonal Gilbert syndrome – hyperbilirubinemia

Úvod

Lenalidomid používáme u našich pacientů již mnoho let. Jeho nežádoucí účinky mohou být častější, kam patří zvýšené riziko tromboembolizmu a při dlouhodobějším užívání řidší stolice. Jiné nežádoucí účinky jsou vzácné, k nim lze přiřadit námi popsanou hyperbilirubinemii v průběhu léčby lenalidomidem. V případě, který popisujeme, souvisela hyperbilirubinemie s dříve nerozpoznaným Gilbertovým syndromem, který se vlivem léčby lenalidomidem manifestoval. Jde o vzácnou komplikaci a zatím jsme se s podobným případem nesetkali.

Nekrobiotický xanthogranulom (NXG) je nozologickou jednotkou řadící se mezi histiocytární onemocnění. Jednou z hypotéz, které vysvětlují vznik NXG, je stimulace tvorby xanthogranulomové tkáně monoklonálním imunoglobulinem. Tato hypotéza je založena na několika experimentálních pracích a dále pak na několika pozorováních, kdy se masy NXG po vymizení monoklonálního imunoglobulinu zcela vytratily. Vzhledem k vzácnosti NXG není počet těchto případů velký, proto jsme se rozhodli popsat našeho pacienta, u něhož došlo k vymizení NXG poté, co vymizel monoklonální imunoglobulin. Naše pozorování podporuje hypotézu, dle níž má monoklonální imunoglobulin klíčovou roli v etiopatogenezi NXG. Proto by u pacientů s NXG měl být vyšetřen monoklonální immuno-

globulin. Pokud je přítomný, je vhodné se pokusit odstranit jeho tvorbu cílenou léčbou s nadějí, že vymizení tvorby monoklonálního imunoglobulinu povede k vymizení xanthogranulomu.

Popis případu

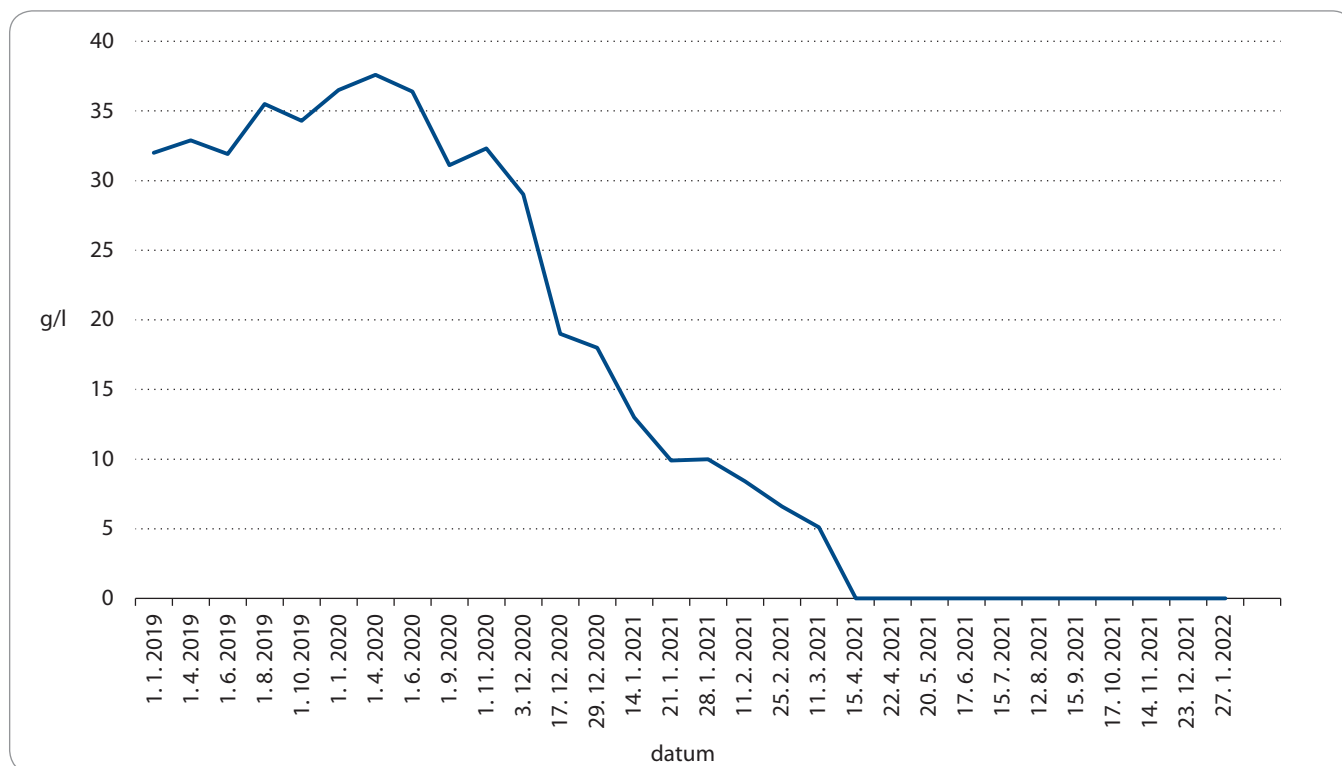
Muž, narozený roku 1957, byl do naší ambulance odeslán v lednu 2019 pro vysokou hodnotu celkové bílkoviny (105 g/l; fyziologické rozmezí 64–83 g/l) a pro nález monoklonálního imunoglobulinu typu IgG-kappa (M-IgG) v séru v koncentraci 32 g/l. Celková koncentrace imunoglobulinů typu IgG byla 46 g/l (fyziologické rozmezí 7–16 g/l). V anamnéze neměl žádné závažné onemocnění a dlouhodobě neužíval žádné léky. Kostní dřevň byla vyšetřena metodou trepanobiopsie. V histologickém hodnocení válečku kostní dřevně popsal patolog přítomnost klonálních plazmocytoů kappa (myelomových buněk). Jejich kvantita byla variabilní dle vyšetřovaného úseku, v rozmezí 2–20%. Vstupní rentgenové vyšetření skeletu neprokázalo žádné osteolytické změny, typické pro mnohočetný myelom. Koncentrace hemoglobinu byla 141 g/l a hodnoty kreatininu a kalcia byly v normě. Diagnóza byla uzavřena jako asymptomatický myelom.

V rámci kompletnosti vyšetření bylo v červnu 2019 realizováno první FDG-PET/CT vyšetření, které se na první pohled jevilo být bez patologického nálezu.

Byla popsána mírně zvýšená akumulace fluorodeoxyglukózy (FDG) v retromandibulární uzlině vpravo a zvýšená akumulace FDG v podkoží pravého stehna, průměr ložiska byl < 1 cm. Toto kožní ložisko jsme považovali za drobnou zánětlivou reakci a nijak jsme je nekontrolovali. Jak se ale při dalším vyšetření ukázalo, byl to zřejmě počínající NXG.

Zobrazená retromandibulární uzlina nebyla tak velká, aby byla dobře hmatná.

Druhé FDG-PET/CT vyšetření bylo provedeno skoro o rok později, tj. v květnu 2020, a toto vyšetření již přineslo překvapivý patologický nález několika ložisek zvýšené akumulace, ne však v kostech. Byla popsána zvětšená jugulární uzlina vpravo o velikosti 15 mm, zvýšeně akumulující FDG (maximální standardizovaná hodnota utilizace – SUV_{max} – byla 3,73). V nízkodávkovém CT vyšetření dále byla patrná zvětšená játra. Pravý lalok kraniokaudálně měřil 16 cm a měl nehomogenní strukturu. Slezina se oproti přechodnému vyšetření také zvětšila. Na skeletu byla zřetelná osteoporóza a prolomená horní krycí ploška těla obratle L2. V kůži a podkoží femorální oblasti vpravo laterálně byl již na nízkodávkovém CT zřetelný infiltrát o velikosti 24 × 24 × 12 mm. V PET obraze bylo překvapivě více ložisek s patologickou akumulací FDG v obou lalocích jater s maximem kaudálně (SUV_{max} do výše 6,5). Izolovaně aktivní ložisko povrchově laterálně na pravém stehně intenzivně aku-



Graf 1. Vývoj monoklonálního imunoglobulinu.

mulovalo FDG, takže hodnota SUV_{max} dosáhla 12,15. Biochemické vyšetření v té době dokumentovalo normální bilirubin, z jaterních enzymů pouze AST bylo zcela nepatrně vyšší – 1,01 μ kat/l.

Histologické vyšetření tkáně z kožního ložiska prokázalo rozsáhlý granulomatózní zánět zasahující do tukové tkáně, s četnými velkými mnohojadernými histiocyty, se septami fibrotizujícími, místy se znakem nekrobiózy, ale bez pěníných buněk. Plazmocyty byly jen místy a byly dle barvení kappa a lambda řetězců polyklonální. Histologický závěr: NXG bez pěníných buněk. Odběr histologie z jater byl příliš rizikový, proto nebyl proveden.

V listopadu 2020 se pacient i přes všechny tyto nálezy cítil být stále zdrav, neměl pocit, že by byl svou nemocí nějak omezován, jedinou novinkou byly tlaky v pravém podžebří, když ležel v posteli – ty dříve nemíval.

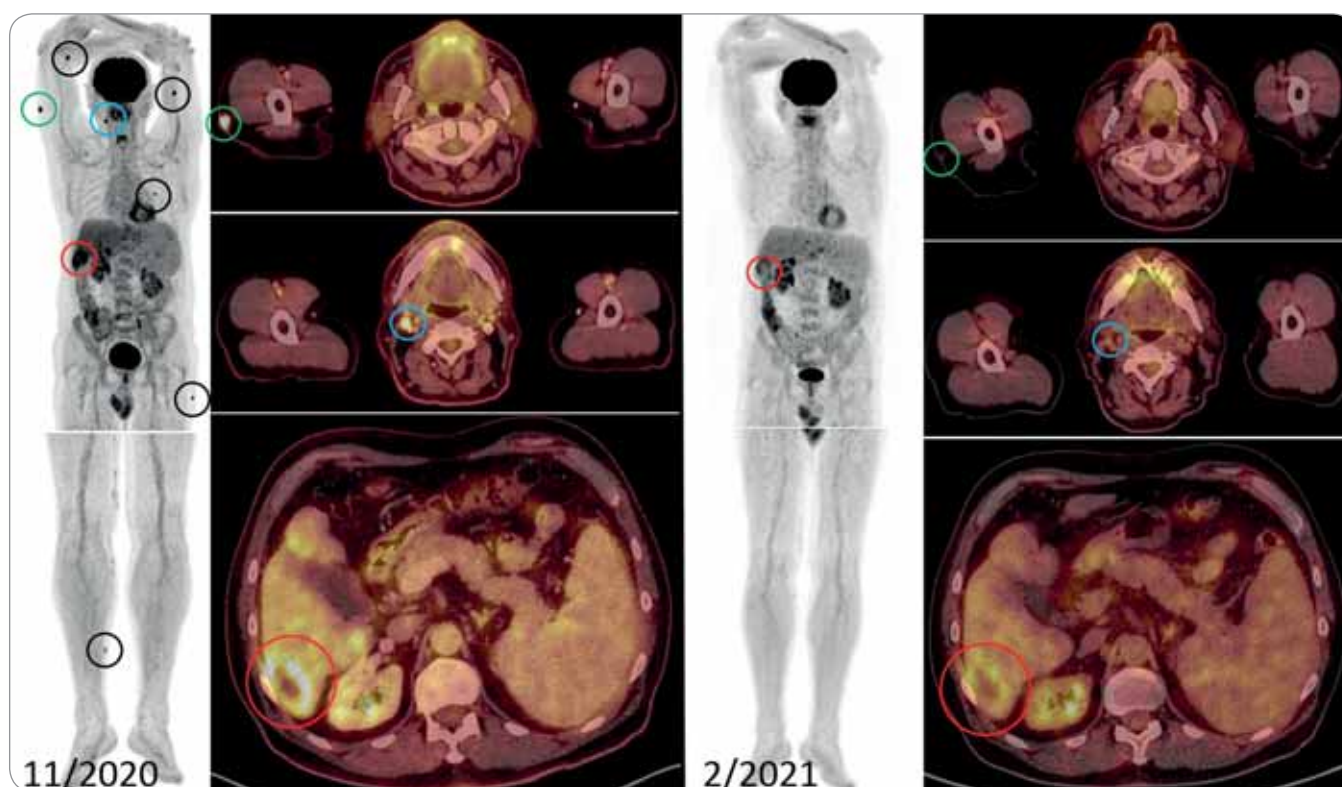
Třetí FDG-PET/CT vyšetření, jehož cílem bylo dokumentovat dynamiku procesu vzhledem ke zcela nejasnému vývoji, bylo realizováno v listopadu 2020. Toto vyšetření zjistilo, že akumulace v jugulární uzlině na krku vpravo se zvý-

