

# KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Onkolytické viry a léčení nádorového bujení

Prediktory kognitivních omylov u odličených onkologických pacientov

Unique natural history of an EGFR mutated adenocarcinoma



# KIMMTRAK<sup>▼</sup>

## (tebentafusp)

100 µg/0,5 ml koncentrát pro infuzní roztok

## Prodlužuje přežití pacientů s metastatickým uveálním melanomem<sup>1,2</sup>

KIMMTRAK<sup>®</sup> (tebentafusp) je indikován jako monoterapie pro léčbu dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým uveálním melanomem s pozitivním lidským leukocytárním antigenem (HLA)-A\*02:01<sup>2</sup>

**Reference:** 1. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. IMCgp100-202 Investigators. Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. N Engl J Med. 2021 Sep 23; 385(13): 1196-1206. doi: 10.1056/NEJMoa2103485. 2. Kimmtrak EMA SmPC [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_cs.pdf).

### Zkrácená informace o přípravku Kimmtrak ▼

**Název přípravku:** KIMMTRAK 100 µg/0,5ml koncentrát pro infuzní roztok • **Účinná látka:** tebentafuspum • **Složení:** Jedna injekční lahvička o objemu 0,5ml obsahuje tebentafuspum 100 µg, což odpovídá koncentraci před naředěním 200 µg/ml. • **Léková forma:** koncentrát pro infuzní roztok • **Terapeutická indikace:** monoterapie pro léčbu dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým uveálním melanomem s pozitivním lidským leukocytárním antigenem (HLA)-A\*02:01 • **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 20 µg v den 1, 30 µg v den 8, 68 µg v den 15 a následně 68 µg jednou týdně. Intravenózní podání, doporučená doba podávání infuze je 15 až 20 minut. Přípravek se musí naředit injekčním roztokem chloridu sodného 9mg/ml (0,9%) s obsahem lidského albuminu pro intravenózní infuzi • **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo pomocnou látku • **Upozornění pro použití:** **Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)** – CRS vznikl ve většině případů v den infuze. U pacientů je třeba sledovat známky CRS (pyrexie, hypotenze, hypoxie, zimnice, nauzea, zvracení, únava a bolest hlavy) nejméně 16 hodin po prvních třech infuzích. Pokud je zjištěn CRS, musí být zahájena léčba (viz SPC). **Akutní kožní reakce** – vyrážka, svědění, erytém a kožní edém se objevily po každé z prvních tří infuzí a v průběhu času se snižovala jejich závažnost a četnost. V případě potřeby je lze léčit antihistaminiky a topickými kortikosteroidy. Při přetrvávajících a závažných příznacích je třeba zvážit podávání systémových steroidů. **Srdeční onemocnění** – Byly pozorovány srdeční příhody, jako je sinusová tachykardie a arytmie. Pacienti s kardiovaskulárními poruchami mohou být vystaveni zvýšenému riziku následků souvisejících s CRS a mají být pečlivě sledováni. Léčba tebentafusem se má provádět s opatrností u pacientů s predispozicí nebo anamnézou prodloužení QT intervalu a užívajících léčiva prodloužující QT interval. U všech pacientů má být před podáním tebentafusu a po něm během prvních 3 týdnů léčby a následně podle klinické indikace proveden elektrokardiogram (detaily viz SPC). **Antikoncepce** – Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci během léčby tebentafusem a alespoň 1 týden po poslední dávce. • **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky léčiva u pacientů léčených přípravkem KIMMTRAK byly syndrom z uvolnění cytokinů (88 %), vyrážka (85 %), pyrexie (79 %), svědění (72 %), únava (66 %), nauzea (56 %), zimnice (55 %), bolest břicha (49 %), edém (49 %), hypo/hyperpigmentace (48 %), hypotenze (43 %), suchá kůže (35 %), bolest hlavy (32 %) a zvracení (34 %) • **Interakce:** Nejvyšší riziko interakcí je během prvních 24 hodin po prvních třech dávkách u pacientů současně užívajících substráty CYP450 s úzkým terapeutickým indexem. Je třeba sledovat toxicitu (např. u warfarinu) nebo koncentraci léčiva (např. u cyklosporinu). Podle potřeby se má dávka současně užívaných léků upravit. • **Těhotenství a kojení:** Podávání tebentafusu se těhotným a ženám v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Kojení má být během léčby přerušeno. • **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte a převázejte v chladu (2 °C – 8 °C). Uchovávejte injekční lahvičku v krabici chráněnou před světlem. • **Držitel rozhodnutí o registraci:** Immunocore Ireland Limited, Unit 1, Sky Business Centre, Dublin 17, D17 FY82, Irsko • **Registrační číslo:** EU/1/22/1630/001 • **Datum první registrace:** 1/4/2022 • **Datum revize textu:** 1/4/2022