šila, hodnota SUV_{max} dosáhla hodnoty 7,72; při předchozím vyšetření pouze 3,73. V játrech se objevila nehomogenní struktura, byla progrese hypodenzních ložisek a velké ložisko v segmentu S6 mělo nyní i centrální nekrózu. Průměr ložiska v S6 segmentu byl 5 cm, přičemž u předchozího vyšetření mělo průměr jen 3,5 cm. Hepatosplenomegalie byla stacionární, pankreas a ledviny bez expanze. Na povrchu těla v kůži a podkoží byla nalezena vícečetná patologická ložiska ve shodě s PET zobrazením, největší na proximálním předloktí vpravo, laterálně na paži vpravo, dále v polovině levé paže a další ložisko na DKK laterálně na pravém stehně a v distální třetině pravého lýtka mediálně, všechna do průměru 1 cm. V PET obraze byla zřetelná splývající ložiska v játrech, největší v segmentu S6, toto ložisko bylo aktivní v povrchovém lemu a neaktivní centrálně (nejspíše šlo o nekrotizaci).

Při porovnání s předchozím vyšetřením v květnu 2020 se míra akumulace FDG zvyšuje v absolutních hodnotách SUV_{max} . Dále v játrech přibýlo nehomogenity v rozložení farmaka, ale bez přesvědčivých ložisek. Povrchově

v kůži a podkoží bylo popsáno pět hypermetabolických ložisek, na proximálním předloktí SUV_{max} 10,03, laterálně na paži vpravo SUV_{max} 20,64, v polovině levé paže SUV_{max} 15,7, dorzálně na hrudníku SUV_{max} 4,48 a další na dolních končetinách. Oproti květnu se tedy zvětšila četnost kožních a podkožních ložisek a zvýšila se akumulace FDG v nich. Tato zřetelná progrese již vyžadovala léčbu. I když byl patologický nález na FDG-PET/CT v játrech, bilirubin i jaterní enzymy byly překvapivě v mezích normy, taktéž cholesterol a triglyceridy.

Mezi NXG a monoklonální gamapatií je etiologická vazba. Proto jsme 26. 11. 2020 zahájili léčbu mnohočetného myelomu. Pro iniciální léčbu mnohočetného myelomu jsme zvolili kombinaci ve složení: lenalidomid, bortezomib a dexametazon. Bortezomib a dexametazon pacient dostával klasicky 1× týdně a lenalidomid dostával první čtyři cykly v dávce 25 mg a v dalších cyklech byla dávka snížena na 10 mg vždy 21 dní s následující týdenní pauzou. Pacient v červenci 2021 ukončil 8. měsícem (cyklem) léčbu bortezomibem a od srpna roku 2021 přešel na udržovací léčbu ve slo-



Obr. 1. Snímky FDG-PET/CT. Vlevo: Vyšetření v 11/2020 (projekce maximální intenzity a fúzované axiální řezy). Metabolicky vysoce aktivní ložiska v podkoží pravé paže laterálně (zelené označení), metabolicky aktivní uzlina velikosti 11 mm v průměru na krku vpravo (modré označení) a hypodenzní, centrálně nekrotické ložisko v S6 jater, cca 6 cm v průměru (červené označení) jsou v detailech zobrazena i fúzovaně v axiálních řezech. Další černě označená ložiska jsou povrchově na pravém předloktí, levé paži, dorzálně na hrudníku vlevo, levém stehně a pravém lýtku. Vpravo: Vyšetření v 2/2021 (projekce maximální intenzity a fúzované axiální řezy) detekuje úplnou morfometabolickou regresí kožních ložisek, krční uzliny vpravo a parciální metabolickou regresí ložiska v S6 jater.

žení: lenalidomid v dávce 10 mg v klasickém schématu 1 tableta po dobu 21 dní, po kterých následuje týdenní pauza. K tomu užíval jen 1× týdně dexametazon 20 mg v tabletě.

Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu byla v době zahájení léčby 32 g/l a při léčbě výrazně klesala; poslední měřitelná hodnota byla 5 g/l v březnu 2021 a od dubna 2021 již byla neměřitelná. Imunofixace byla negativní, viz graf 1. A stejně rychle jak klesala koncentrace monoklonálního imunoglobulinu, tak mizely morfy xantogranulomu, jak dokladují následující PET/CT popisy a obr. 1.

Kontrolní FDG-PET/CT bylo provedeno v únoru počátkem 4. měsíce (cyklu) léčby. Při srovnání s vyšetřením z listopadu 2020 je vidět parciální regrese ložiska v játrech, prakticky úplná morfometabolická regrese minule aktivní jugulární uzliny a úplná morfometabolická regrese všech patologic-

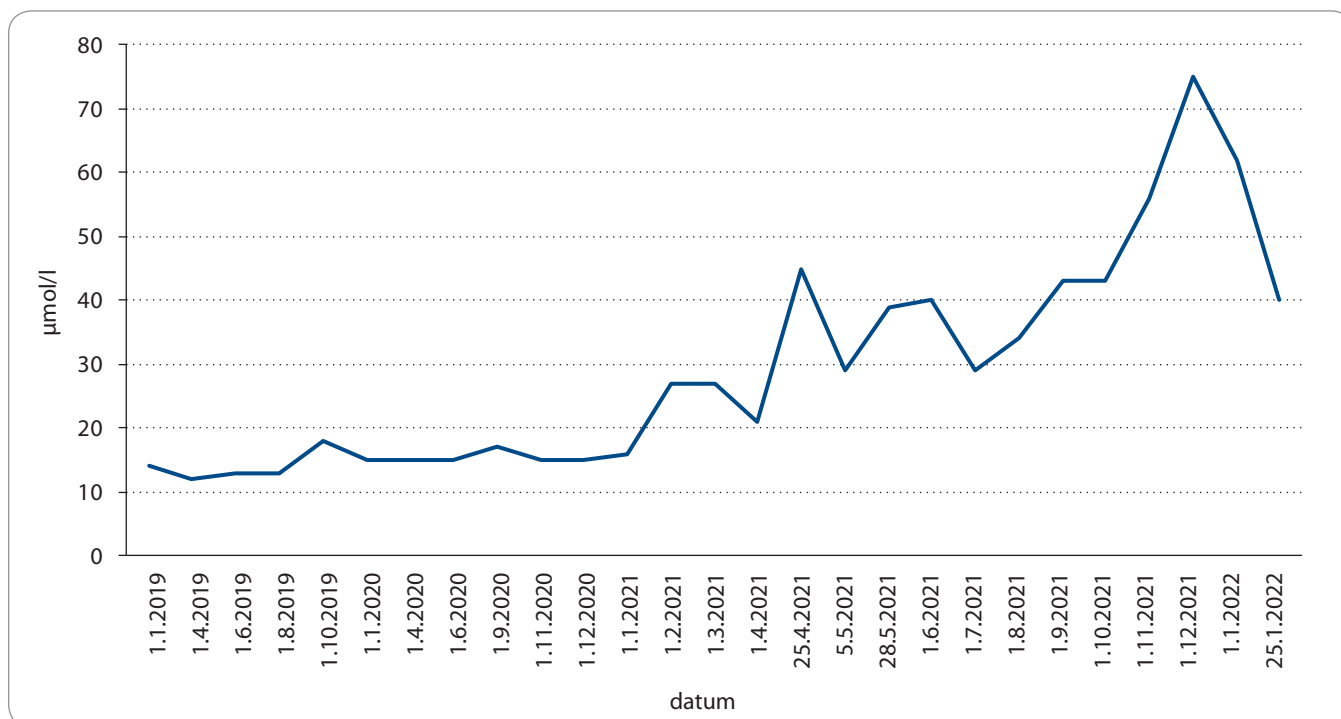
kých infiltrátů kůže a podkoží. Šlo tedy o velmi rychlou léčebnou odpověď, podobně jako došlo k rychlému poklesu monoklonálního imunoglobulinu, jehož vývoj uvádí obrazová dokumentace.

Poslední PET/CT z listopadu 2021 uvádí, že sledované hypodenzní ložisko v játrech v S6 dále zmenšuje svoji velikost ve srovnání s předchozími vyšetřeními.

Dosažení kompletní remise mnohočetného myelomu s kompletním vymizením monoklonálního imunoglobulinu tedy bylo spojeno s vymizením ložisek xantogranulomu detekovatelného pomocí FDG-PET/CT jak na kůži, tak i v játrech, kde zůstaly dle PET/CT hodnocení již jen minimální změny.

Léčba byla pacientem excelentně tolerována, po celou dobu léčby neudával žádné nežádoucí účinky. Léčbu lenalidomidem jsme však v listopadu 2021 ukončili pro hyperbilirubinemii s maximem 78 $\mu\text{mol/l}$ (norma 2–21 $\mu\text{mol/l}$); přímý bilirubin byl v té době 11,9 $\mu\text{mol/l}$ (norma 0–5 $\mu\text{mol/l}$).

Pacient měl na našem pracovišti četné kontroly ještě před zahájením léčby, celkem 18 laboratorních vyšetření, vždy s normálními hodnotami bilirubinu. První zvýšená hodnota bilirubinu – 26 $\mu\text{mol/l}$ – byla zjištěna v únoru 2021, tj. ve 4. měsíci (cyklu) léčby, ale pak opět poklesla a ještě počátkem dubna 2021 měl pacient znovu hodnotu bilirubinu ve fyziologickém rozmezí. Od konce dubna 2021 se však hodnoty bilirubinu začaly postupně zvyšovat, zatímco jaterní enzymy zůstávaly stále zcela v normě. Hodnoty bilirubinu ilustruje graf 2. V rámci diferenciální diagnostiky hyperbilirubinemie proběhla vyšetření na hepatitidy a hemolýzu s negativním výsledkem. V listopadu 2021 byla léčba pro izolovanou hyperbilirubinemii ukončena. Příčina hyperbilirubinemie byla stanovena metodou genetického vyšetření jako morbus Gilbert. Real-time PCR potvrdilo inzerci repetitivní sekvence TA v promotoru genu pro uridin-5'-difosfo-gluku-



Graf 2. Hodnoty bilirubinu.

ronyl-transferázu 1A1 (UGT 1A1). Tento Gilbertův syndrom byl doposud asymptomatický, nikdy dříve před léčbou lenalidomidem u pacienta nebyla detekována hyperbilirubinémie. Po ukončení podávání lenalidomidu dochází k postupnému poklesu bilirubinu.

V prosinci 2021 bylo provedeno kontrolní vyšetření kostní dřeně. Při cytologickém hodnocení kostní dřeně bylo konstatováno, že plazmocyty nejsou zmnoženy (0,2 %) a nejsou v nich přítomny morfologické odchylky, v kostní dřeně bylo více monocytů a makrofágů. Histologické hodnocení koagula kostní dřeně prokázalo do 5 % plazmocytů, které nebyly klonální. Flowcytometrické vyšetření kostní dřeně prokázalo 0,14 % plazmocytů, které byly normálního fenotypu. Vyšetření kostní dřeně potvrdilo trvání kompletní remise mnohočetného myelomu.

Diskuze

Souvislost NXG s monoklonálním imunoglobulinem

NXG je uveden v histologické klasifikaci krevních chorob ve skupině histiocytárních onemocnění. Kritéria této nemoci, uvedená v tab. 1, se v odborné literatuře poprvé objevila v roce 2020. Tento člán-

Tab. 1. Diagnostická kritéria nekrobiotického xantogranulomu z roku 2020 [1].

Velká kritéria

kožní papuly, plaky a noduly, obvykle žluté nebo oranžové barvy
histopatologické znaky – palisádovité granulomy s lymfoplazmocytickým infiltrátem a zóny nekrobiózy, dále s ložisky obsahujícím cholesterol a také obrovské mnohojaderné Toutonovy buňky

Malá kritéria

monoklonální imunoglobulin (paraproteinémie)
periorbitální či kožní lokalizace

Pro stanovení diagnózy je třeba obou velkých kritérií a nejméně jedno malé kritérium, ale je třeba vyloučit reakci kolem cizího tělesa anebo jinou zjistitelnou příčinu.

nek jen navazuje na předchozí publikace věnované NXG [2–6]. Jde o histiocytární onemocnění, které je ve většině případů diagnostikováno u pacientů s monoklonálním imunoglobulinem (M-Ig), z čehož plyne, že M-Ig zde má něco společného s etiologií a patofyziologií vzniku NXG. Etiopatogenezi zkoumal Raphael Szalat a své výzkumy zveřejnil ve dvou publikacích. Dospěl k závěru, že příčinou je tvorba imunokomplexů a interakce mezi M-Ig a lipoproteiny. Ve svých publikacích uvádí jako důkaz etiopatogene-

tické souvislosti NXG a monoklonální gamapatie ústup NXG při potlačení tvorby M-Ig [7,8].

Souvislost NXG s monoklonální gamapatií potvrzuje i náš případ, protože když M-Ig vymizel, vymizela současně i ložiska NXG. Podobný, poměrně rychlý ústup kožní patologie u pacienta po vymizení M-Ig po léčbě jsme pozorovali u jiné kožní patologie související s M-Ig, u skleromyxedému. Vymizení M-Ig vedlo k vymizení skleromyxedému a recidiva gamapatie vedla k obnovení skleromyx-

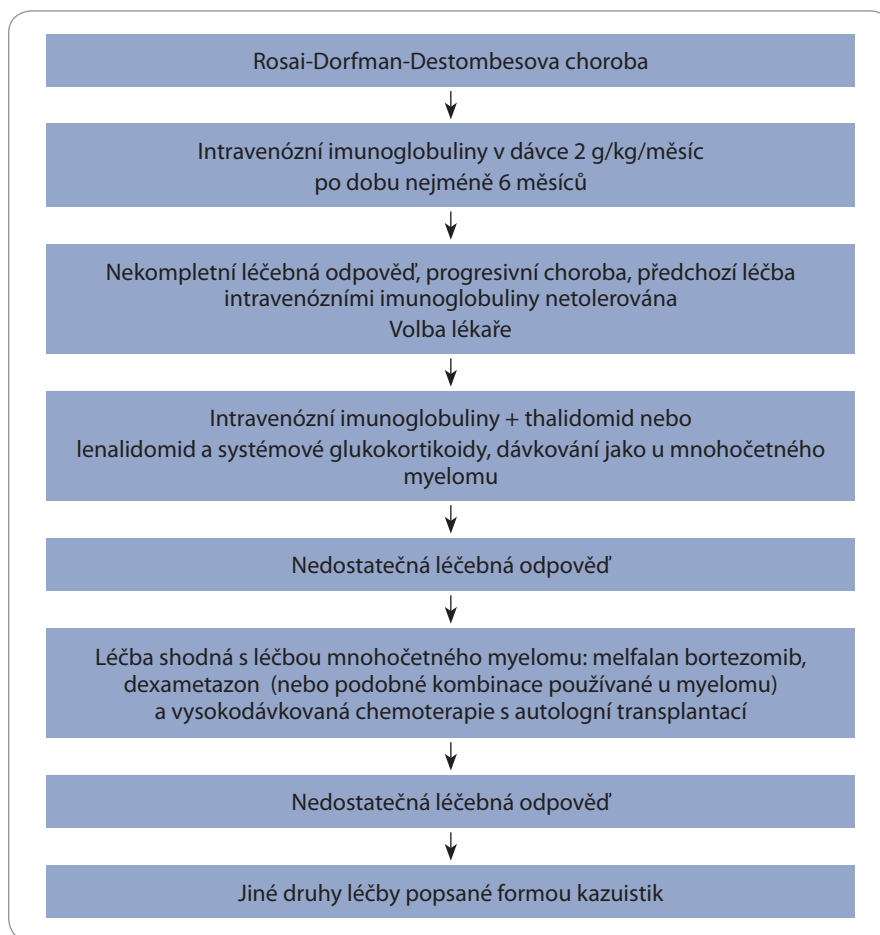


Schéma 1. Léčebné schéma. Na základě systematického přehledu literatury pro léčbu skleromyxedému je vlastně použitelné i pro léčbu nekrobiotického xantogranulomu, protože v obou případech jsou přítomny změny způsobené reakcí monoklonálního imunoglobulinu s autoantigeny; v jednom případně je důsledkem skleromyxedém a v druhém nekrobiotický xantogranulom [28].

edému. A stejně tak u pacientky s IgA-pemfigem a mnohočetným myelomem typu IgA vymizely kožní morfy po dosažení kompletní remise po léčbě a vrátily se v době recidivy. M-Ig může dle zaměření své antigenní determinanty indukovat různá kožní, ale i jiná onemocnění.

Léčba NXG nemá svá pravidla typu léčebných doporučení, k dispozici je pouze několik přehledových prací, které vyšly v posledních 5 letech [1,9–13]. V poslední přehledové publikaci z roku 2020, je analyzováno celkem 235 pacientů s NXG z několika velkých nemocnic v USA [1].

Z těchto 235 pacientů mělo 193 (82,1 %) monoklonální imunoglobulin, nejčastější byl IgG-kappa, u 117 pacientů (50 %) ale byly pozorovány i ostatní typy M-Ig. Není jasné, zda u pacientů

bez monoklonálního imunoglobulinu byla prováděna imuno elektroforéza, protože tyto případy byly publikovány dermatology, kteří nemají praxi s monoklonálními gamapatiemi a jejich diagnostickými metodami.

Z celého souboru 235 pacientů mělo 59 (25,1 %) maligní onemocnění typu mnohočetného myelomu. Solidní tumory byly vzácné a vždy byly provázány přítomností M-Ig. U některých pacientů s NTX byl pozorován postupný vývoj monoklonální gamapatie nejasného významu do mnohočetného myelomu. Morfy nabývaly různých forem. Důležité je zmínit lokalizaci. Nejčastější byly NXG morfy periorbitálně (u 60 %), v další části obličeje (22,8 %), na trupu (53 %) a na končetinách (56 %). Mezi výjimečné lokalizace pak patřil mozek, gas-

trointestinální trakt, srdce, játra, plíce, svaly a parotis [1].

V odborné literatuře za posledních 10 let jsme našli jen dva popisy lokalizace NTX v játrech [14,15]. Přehledová práce z roku 2020 cituje jen ty terapeutické postupy, které vedly k léčebné odpovědi alespoň u tří pacientů. Léčba pomocí intravenózních imunoglobulinů dosáhla léčebné odpovědi u 9 z 9 léčených osob, antimalarika u 4 z 5 pacientů (80 %), nitroložisková léčba triamcinolone acetátem u 6 z 8 léčených (75 %), operace u 3 ze 4 operovaných (75 %), chemoterapie u 8 z 12 léčených (67 %) a imunomodulační léky lenalidomid a thalidomid u 5 z 8 léčených (63 %). V literatuře jsme našli ještě další práce popisující léčebný účinek imunomodulačních léků, a to jak léčbu starším thalidomidem, tak novějším lenalidomidem [16–20]. O něco více případů bylo léčeno nitrožilními imunoglobuliny [21–27]. Nelze ale říci, která léčba je účinnější. Domníváme se, že je zde analogie s léčbou skleromyxedému. U obou těchto chorob (NXG a skleromyxedému) je možné léčbu cílit na klonální plazmatické buňky s nadějí, že při senzitivě monoklonální gamapatie poklesne koncentrace M-Ig, a tedy ustoupí projevy NXG nebo skleromyxedému, které monoklonální imunoglobulin vyvolává. Zda je tato léčba účinná, či není, záleží na senzitivě plazmocelulární dyskrázie k léčbě. V případě, kdy nelze cílenou léčbou odstranit tvorbu M-Ig, pomáhá léčba pomocí nitrožilních imunoglobulinů. Tyto imunoglobuliny narušují vazbu M-Ig na cílové struktury, které nemoc spouští; v případě NXG tedy zřejmě vazbu M-Ig na lipoproteiny a tvorbu imunokomplexů [5–8]. I u NXG lze léčbu cílit oběma směry. Schéma léčby, které publikoval Haber v roce 2020 pro skleromyxedém, je vlastně shodné s léčebným schématem pro NXG, protože v obou případech je vyvolávající příčinou reakce monoklonálního imunoglobulinu s některými autoantigeny, viz schéma 1 [28]. Náš případ dokumentuje, že léčba úspěšně potlačuje tvorbu M-Ig je spojena s regresí morf NTX, jak dokumentuje FDG-PET/CT, které je vhodné pro sledování této nemoci [29–31]. Je zde však i druhé vysvětlení, a sice že NXG byl potlačen lenalidomidem.