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o přípravku naleznete v platném Souhrnu údajů o přípravku, který je k dispozici na <https://www.ema.europa.eu/>. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

Určeno pouze pro zdravotnické pracovníky.

Medison Pharma s. r. o., Scott.Weber Workspace, Plynární 10/1617, 170 00 Praha 7, e-mail: [office.czech@medisonpharma.com](mailto:office.czech@medisonpharma.com)

CZ-KIM-030-11/2022-R01, datum přípravy: 11.2022

MEDISON

IMMUNOCORE

# Editorial

Milé kolegyně, milí kolegové. První číslo nového ročníku bychom rádi zahájili přáním všeho dobrého a úspěchů jak v pracovním, tak v osobním životě. Rok 2023 bude rokem četných změn, mezi jinými i výboru ČOS. Věříme, že opět k lepšímu, a to i pro Klinickou onkologii.

**Klinická onkologie vychází již od roku 1986 a patří mezi nejčtenější domácí odborné časopisy mezi českými a slovenskými onkology a radioterapeuty**, a současně má nejvyšší podíl citovaných článků z odborných periodik, která pravidelně publikují české a slovenské články s onkologickou problematikou. Dokonce, **podle hodnoty mezinárodního indexu SJR** (SCImago Journal Rank), který vychází z údajů v bibliografické databázi Scopus a reflektuje kvalitu a reputaci daného odborného periodika, se **Klinická onkologie umístila na 5. místě z celkem 45 odborných časopisů vydávaných v České repub-**

**lice a zaměřených na oblast medicíny** (tab. 1). Přitom první čtyři místa obsadily časopisy, které publikují články pouze v anglickém jazyce. Tedy, **mezi všemi českými odbornými medicínskými časopisy evidovanými v databázi Scopus, ve kterých lze publikovat články v češtině a slovenštině, se Klinická onkologie umístila na 1. místě**. Navíc, obsah časopisu je excerpován v celosvětové bibliografické databázi MEDLINE/PubMed, což není pro tuzemské časopisy běžné. Díky tomu jsou Vaše práce zviditelněny a dohledatelné v této prestižní databázi.

**Kvalita časopisu zaručuje, že v něm vydané české a slovenské publikace jsou uznávány při hodnocení grantů, pro obhajoby doktorského studia a pro habilitační a profesorská řízení**. V medicíně však existuje další, možná i důležitější, důvod, proč mít profesní časopis. Je naprosto **nezbytné šířit moderní poznatky a vlastní zkušenosti**

**mezi domácí odbornou veřejností**, stejně tak i výsledky výzkumných projektů, obzvláště jsou-li financované z našich daní.