Souvislost léčby lenalidomidem s hyperbilirubinemií

Léčba lenalidomidem má svá známá rizika, mezi něž patří trombembolické komplikace, příp. průjmy při dlouhodobějším podávání. Mezi velmi vzácné nežádoucí účinky lenalidomidu zřejmě patří i hyperbilirubinemie. Náš pacient zpočátku toleroval lenalidomid po 4 měsíce (cykly) dobře, bez vzestupu koncentrace bilirubinu, a až po 4 měsících podávání lenalidomidu došlo k rozvoji izolované asymptomatické hyperbilirubinemie. Vzhledem k absenci jakýchkoliv potíží z oblasti trávicího traktu a absenci jakékoliv elevace jaterních enzymů či průkazu hemolýzy nebo jaterní infekce jsme získali podezření, že lenalidomid mohl odmaskovat do té doby se neprojeví Gilbertův syndrom. Genetickým vyšetřením pak byl Gilbertův syndrom potvrzen. V literatuře jsou zatím jen ojedinělé popisy pacientů, u nichž lenalidomid vedl k odmaskování Gilbertova syndromu [32].

Mutace A (TA)7TAA promotoru uridin-5'-difosfo-glukuronosyltransferázy (UDP-glukuronosyltransferáza – UGT) je považována za nejčastější příčinu tohoto syndromu, ačkoliv bylo identifikováno více než 100 odlišných mutací, které se podílejí na Gilbertově syndromu [33].

UGT je skupina enzymů, které jsou zodpovědné za glukuronidaci různých molekul a jejich vylučování z těla. UGT1A1 je enzym, který je zodpovědný za konjugaci kyseliny glukuronové s bilirubinem. Připojením kyseliny glukuronové vlivem enzymu UGT1A1 se bilirubin stane ve vodě rozpustným, což pomáhá jeho vylučování [34–38]. U Gilbertova syndromu bylo popsáno více než 100 různých mutací, ale nejčastější jsou homozygotní polymorfizmy dvou extra bází (TA) v promotoru genu UGT1A1. Tyto extra báze snižují ve svém důsledku expresi tohoto genu. To způsobuje 10–35% snížení aktivity enzymu UGT1A1.

Gilbertův syndrom se projevuje jen u homozygotů pro tuto mutaci, tedy tento syndrom je autozomálně recesivně dědičný. Genetické studie prokázaly, že 9–10 % populace v západních zemích je homozygotních s touto variantou promotoru a až 42 % populace

je heterozygotních [38], takže Gilbertův syndrom není až tak vzácný. Dle jiné epidemiologické studie postihuje 2–10 % populace západního světa [39,40].

Pacient, kterého popisujeme, měl od 5. měsíce (cyklu) léčby lenalidomidem postupně narůstající hodnoty bilirubinu (graf 2), ačkoliv byl zcela asymptomatický, bez dalších známek hepatotoxicity. Tato asymptomatická hyperbilirubinemie se liší od dříve popsaných lenalidomidem indukovaných hepatotoxických projevů u pacientů s renálním selháním [41–45]. Náš pacient měl normální funkce ledvin po celou dobu léčby. Asymptomatická hyperbilirubinemie je velmi vzácná komplikace léčby lenalidomidem, ale je třeba ji mít na zřeteli, i když v databázi medicínské literatury MEDLINE PubMed jsou zatím jen ojedinělé popisy.

Námi popsáný případ dokumentuje, že lenalidomid může u těchto pacientů vést k hyperbilirubinemii, zřejmě však ne u všech, protože lenalidomid je podáván již léta velkému počtu pacientů a zprávo manifestaci Gilbertova syndromu je málo.

Závěr

Námi popsáný případ je zajímavý ze dvou důvodů. Vymizení monoklonálního imunoglobulinu spojené s vymizením morf xantogranulomu lze interpretovat jako průkaz etiopatogenetické souvislosti NXG s monoklonálním imunoglobulinem nebo jako ústup po léčbě lenalidomidem. Pokud recidiva myelomu bude spojená s recidivou xantogranulomu, potvrdí se souvislost s monoklonálním imunoglobulinem.

Lenalidomid může u normobilirubinických pacientů s mutacemi, které jsou podkladem pro Gilbertův syndrom, vést k manifestaci tohoto syndromu, a to buď ihned v průběhu 1. cyklu, jak popisuje literatura [32], nebo později, pozvolna v průběhu léčby. Proto je nutno při kontrolách pacientů užívajících tento lék sledovat mimo jiné i vývoj koncentrace bilirubinu.

Poděkování

Sepsáno za podpory MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

Literatura

1. Nelson CA, Zhong CS, Hashemi DA et al. A multicenter cross-sectional study and systematic review of necro-

tic xanthogranuloma with proposed diagnostic criteria. *JAMA Dermatol* 2020; 156(3): 270–279. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.4221.

2. Král Z, Krejčí M, Kynclová J et al. Nekrobiotický xantogranulom asociovaný s monoklonální gamapatií: popis případu a přehled léčebných možností. *Transfuzie Hematol* 2020; 26(4): 310–319.

3. Zahradová L, Adam Z, Fait J et al. Nekrobiotický xantogranulom – vzácná kožní komplikace u nemocného s mnohočetným myelomem. *Vnitřní lékařství* 2010; 56 (Suppl 2): 179–182.

4. Sýkorová T. Histiocytózy z non-Langerhansových buněk. *Klinická dermatovenerologie*. Praha: Mladá fronta 2019: 1027–1036.

5. Adam Z, Zahradová L, Krejčí M. Difúzní plošná normolipemická xantomatóza a nekrobiotický xantogranulom, asociované s monoklonální gamapatií – přínos PET-CT pro stanovení rozsahu nemoci a zkušenosti s léčbou. *Popis dvou případů a přehled literatury*. *Vnitřní lékařství* 2010; 56(11): 1158–1159.

6. Adam Z, Veselý K, Motýčková I et al. Eyelids with yellow granulomas and cough - periocular xanthogranuloma associated with adult-onset asthma. A case study and an overview of clinical forms of juvenile xanthogranuloma and its therapy. *Vnitřní lékařství* 2012; 58(5): 365–377.

7. Szalat R, Pirault J, Ferman J et al. Physiopathology of necrobiotic xanthogranuloma with monoclonal gammopathy. *J Intern Med* 2014; 276(3): 269–284. doi: 10.1111/jim.12195.

8. Szalat R, Arnulf B, Karlin L et al. Pathogenesis and treatment of xanthomatosis associated with monoclonal gammopathy. *Blood* 2011; 118(14): 3777–3784. doi: 10.1182/blood-2011-05-356907.

9. Miguel D, Lukacs J, Illing T et al. Treatment of necrobiotic xanthogranuloma – a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(2): 221–235. doi: 10.1111/jdv.13786.

10. Wick MR, Patterson JW. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Semin Diagn Pathol* 2019; 36(4): 211–228. doi: 10.1053/j.semdp.2019.01.001.

11. Hilal T, DiCauda DJ, Connolly SM et al. Necrobiotic xanthogranuloma: a 30-year single-center experience. *Ann Hematol* 2018; 97(8): 1471–1479. doi: 10.1007/s00277-018-3301-1.

12. Khoschbin T, Löser C, Dippel E. Paraneoplastic skin diseases. *Internist* 2019; 60(8): 775–782. doi: 10.1007/s00108-019-0636-1.

13. Weidenthaler-Barth B. Clinical and histological spectrum of palisaded granulomatous dermatitides: granuloma annulare, necrobiosis lipoidica, rheumatoid nodules, and necrobiotic xanthogranuloma. *Hautarzt* 2017; 68(7): 536–541. doi: 10.1007/s00105-017-3995-3.

14. Nguyen BD. Hepatobiliary and pancreatic: hepatic necrobiotic xanthogranuloma. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32(10): 1667. doi: 10.1111/jgh.13858.

15. Santosaputri E, Ellis EJ, Nagiah S et al. A multisystem granulomatous disease: necrobiotic xanthogranuloma with hepatic involvement. *Med J Aust* 2014; 200(8): 490–493. doi: 10.5694/mja13.11303.

16. Mello RB, Vale ECSD. Necrobiotic xanthogranuloma associated with smoldering multiple myeloma: satisfactory response to cyclophosphamide, dexamethasone, and thalidomide. *An Bras Dermatol* 2019; 94(3): 337–340. doi: 10.1590/abd1806-4841.20198500.

17. Efebera Y, Blanchard E, Allam C et al. Complete response to thalidomide and dexamethasone in a patient with necrobiotic xanthogranuloma associated with monoclonal gammopathy: a case report and review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 11(3): 298–302. doi: 10.1016/j.clml.2011.03.020.

18. Mahendran P, Wee J, Chong H et al. Necrobiotic xanthogranuloma treated with lenalidomide. *Clin Exp Dermatol* 2018; 43(3): 345–347. doi: 10.1111/ced.13293.

19. Dholaria BR, Cappel M, Roy V. Necrobiotic xanthogranuloma associated with monoclonal gammopathy: successful treatment with lenalidomide and dexamethasone. *Ann Hematol* 2016; 95(4): 671–672. doi: 10.1007/s00277-016-2604-3.
20. Ghani S, Al Ustwani O, Khalid B et al. Periorbital necrobiotic xanthogranuloma treated successfully with novel multiple myeloma therapy. *Clin Adv Hematol Oncol* 2013; 11(10): 678–680.
21. Olson RM, Harrison AR, Maltry A et al. Periorbital necrobiotic xanthogranuloma successfully treated with intravenous immunoglobulin. *Case Rep Ophthalmol* 2018; 9(1): 70–75. doi: 10.1159/000485913.
22. Goyal A, O'Leary D, Vercellotti G et al. Intravenous immunoglobulin for treatment of necrobiotic xanthogranuloma. *Dermatol Ther* 2019; 32(1): e12744. doi: 10.1111/dth.12744.
23. Lukács J, Goetze S, Elsner P. Periocular necrobiotic xanthogranuloma successfully treated with intravenous immunoglobulin. *Acta Derm Venereol* 2017; 97(6): 754–755. doi: 10.2340/00015555-2626.
24. Rubinstein A, Wolf DJ, Granstein RD. Successful treatment of necrobiotic xanthogranuloma with intravenous immunoglobulin. *J Cutan Med Surg* 2013; 17(5): 347–350. doi: 10.2310/7750.2013.13012.
25. Liszewski W, Wisniewski JD, Safah H et al. Treatment of refractory necrobiotic xanthogranulomas with extracorporeal photopheresis and intravenous immunoglobulin. *Dermatol Ther* 2014; 27(5): 268–271. doi: 10.1111/dth.12135.
26. Nambudiri VE, McLaughlin C, Lo TC et al. Successful multimodality treatment of recalcitrant necrobiotic xanthogranuloma using electron beam radiation and intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Dermatol* 2016; 41(2): 179–182. doi: 10.1111/ced.12719.
27. Pedrosa AF, Ferreira O, Calistru A et al. Necrobiotic xanthogranuloma with giant cell hepatitis, successfully treated with intravenous immunoglobulins. *Dermatol Ther* 2015; 28(2): 68–70. doi: 10.1111/dth.12211.
28. Haber R, Bachour J, Gemayel ME. Scleromyxedema treatment: systemic review and update. *Intern J Dermatol* 2020; 59(10): 1191–1201. doi: 10.1111/ijd.14888.
29. Eltilib M, Fenner J, Saramago I et al. Necrobiotic xanthogranuloma on 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 2020; 45(12): 967–969. doi: 10.1097/RLU.0000000000003300.
30. Hou J, Long T, Hu S. Application of F-FDG-PET/CT in necrobiotic xanthogranuloma involving multiple organs. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48(1): 321–322. doi: 10.1007/s00259-020-04841-8.
31. Koukalová R, Selingerová I, Řehák Z a kol. FDG-PET/CT v diagnostice a hodnocení léčebné odpovědi Castlemanovy choroby – retrospektivní studie 29 případů z jednoho centra. *Klin Onkol* 2021; 34(2): 120–127. doi: 10.48095/ccko2021120.
32. Azmy V, Neparidze N. Hyperbilirubinemia following lenalidomide administration. *Clin Case Rep* 2018; 6(5): 875–877. doi: 10.1002/ccr3.1471.
33. Thoguluva Chandrasekar V, Faust TW, John S. Gilbert syndrome. *Treasure Island: StatPearls Publishing* 2022.
34. Jirsa M, Sticová E. Neonatal hyperbilirubinemia and molecular mechanisms of jaundice. *Vnitř Lek* 2013; 59(7): 566–571.
35. Zmetáková I, Čierna I, Székelyová D et al. Molekulová diagnostika dedičných nekonjugovaných hyperbilirubinemií na Slovensku. *Čes-slov Pediat* 2009; 64(5): 223–229.
36. Vitek L. The role of bilirubin and UGT1A1 mutations in health and disease Prague medical report. Prague: Karolinum 2004–2008: 122–124.
37. Fremuth J, Sýkora J, Boday A et al. Analýza UGT1A1*28 polymorfismu v oblasti TATA-box promotoru genu pro UDP-glukuronyltransferázu u Gilbertova syndromu v dětském věku. *Čes-slov Pediat* 2005; 60(1): 7–13.
38. King D, Armstrong MJ. Overview of Gilbert's syndrome. *Drug Ther Bull* 2019; 57(2): 27–31. doi: 10.1136/dtb.2018.000028.
39. Slachtova L, Seda O, Behunová J et al. Genetic and biochemical study of dual hereditary jaundice: Dubin-Johnson and Gilbert's syndromes. Haplotyping and founder effect of deletion in ABCC2. *Eur J Hum Genet* 2016; 24(5): 704–709. doi: 10.1038/ejhg.2015.181.
40. Memon N, Weinberger BI, Hegyi T et al. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatr Res* 2016; 79(3): 378–386. doi: 10.1038/pr.2015.247.
41. Zanella M, Rubia-Brandt L, Giostra E et al. A case of drug-induced hepatitis due to lenalidomide. *Case Rep Gastroenterol* 2011; 5(1): 217–222. doi: 10.1159/000326935.
42. Nojkov B, Signori C, Konda A et al. Lenalidomide-associated hepatotoxicity – a case report and literature review. *Anticancer Res* 2012; 32(9): 4117–4119.
43. Hussain S, Browne R, Chen J et al. Lenalidomide-induced severe hepatotoxicity. *Blood* 2007; 110(10): 3814. doi: 10.1182/blood-2007-06-097758.
44. Zanella MC, Rubbia-Brandt L, Giostra E et al. A case of drug-induced hepatitis due to lenalidomide. *Case Rep Gastroenterol* 2011; 5(1): 217–222. doi: 10.1159/000326935.
45. Jena RK, Swain TR, Kansurkar SS et al. Lenalidomide induced intrahepatic cholestasis in newly diagnosed patients of multiple myeloma. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68(5): 881–884. doi: 10.1007/s00228-011-1152-y.

Microwave ablation of a solitary colorectal liver metastasis complicated by stomach perforation and gastrocutaneous fistula – a case report

Mikrovlnná ablace solitární jaterní metastázy kolorektálního karcinomu komplikované perforací žaludku a gastrokutánní píštělí – kazuistika

Symeonidis S.¹, Giankoulof C.², Christidis P.¹, Anestiadou E.¹, Loutzidou L.¹, Bitsianis S.¹, Ioannidis O.¹, Tsalis K.¹, Angelopoulos S.¹, Petsatodis E.²

¹4th Academic Department of General Surgery, School of Medicine, Faculty of Health Sciences, Aristotle University of Thessaloniki, General Hospital of Thessaloniki "G. Papanikolaou", Greece

²Intervention Radiology Department, General Hospital of Thessaloniki "G. Papanikolaou", Greece

Summary

Background: Organ perforation secondary to thermal ablation is a rare but severe complication that can occur in certain patients, in whom tissue dissection and preservation cannot be adequately achieved. **Case description:** A 69-year-old man presented with a gastrocutaneous fistula 20 days after a microwave ablation of liver metastases from colorectal cancer. Besides skin rash, local tenderness, and gastric content discharge from a wound where the probe had been placed, no other signs or symptoms were present. The patient was treated surgically, and a wedge-shaped gastric resection was performed. His postoperative course was uneventful. After 8 months, the patient underwent the same procedure for local progression of the same lesion, using a pulsed MW antenna and a dedicated hydrodissection needle, without complications. **Conclusions:** A gastrocutaneous fistula is a rare complication of microwave ablation. However, adequate hydrodissection can minimize the risk for the development of these complications. Proper treatment of these complications does not preclude repeated usage of microwave ablation in the future.

Key words

microwave ablation – liver – thermal injury – gastrocutaneous fistula – gastric perforation

Souhrn

Východiska: U některých pacientů, u nichž nelze dosáhnout dostatečné disekce a konzervace tkáně, může dojít k perforaci orgánů sekundárně po termální ablací, což je vzácná, ale závažná komplikace. **Popis případu:** U 69letého muže se 20 dní po mikrovlnné ablací jaterních metastáz kolorektálního karcinomu objevila gastrokutánní píštěl. Kromě kožní vyrážky, lokální citlivosti a výtoku žaludečního obsahu z rány, kam byla umístěna sonda, nebyly přítomny žádné další příznaky ani symptomy. Pacient byl léčen chirurgicky a byla provedena klínovitá resekce žaludku. Pooperační průběh léčby byl bez komplikací. Po 8 měsících pacient podstoupil stejný zákrok pro lokální progresi stejné léze s použitím pulzní mikrovlnné antény a jehly určené k hydrodisekci. **Závěr:** Gastrokutánní píštěl je vzácnou komplikací mikrovlnné ablace, nicméně adekvátní hydrodisekce může minimalizovat riziko vzniku těchto komplikací. Správná léčba těchto komplikací nevyklučuje opětovné použití mikrovlnné ablace.

Klíčová slova

mikrovlnná ablace – játra – termické poškození – gastrokutánní píštěl – perforace žaludku

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.



Panagiotis Christidis MD, MSc
4th Academic Department
of General Surgery
Aristotle University of Thessaloniki
General Hospital of Thessaloniki
"G. Papanikolaou"
Leoforos Papanikolaou 90, Exochi
PC 57010, Thessaloniki
Greece
e-mail:
panagiotischristidis13@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 13. 2. 2022

Accepted/Přijato: 12. 3. 2022

doi: 10.48095/ccko2022323

Introduction

Microwave ablation is a technique that is increasingly used for malignant tumors, primary or metastatic. Large ablation areas can be accessed with one or more probes (“antennas”) in a shorter time than other thermal ablation techniques. The procedure is performed under conscious sedation or general anesthesia. Despite its minimally invasive character and increased efficacy, physicians and interventional radiologists should be aware of a series of rare but potentially devastating complications [1].

The complications can be classified as puncture-related (pneumothorax, tumor seeding, etc.) or thermal-related (pain at the site of ablation, bowel perforation, liver abscesses, etc.). Major complications can occur in 2.2–3.1% of cases [1]. Organ perforation is a rare but severe complication that can occur in certain patients, in whom tissue dissection and preservation cannot be achieved.

We present a case of gastric perforation leading to gastrocutaneous fistula in a patient with liver colorectal metastasis treated with microwave ablation. This case report has been elaborated in accordance with the SCARE criteria for case reports publication [2].

Case description

A 69-year-old man was operated for right colon cancer in 2017. At primary surgery, right colectomy was performed for grade II adenocarcinoma. After appropriate investigation, no metastasis was identified at that time. From his past medical history, the patient suffered from arterial hypertension, benign prostate hyperplasia, hyperuricemia, and dyslipidemia. The patient’s follow-up included a series of CT examinations. Two years after the primary surgery, the patient underwent surgical removal of the liver segment VI with free resection margins for solitary liver metastasis. One year later, two new colorectal liver metastases in segments II (max. diameter 1.3 cm) and VIII (max. diameter 3 cm) were identified. A multidisciplinary team reviewed his case, and the patient was offered open surgical resection of the liver metastases or their microwave ab-

lation, as his lesions were also considered eligible for ablation. However, his poor American Society of Anesthesiology (ASA) score (= 4) and the unavailability of intensive care facilities due to COVID-19 pandemic at that time would have impeded immediate action. The patient could not tolerate any delays and concluded on thermal ablation. Recent data suggested that microwave ablation may achieve an extended ablation area with minimal damage to the surrounding liver parenchyma [3].

The procedure was performed under general anesthesia with the patient in a supine position. Dual image guidance with the combination of a CT scanner and an ultrasound machine was used for precise needle placement and avoidance of any possible complications. A microwave antenna 16G 15 cm (Amica System, Italy) was used for the treatment of both lesions in the same session. For the largest lesion, a 60 W 5 min protocol was used and for the smallest one, a 3 min 60 W protocol. Because of the close proximity of the lesion in segment II to the stomach, an attempt was made for hydrodissection to displace the stomach. For hydrodissection, a spinal 21G needle was used and approx. 100 cm³ of dextrose mixed with 2 cm³ of contrast medium were infused in the anatomical space between the liver and the stomach. Our attempts were not completely successful, probably because of the dilation of the stomach, previous adhesions, and the quick dissipation of the fluid from the targeted area. The microwave antenna was placed more laterally to avoid any contact with the gastric wall. The procedure was completed successfully with complete ablation of both lesions and no immediate complications in the final CT scan check (Fig. 1). The patient was discharged home on the following day with no clinical symptoms.

In accordance with our protocol, the patient was due to be examined using CT a month later after the procedure. However, 20 days later, the patient noted skin rash, local tenderness, and gastric content discharge from a wound where the electrodes had been placed. Perforation of the gastrointestinal tract was suspected and the patient was ad-

mitted to our institution. On admission, he had a normal leukocyte count and normal inflammatory markers. Fistulography showed passage of contrast material from the abdominal skin wound through a fistulous tract to the stomach. CT examination of the abdomen showed no abscess cavity (Fig. 1). The internal opening of the fistula was identified by gastroscopy. Microbiologic examination of the secretion from the fistula tested positive for *Streptococcus spp.* The patient was moved to the operation theatre, where a wedge-shaped gastric resection was performed under general anesthesia. Abdominal fistula edge was removed at healthy borders and the wound was closed with primary closure. The patient was covered with intravenous antibiotics (piperacillin-tazobactam) and anti-fungal medications (anidulafungin). The postoperative course was uneventful and the patient was discharged home after 7 days.