Opakovaně jsme dotazováni na možnost získání **impakt faktoru**. Ve snaze o jeho získání nadále pokračujeme, ovšem vzhledem k velikosti našich národů a nesrozumitelnosti našich jazyků pro většinu světa si neděláme zbytečné naděje. **Časopis Klinická onkologie má své hlavní místo mezi českými a slovenskými čtenáři a chce i nadále vycházet především v češtině a slovenštině**, byť jsme rádi i za příspěvky v angličtině. Zkušenosti jiných českých odborných periodik, které se jednu dobu vydaly cestou publikování článků výhradně v anglickém jazyce, prokázaly, že toto není cesta k dosažení vyšší citovanosti a impakt faktoru (viz např. časopis Cor et Vasa).

**Klinická onkologie je oficiálním periodikem České i Slovenské onkolo-**

**Tab. 1. Pořadí časopisů z oblasti medicíny vydávaných v ČR (celkem 45) na základě indikátorů kvality hodnocených v bibliografické databázi Scopus. Zdroj: SJR bibliografické databáze Scopus. Údaje jsou za poslední uzavřený rok 2021. Převzato 27. 1. 2023.**

Pořadí		SJR	Počet citací publikací vydaných za 3 poslední roky	Průměrný počet citací na publikaci za 2 roky
1.	Physiological Research (AJ)	0,528	1070	2,08
2.	Biomedical Papers (AJ)	0,348	288	1,78
3.	Central European J. of Public Health (AJ)	0,297	266	1,16
4.	Folia Biologica (AJ)	0,288	95	1,18
<b>5.</b>	<b>Klinická onkologie</b>	<b>0,215</b>	<b>197</b>	<b>0,62</b>
12.	Česká a Slovenská neurologie a neurochirurgie	0,182	131	0,33
15.	Česká gynekologie	0,171	125	0,57
20.	Rozhledy v chirurgii	0,154	68	0,30
21.	Časopis lékařů českých	0,152	77	0,26
23.	Cor et Vasa	0,150	93	0,27
29.	Vnitřní lékařství	0,131	116	0,24
31.	Československá patologie	0,122	19	0,29
34.	Onkologie (Solen)	0,111	6	0,03

AJ – pouze v angličtině, SJR – Scimago Journal & Country Rank

**gické společnosti**, periodikem, které se snaží mít dobrou odbornou úroveň, a my věříme, a to i na základě výše uvedených ukazatelů, že se nám to daří. Bohužel, nacházíme se v době, která přináší řadu nelehkých situací i pro časopis. **Trápí nás nejenom otázka financování časopisu, ale vůbec i potřeba obhajovat vydávání časopisu na výboru České onkologické společnosti, po tolika letech existence.**

Nový výbor ČOS nepochybně svůj zájem o Klinickou onkologii zaktualizuje a učiní maximum proto, aby měla zajištěné financování pro distribuci tištěných čísel všem jeho členům, tak jak tomu dosud vždy bylo. Místo takové pomoci však zatím přichází jen rádooby snadné doporučení **převést časopis pouze do webové (online) formy. Tyto návrhy opakovaně odmítáme**, a máme k tomu hned několik důvodů, již léta stejných. Kromě jisté hmatatelnosti a důvěryhodnosti tištěné formy, které někdo neuznává, jsou tu i další. Například cena. Redakční a grafická příprava webové formy

je stejně nákladná jako u tištěné formy, přičemž u tištěné formy je tato cena prakticky kompletně kryta inzercí, zatímco webová forma je pro inzery nezajímavá. **Převedení do webové formy by nakonec nutně vedlo k zavedení striktně placeného přístupu, tedy pro čtenáře nakonec k významně dražší variantě.** Pro nás však nejzávažnějším důvodem proti přistoupení k vydávání časopisu výhradně v online podobě je skutečnost, že **se ztrátou registrace pro tištěnou verzi bychom porušili vstupní podmínky a Klinickou onkologii vyřadili z databáze MEDLINE/PubMed**, která poskytuje autorům značné výhody. Jednalo by se o nevratný krok. Dostat se do této databáze nebylo vůbec snadné, stejně jako stále dodržovat její přísné podmínky. Podařilo se nám to v roce 2008, po 10 letech snážením a opakovaných žádostech, přitom v té době ještě vstupní kritéria dávala naději i pro časopisy v podstatě regionální. Dnes to již není možné. Dokládá to i fakt, že Klinická onkologie je posledním

ze 13 odborných časopisů publikujících česky a slovensky psané články, který byl do této databáze přijat.

Klinickou onkologii založili v roce 1986 v MOÚ naši kolegové, dr. Z. Mechl, prof. J. Kovařík, dr. J. Němec a prof. A. Rejthar. Časopis měl velký úspěch a o dva roky později se stal oficiálním časopisem onkologické společnosti. Jejich činu a letité práce, kterou časopisu věnovali, si dodnes hluboce vážíme. **Nezbývá nám než věřit, že nově zvolený výbor České onkologické společnosti ČLS JEP se postaví k podpoře oficiálního časopisu společnosti pozitivně** a že i členové pochopí, kdyby došlo ke zvýšení členských příspěvků, pokud by se spojeným úsilím nenašly jiné zdroje pro zajištění financování bezplatné distribuce časopisu, této jedinečné **členské výhody**. Snad k tomu všechny výše popsané argumenty přispějí.

*doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.  
prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.*

# Obsah | Contents

<b>Editorial</b>	<b>3</b>
<b>PŘEHLEDY   REVIEWS</b>	
<b>Lymfopenie způsobená radioterapií – možný kritický faktor v současné onkologické léčbě</b> Radiation induced lymphopenia – a possible critical factor in current oncological treatment Kubeš J., Dědečková K., Abass Al-Hamami S. F., Vondráček V.	<b>6</b>
<b>Onkolytické viry a léčení nádorového bujení</b> Oncolytic viruses and cancer treatment Španielová H., Brdička R.	<b>12</b>
<b>Predictive biomarkers of response to immunotherapy in triple-negative breast cancer – state of the art and future perspectives</b> Prediktívne biomarkery v imunoterapii triple-negatívneho karcinómu prsníka – súčasné poznatky a perspektívy Tancoš V., Blichárová A.	<b>28</b>
<b>Building capacity for cancer care infrastructure in Karnataka – the present and the future</b> Kapacita pro výstavbu infrastruktury onkologické péče v oblasti Karnataka – současnost a budoucnost Viswanath L., Palled S., Venugopal B., Vijay C. R., Srinivasan D., Nishchith V. D.	<b>35</b>
<b>PŮVODNÍ PRÁCE   ORIGINAL ARTICLES</b>	
<b>Prediktory kognitivních omylov u odličených onkologických pacientov</b> Predictors of cognitive failures in cancer survivors Boleková V., Chlebcová V.	<b>45</b>
<b>Perzistencia pri denosumabe u slovenských pacientov s kostnými metastázami – prospektívna observačná štúdia</b> Persistence of denosumab in Slovak patients with bone metastases – a prospective observational study Porubská M., Nemcová A.	<b>54</b>
<b>KAZUISTIKY   CASE REPORTS</b>	
<b>Raritný prípad obrovského mucinózneho cystadenómu vaječníka zapríčiňujúceho akútnu renálnu insuficienciu a kompartment syndróm</b> A unique case of a giant ovarian mucinous cystadenoma causing an acute renal failure and compartment syndrome Bartoš V., Krištofik M.	<b>65</b>
<b>Unique natural history of an EGFR mutated adenocarcinoma</b> Unikátní přirozená historie EGFR mutovaného adenokarcinomu Okachi S., Satoh H.	<b>71</b>
<b>RŮZNÉ   VARIOUS</b>	
<b>Recenze a anotace knih</b>	<b>76</b>
<b>Aktualita z kongresu</b>	<b>79</b>
<b>Personalia</b>	<b>83</b>

# Lymfopenie způsobená radioterapií – možný kritický faktor v současné onkologické léčbě

## Radiation induced lymphopenia – a possible critical factor in current oncological treatment

Kubeš J., Dědečková K., Abass Al-Hamami S. F., Vondráček V.