Eight months after the treatment, there was local progression at the lesion in segment II. The lesion was treated again with microwave ablation using a 14G 15 cm antenna (Amica System, Italy). This time, a pulsed microwave ablation protocol was used (100 W, 10 min) in order to create a larger, more spherical ablation zone with significantly less procedural pain. A 17G Gangi-Hydroguard needle (AprioMed AB, Uppsala, Sweden) was used to dissect the stomach from the liver in order to avoid any similar complication. The hydrodissection was successful and a total of 300 mL of dextrose mixed with contrast medium were injected into the anatomical space between liver and the stomach. The whole procedure was done under mild sedation and the patient had no complications. After a 6-month follow up, there is no sign of local progression or residual disease in the treated liver area (Fig. 2).

Discussion

In our case, a 69-year-old patient developed a gastrocutaneous fistula after a microwave ablation of liver metastases for his metastatic colorectal cancer. This rare complication was treated surgically, and the post-operative course of the patient was uneventful. Later, the

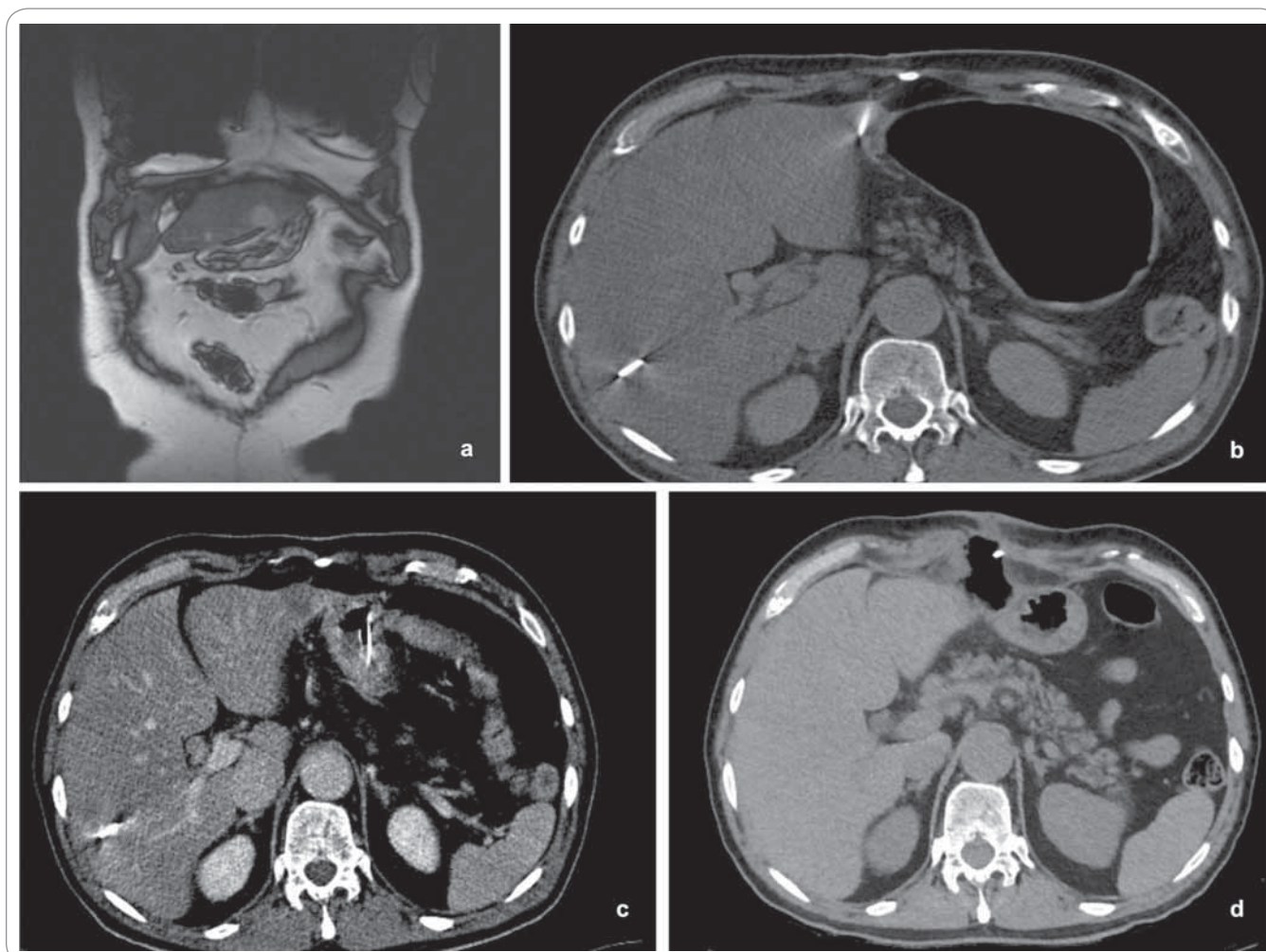


Fig. 1. MRI true fast imaging sequence. Colorectal liver metastasis in segment II adjacent to the stomach (a); microwave antenna placement during the procedure (b); post-procedural CT image after contrast medium injection reveals complete ablation of the lesion and no immediate complications (c); CT examination 20 days after the procedure reveals findings consistent with gastric perforation and gastrocutaneous fistula (d).

patient underwent the same procedure because of tumor progression; however, the second time hydrodissection was performed with a dedicated hydrodissection needle. We want to emphasize that thermal ablation of hepatic lesions is a safe technique; however, proper hydrodissection with an adequate infusion volume must be performed in order to avoid thermal injury to structures in the vicinity of the ablation zone. Major complications are rare but may become clinically evident even after several weeks. Appropriate treatment of these adverse events does not exclude repeated use of microwave ablation in the future.

A personalized approach to each patient is necessary, with tailored evaluation by a surgical and an interventional

radiology team before the procedure. Patients with lesions adjacent to neighboring viscera and with the presence of intra-abdominal adhesions pose a challenge with increased potential risks, rendering open approach the most feasible choice [4]. Early detection of abnormal findings and differential diagnosis from normal post-procedural changes facilitates complication management and follow-up.

The first report of gastric wall perforation with delayed gastrocutaneous fistula formation during radiofrequency ablation of hepatic lesions has been reported by Frich et al in 2004 [5]. The patient was a 67-year-old man treated with percutaneous radiofrequency ablation for two metastatic lesions of liver seg-

ment III, in close proximity to the gastric wall of the antrum [5]. Secretion was relatively low, approx. 40 mL/24 hrs, so conservative treatment was selected, with fasting and intravenous antibiotics [5]. Four weeks later, fistula secretion ceased and no recurrences have been noticed during follow up period [5].

Heat delivered to adjacent organs of gastrointestinal tract, such as the stomach and the duodenum, is the mechanism of non-target thermal injury during thermal ablation, a rare but potentially devastating complication, since transmural injury can lead to perforation [6]. Inflammation, abscess formation, and perforation are possible results of gastrointestinal tract perforation [4]. Predisposing factors include proximity of the

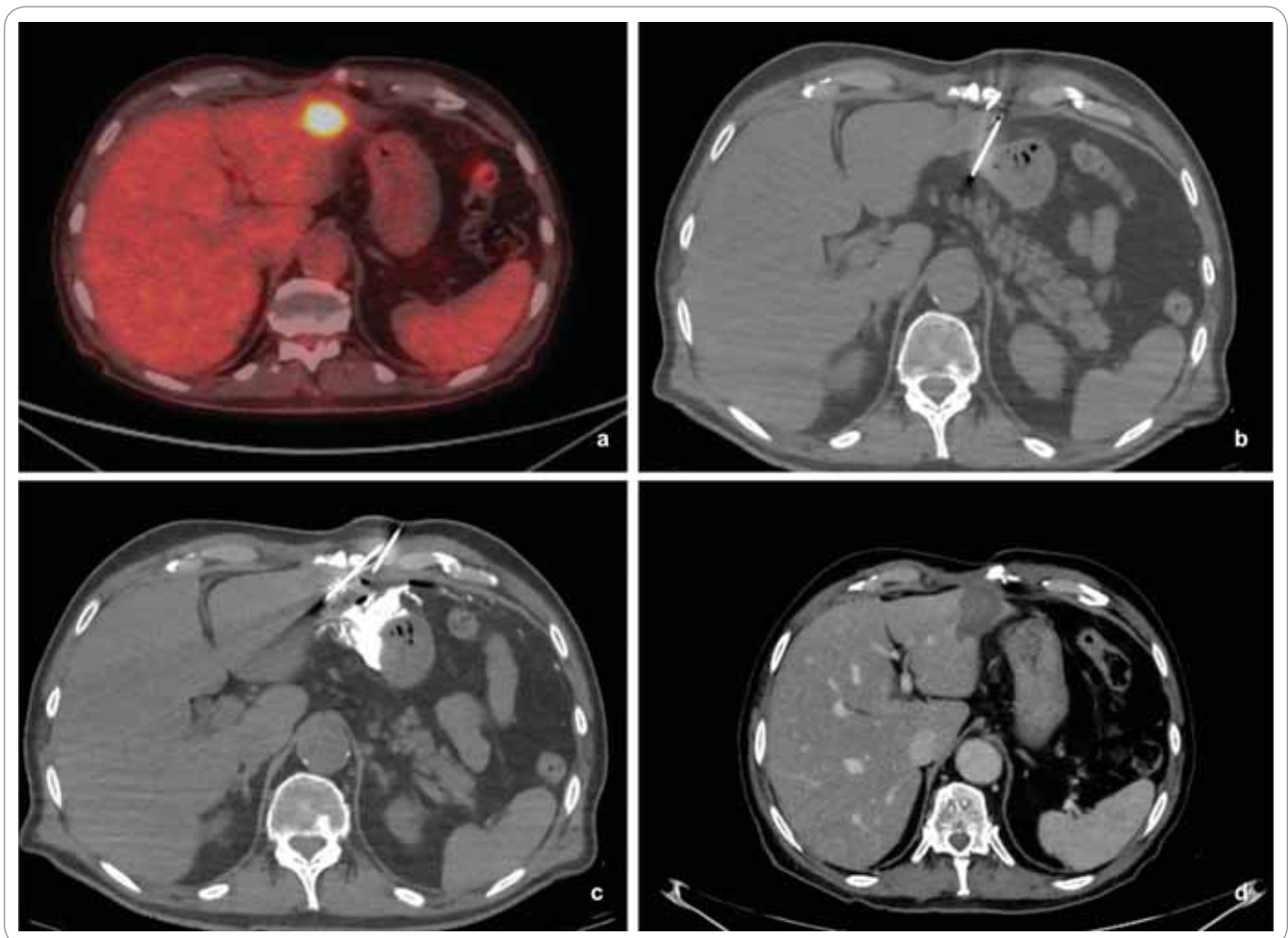


Fig. 2. PET-CT exam. Local progression of the previous treated lesion on segment II (a); a 17G Gangi-Hydroguard needle is advanced in the anatomical space between the stomach and the liver metastasis (b); proper displacement of the stomach with the injection of D5W mixed with contrast media to create a safe ablation procedure with adequate ablation margins. The microwave antenna is positioned properly inside the lesion (c); CT axial image at a 6-month follow up reveals a hypoattenuating ablation zone with no contrast uptake consistent with complete treatment without residual disease (d).

lesion to the gastrointestinal tract and prior abdominal surgeries or intra-abdominal inflammations leading to adhesions [4]. As a general rule, thermal damage risk is increased when the target lesion is located < 1 cm of the liver capsule or is adjacent to other organs at risk [4]. The colon is the most susceptible part of gastrointestinal tract to thermally mediated injury due to limited mobility, while the stomach is more protected due to its thick wall and the absence adhesions along the gastrohepatic ligament and the small bowel is protected by its mobility [7]. Gall bladder, biliary tree, diaphragm, and pleura injuries have also been reported [4]. The usage of straight needlelike electrodes rather than expandable electrodes may

reduce non-target thermal damage risk during real-time monitoring of the distance between the electrode and bowel wall [8]. The potential risk of thermal damage to adjacent structures should be assessed against benefits for every patient separately, after careful pre-procedural preparation [4].

It is worth noticing that microwave ablation is still a valid option for these patients, despite the development of complications after the first attempt. Our patient underwent the same procedure 8 months later, without complications.

Protection of the stomach can be achieved with hydrodissection, gas dissection, balloon interposition, and endoluminal cooling [6,9]. Most of them do not provide complete gastric pro-

tection [6,9]. In our case, hydrodissection was unsuccessful at the first microwave ablation and played its role in the patient's post-ablation complication. A new technique has been described by Garnon et al, consisting in physical displacing of the stomach using blunt tip spring-loaded needles [6]. This dedicated blunt tip needle for hydrodissection has the advantage of allowing displacement of a critical structure without the danger of causing an injury. In addition, it can be used for infusion of larger fluid volumes and directing the flow of the solution injected [9,10]. The previous surgery also led to resolution of adhesions. It is possible that the use of a dedicated larger diameter needle (17G instead of 21G) with a blunt tip and the

previous surgery resulted in better outcomes after the second ablation.

Conclusion

In conclusion, microwave ablation for liver metastases has some rare but serious complications, such as gastrocutaneous fistula. Adequate hydrodissection can minimize the risk for the development of these complications. Also, proper treatment of these complications does not preclude repeated usage of microwave ablation in the future.

Financial disclosure

No funding was received.

Acknowledgements

The authors declare that they have none to acknowledge.

Informed consent statement

Informed written consent was obtained from the patient for publication of this report and any accompanying images.

SCARE Checklist (2020) statement

The authors have read the SCARE Checklist (2020), and the manuscript was prepared and revised according to the SCARE Checklist (2020).

Authors' contribution statement

All authors made substantial contribution and reviewed the document carefully before submission. CP, GC, PE and AE conceived paper's objective, performed data collection and extraction. SK, BS, SS and LL performed the operations and were responsible for the post-operative course of the patient. All aforementioned authors along with SA performed the authorship of the initial draft. PE, TK and AS offered significantly in revising the present manuscript in order to reach its definitive form.

References

1. Crocetti L, de Baère T, Pereira PL et al. CIRSE standards of practice on thermal ablation of liver tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2020; 43(7): 951–962. doi: 10.1007/s00270-020-02471-z.
2. Agha RA, Fowler AJ, Saeta A et al. The SCARE statement: consensus-based surgical case report guidelines. *Int J Surg* 2016; 34: 180–186. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.08.014.
3. Zhao Q, Cheng Z, Han Z et al. Percutaneous microwave ablation versus open surgical resection for colorectal cancer liver metastasis. *Front Oncol* 2021; 11: 638165. doi: 10.3389/fonc.2021.638165.
4. Rhim H, Dodd GD, Chintapalli KN et al. Radiofrequency thermal ablation of abdominal tumors: lessons learned from complications. *Radiographics* 2004; 24(1): 41–52. doi: 10.1148/rg.241025144.
5. Frich L, Edwin B, Brabrand K et al. Gastric perforation after percutaneous radiofrequency ablation of a colorectal liver metastasis in a patient with adhesions in the peritoneal cavity. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184 (3 Suppl): S120–S122. doi: 10.2214/ajr.184.3_supplement.0184s120.
6. Garnon J, Cazzato RL, Auloge P et al. Stomach displacement utilizing levering of blunt-tip needles. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2020; 43(6): 945–947. doi: 10.1007/s00270-020-02459-9.
7. Sainani NI, Gervais DA, Mueller PR et al. Imaging after percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors: part 2, abnormal findings. *Am J Roentgenol* 2013; 200(1): 194–204. doi: 10.2214/AJR.12.8479.
8. Yamada H, Uozumi K, Tateishi R et al. Complications of percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: imaging spectrum and management. *Radiographics* 2005; 25 (Suppl 1): S57–S68. doi: 10.1148/rg.25si055505.
9. Garnon J, Cazzato RL, Caudrelier J et al. Adjunctive thermoprotection during percutaneous thermal ablation procedures: review of current techniques. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2019; 42(3): 344–357. doi: 10.1007/s00270-018-2089-7.
10. Auloge P, Cazzato RL, Chiang JB et al. Performance of a new blunt-tip needle for the displacement of critical structure in thermal ablation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2020; 43(6): 924–930. doi: 10.1007/s00270-020-02472-y.

Purkyňova cena za rok 2022 byla udělena prof. MUDr. Otto Hrodkovi, DrSc.



Dne 8. dubna 2022 rozhodlo předsednictvo ČLS JEP o udělení letošní Ceny Jana Evangelisty Purkyně. Na základě opakovaných návrhů České pediatrické společnosti a České hematologické společnosti ČLS JEP byly výsledky volby jednoznačné – laureátem se stal prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc, zakladatel české dětské hematologie a vědec světového jména, který by se 8. října 2022 dožil 100 let. Prof. Hrodek si této pocty za celoživotní práci velmi vážil a upřímně se z ní radoval. Bohužel osud zasáhl a prof. Hrodek po krátké hospitalizaci dne 4. června 2022 zemřel. Cenu JEP za něho na zámku v Libochovicích převzal vnuk Tomáš Hrodek.



Cena JEP byla slavnostně předána dne 15. června 2022 v Saturnově sále libochovického zámku v rámci 64. Purkyňova dne, kde se shromáždili pozvaní hosté včetně delegace Slovenské lékařské společnosti. Ta už předchozího dne zavítala do Prahy na společná jednání s předsednictvem ČLS JEP o vzájemné spolupráci a cestou do Libochovic také navštívila hrob bývalého předsedy ČLS JEP prof. Jaroslava Blahoše v Roudnici nad Labem.



Tradiční průběh ceremoniálu zahájili hosté minutou ticha za prof. Hrodka a poté Cenu převzal a poděkoval dojatý vnuk profesora Hrodka. Nato zazněly příspěvky dokumentující osobnost a životní dílo laureáta spojené především se 2. lékařskou fakultou UK v Praze:



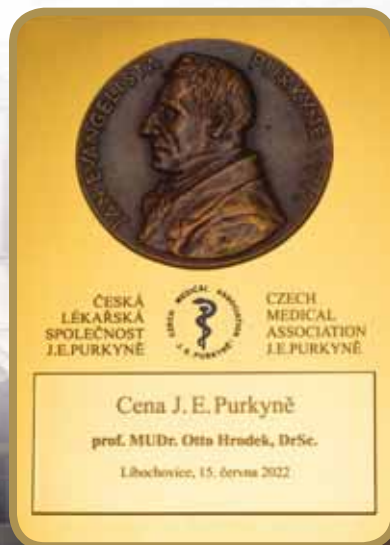
- Profesor Otto Hrodek - zakladatel české dětské hematologie (prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.)
- Vznik a vývoj leukemického klonu u dětských akutních lymfoblastických leukémií (prof. MUDr. Jan Trka, Ph.D.)
- Historie a současnost komplexní péče o dětské hemofiliky (MUDr. Vladimír Komrská, CSc.)
- Český registr Diamondovy-Blackfanovy anémie (doc. MUDr. Jana Volejníková, Ph.D.)
- Osobní vzpomínka prim. MUDr. Aleny Štolcové

Slavnostní program zakončilo hudební vystoupení klavíristy Martina Levického.

Největšího vědeckého úspěchu dosáhl prof. Hrodek výzkumem vývoje hemokoagulace a hemostázy v novorozeneckém věku. Jeho práce z 50.–70. let minulého století jsou dodnes citovány v mezinárodních učebnicích hematologie zaměřené na novorozenecký věk. Intenzivně se věnoval diagnostice a léčbě dětské leukémie, jakož i hemofilie. V klinické praxi přispěl k obrovským pokrokům medicíny v této oblasti zásadní měrou. Dlouhá léta rovněž ovlivňoval československou pediatrii z pozice člena redakční rady časopisu Československá pediatrie.

Čest jeho památce.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
předseda České lékařské společnosti J. E. Purkyně



Mediatelly mobilní aplikace pro lékaře

Bezplatná profesionální mobilní aplikace pro lékaře.

Používá ji **více než 29.000** českých a slovenských lékařů.

Léky

Kompletní databáze léčiv. Nabízí kompletní a průběžně aktualizovanou databázi léčivých přípravků dle oficiálních zdrojů, jako jsou **SÚKL** a **EMA**.

Klasifikace **MKN-10**

Nástroje

Více než **80** interaktivních klinických nástrojů (výpočet BSA, clearance kreatininu, dávkovací kalkulatory léků, IMDC model pro prognózu metastatického renálního karcinomu atd.).

Vzdělávání

Akreditované celoživotní vzdělávání lékařů (CME):
Kdy použít ESA a substituci železa u pacienta s malignitou?

Naše aplikace je zdravotnický prostředek certifikovaný podle evropské normy **EN ISO 13485:2016**.

Mediatelly

Rychlejší diagnostika.
Kvalitnější léčba.



www.mediatelly.com | info@mediatelly.com



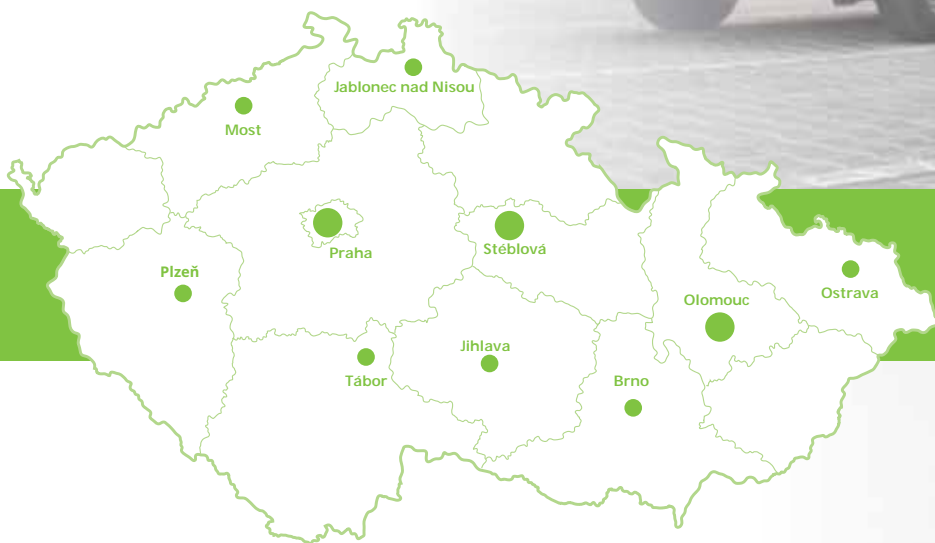
AVENIER



vakciny.avenier.cz



800 11 22 33



Jaké jsou výhody distribuce od Avenieru?

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



DISTRIBUCE VAKCÍN DO ORDINACÍ

CENTRA OČKOVÁNÍ A CESTOVNÍ MEDICÍNY



www.ockovacentrum.cz



Najdete nás po celé ČR



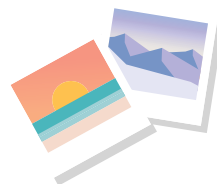
545 123 321



AVENIER

Výhody naší služby

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



CENTRA OČKOVÁNÍ A CESTOVNÍ MEDICÍNY AVENIER

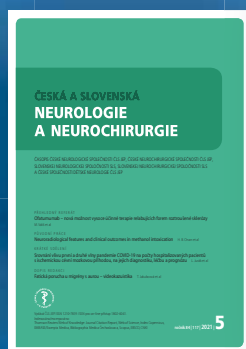
BRNO, OC LETMO, NÁDRAŽNÍ 2A • BRNO, OC CAMPUS, NETROUFALKY 5/797 • BŘECLAV, POLIKLINIKA BŘECLAV, BRATŘÍ MRŠTÍKŮ 38 • ČESKÉ BUDĚJOVICE, OC IGY, PRAŽSKÁ 1247/24 • HRADEC KRÁLOVÉ, ŽELEZNIČNÍ POLIKLINIKA, VEVERKOVA 1631/5 • JIHLAVA, POLIKLINIKA DORADUS, MRŠTÍKOVA 1133/30 • OLOMOUC, POLIKLINIKA OLOMOUC, TRÍDA 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

Care Comm s.r.o.

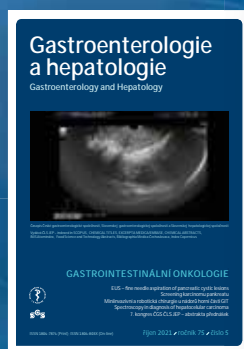
nabízí předplatné následujících odborných titulů:



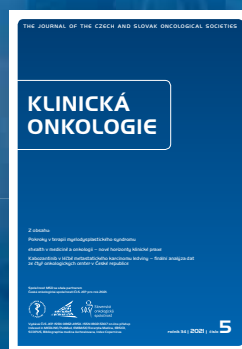
Florence
425 Kč/rok
(6 čísel)



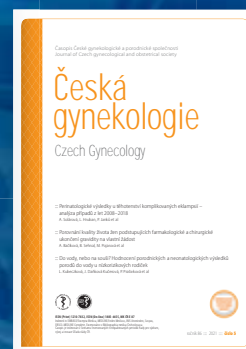
**Cesk Slov
Neurol N**
875 Kč/rok
(6 čísel)



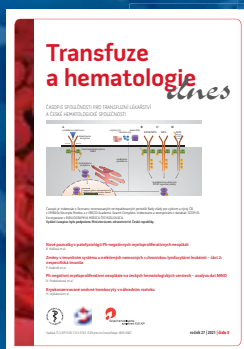
**Gastroent
Hepatol**
600 Kč/rok
(6 čísel)



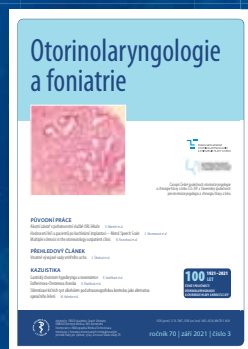
Klin Onkol
540 Kč/rok
(6 čísel)



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



**Transfuzní
Hematol Dnes**
550 Kč/rok
(4 čísla)



**Otorinolaryngol
Foniatr**
825 Kč/rok
(4 čísla)



**Acta Chir
Plast**
957 Kč/rok
(4 čísla)



**Rehabil
Fyz Lek**
600 Kč/rok
(4 čísla)

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



Care Comm
we care...

KLINICKÁ ONKOLOGIE

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

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

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

výkonný redaktor

prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.
MUDr. Jiří Novák
PharmDr. Roman Goněc
MUDr. Peter Grell, Ph.D.

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

Širší redakční rada

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

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

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

Čestní členové redakční rady

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

doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno
MUDr. Jaroslav Němec, CSc., Brno
prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D., Brno

MUDr. Viliam Ujházy, DrSc., Bratislava
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr.h.c., Brno
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2022

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

Registrační značka MK ČR 5158. ISSN 0862-495X. ISSN pro on-line přístup 1802-5307.

On-line verze je přístupná na adrese www.linkos.cz.

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

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

Grafická úprava: Karel Zlevor. Jazyková korektura: Mgr. Ivana Dachary, Mgr. Lucie Pokorná, 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, tel. +420 725 778 001.

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

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

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

Toto číslo vychází 15. 8. 2022

ZENTIVA

VÁŠ PARTNER V ONKOLOGII
A HEMATOONKOLOGII

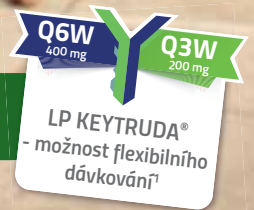


16008/11/2021

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

VÍCE ŽITŘKŮ pro Vaše pacienty

LP KEYTRUDA® prodlužuje celkové přežití.¹



Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název přípravku: KEYTRUDA® 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje pembrolizumab 100 mg. **Pomocné látky:** Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát hydrochloridu-histidinu, voda pro injekci. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je indikován k léčbě: 1. v monoterapii dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem; 2. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIB, IIC nebo III, kteří podstoupili kompletní resekci; 3. v monoterapii v první linii metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1, se skóre nádorového podílu (TPS) $\geq 50\%$ bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 4. v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou v první linii u metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory nevykazují pozitivní mutace EGFR nebo ALK; 5. v kombinaci s karboplatinou a (nab)paklitaxelem v první linii u metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých; 6. v monoterapii u 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 u dospělých a pediatrických pacientů od 3 let s relabujícím nebo refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem, u nichž selhala autologní transplantace kmenových buněk (ASCT), nebo byli léčeni alespoň dvěma předchozími terapiemi, přičemž ASCT není možností léčby; 8. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu; 9. v monoterapii u 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 (CPS) ≥ 10 ; 10. v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluoruracilem (5-FU) v první linii u metastazujícího nebo nesekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 50\%$, a kteří podstoupili nebo podstoupili chemoterapii obsahující platinu; 12. u dospělých v kombinaci s axitinibem v první linii u pokročilého renálního karcinomu (RCC); 13. v kombinaci s lenvatinibem v první linii u pokročilého RCC u dospělých; 14. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s RCC se zvýšeným rizikem recidivy po nefrektomii, nebo po nefrektomii a resekcí metastatických lézí; 15. Nádory MSI-H/dMMR. **Kolorektální karcinom (CRC), v monoterapii pro dospělé s MSI-H nebo dMMR CRC:** - v první linii metastazujícího CRC, - po předchozí kombinované léčbě založené na fluoropyrimidinu u nesekovatelného nebo metastazujícího CRC; **Nádory kromě CRC, v monoterapii k léčbě následujících MSI-H nebo dMMR nádorů u dospělých:** - pokročilým nebo recidivujícím endometriálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění při nebo po předchozí léčbě založené na platině v jakémkoli režimu léčby a kteří nejsou kandidáty pro kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii, - nesekovatelnými nebo metastazujícími nádory žaludku, tenkého střeva nebo žlučových cest, u kterých došlo k progresi onemocnění během nebo po alespoň jedné předchozí léčbě; 16. v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny a fluoropyrimidinu v první linii k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nesekovatelným nebo metastazujícím karcinomem jícnu nebo HER-2 negativním adenokarcinomem gastroezofageální junky u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 10 ; 17. v kombinaci s chemoterapií v neoadjuvantní léčbě a následně po chirurgické léčbě v monoterapii v adjuvantní léčbě u dospělých s lokálně pokročilým nebo časným stadiem triple-negativního karcinomu prsu (TNBC) s vysokým rizikem recidivy; 18. v kombinaci s chemoterapií u lokálně rekurentního nesekovatelného nebo metastazujícího TNBC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 10 a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění; 19. v kombinaci s lenvatinibem u 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 ozáření; 20. v kombinaci s chemoterapií nebo bez bevacizumabu u perzistentního, recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 . **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA u dospělých je 200 mg každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů. Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA v monoterapii u pediatrických pacientů ve věku od 3 let výše s cHL nebo pacientů od 12 let výše s melanomem je 2 mg/kg tělesné hmotnosti (bw - bodyweight) (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 nepříjemné toxicity (a až po maximální dobu trvání léčby, pokud je to pro 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 doporučují léčit dál, dokud se progresie nepotvrdí. K adjuvantní léčbě melanomu a renálního karcinomu se KEYTRUDA má podávat do recidivy onemocnění, nepříjemné toxicity nebo po dobu až jednoho roku. Dávkování přípravků v kombinaci s pembrolizumabem viz SmPC pro souběžně použitá léčiva. **Zvláštní upozornění:** Vyhodnocení stavu PD-L1: Při hodnocení stavu tumoru s ohledem na PD-L1 je důležité zvolit dobře validovanou a robustní metodiku, aby se minimalizovalo riziko falešně negativních nebo falešně pozitivních stanovení. Pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií má být používán s opatrností u pacientů ve věku ≥ 75 let po pečlivém individuálním zvážení potenciálního přínosu/rizika. **Imunitní 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 zvláda 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 substituicí. Pembrolizumab může být znovu nasazen po 12 týdnech po poslední dávce pembrolizumabu používané účinnou antikoncepcí. Pembrolizumab se odstraňuje z oběhu katabolizací. Žádné metabolické lékové interakce se redukovávají na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. Při hematologické toxicitě stupně 4, pouze u pacientů s cHL, se přípravek KEYTRUDA musí vysadit do zlepšení nežádoucích účinků na stupeň 0 až 1. Léčba pembrolizumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce, je nutné zvážit benefit/risk. U pacientů s cHL, podstupujících alogenní transplantaci kostní dřevě, byly pozorovány případy GVHD a VOD. Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Riziko:** Neměly 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, hypokalémie, insomnie, bolest hlavy, závrať, periferní neuropatie, dysgeuzie, hypertenze, dyspnoe, kašel, dysfonie, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, pruritus, alopecie, syndrom palmoplantární erytrodysestázie, muskuloskeletální bolest, artralgie, bolest v končetině, únava, astenie, edém, pyrexie, zvýšení ALT, AST a kreatininu v krvi; Časté ($\geq 1/100$ až $\leq 1/10$): pneumonie, lymfopenie, febrilní neutropenie, leukopenie, reakce spojená s infúzí, hypofyzitida, tyreoiditida, adrenální insuficience, hypokalémie, hypokalémie, 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. Údána vždy nejvyšší frekvence výskytu, pro podrobnější informace o výskytu při léčbě v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií viz SPC přípravku. Pokud se používá v kombinaci s lenvatinibem, musí být dříve vysazen. 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. 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. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 až 8 °C). **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: dpoc_czechslovak@merck.com. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/002. **Datum poslední revize textu:** 18. 7. 2022. RCN 000022447-CZ. **Způsob výdeje:** Vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (indikace 1,2,3,4,5,8,10 – viz www.sukl.cz). Dříve než přípravek předepíšete, seznáme se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.