Proton Therapy Center Czech s.r.o.

### Souhrn

**Východiska:** Vliv ionizujícího záření indikovaného k léčbě zhoubných nádorů na imunitní systém zůstával dlouho stranou hlavního zájmu. Problematika v současnosti nabývá na významu, zejména v souvislosti s rozvojem a dostupností imunoterapeutické léčby. Radioterapie je v léčbě nádorových onemocnění schopna ovlivnit imunogenicitu nádoru zvýšením exprese některých antigenů specifických pro nádor. Tyto antigeny mohou být zpracovány imunitním systémem a stimulovat naivní lymfocyty k přeměně na tumor specifické lymfocyty. Lymfocytární populace je zároveň mimořádně citlivá na nízké dávky ionizujícího záření a radioterapie často indukuje těžkou lymfopenii. Závažná lymfopenie je negativním prognostickým faktorem řady nádorových onemocnění a negativně ovlivňuje i účinnost následné imunoterapeutické léčby. **Cíl:** V článku shrnujeme možné ovlivnění imunitního systému radioterapií s důrazem na ovlivnění cirkulujících imunitních buněk zářením a důsledky tohoto ovlivnění pro vývoj nádorového onemocnění. **Závěr:** Lymfopenie je významným faktorem ovlivňujícím výsledky onkologické léčby a její výskyt je při radioterapii častý. Strategie redukcující riziko lymfopenie spočívají v akceleraci léčebných režimů, redukcii cílových objemů, zkrácování beam-on time ozařovačů, v optimalizaci radioterapie na nové kritické orgány, použití částicové radioterapie a v dalších postupech redukcujících integrální dávku záření.

### Klíčová slova

lymfopenie indukovaná radiací – lymfocyty – radiosenzitivita – protinádorová imunitní reakce – stereotaktická radioterapie – částicová radioterapie

### Summary

**Background:** The effect of ionizing radiation on the immune system during the treatment of malignant tumors has long remained a point of great interest. This issue is currently gaining importance, especially in connection with the advancing development and availability of immunotherapeutic treatment. During cancer treatment, radiotherapy has the ability to influence the immunogenicity of the tumor by increasing the expression of certain tumor-specific antigens. These antigens can be processed by the immune system, stimulating the transformation of naïve lymphocytes into tumor-specific lymphocytes. However, at the same time, the lymphocyte population is extremely sensitive to even low doses of ionizing radiation, and radiotherapy often induces severe lymphopenia. Severe lymphopenia is a negative prognostic factor for numerous cancer diagnoses and negatively impacts the effectiveness of immunotherapeutic treatment. **Aim:** In this article, we summarize the possible influence of radiotherapy on the immune system, with a particular emphasis on the impact of radiation on circulating immune cells and the subsequent consequences of this influence on the development of cancer. **Conclusion:** Lymphopenia is an important factor influencing the results of oncological treatment, with a common occurrence during radiotherapy. Strategies to reduce the risk of lymphopenia consist of accelerating treatment regimens, reducing target volumes, shortening the beam-on time of irradiators, optimizing radiotherapy for new critical organs, using particle radiotherapy, and other procedures that reduce the integral dose of radiation.

### Key words

radiation-induced lymphopenia – lymphocytes – radiosensitivity – antitumor immune response – stereotactic radiotherapy – particle radiotherapy

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

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

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

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



doc. MUDr. Jiří Kubeš, Ph.D.  
Proton Therapy Center Czech s.r.o.  
Budínova 1a  
181 00 Praha 8  
e-mail: jiri.kubes@ptc.cz

Obdrženo/Submitted: 10. 10. 2022

Přijato/Accepted: 22. 11. 2022

doi: 10.48095/ccko20236

## Úvod

Radiační onkologie soustředila v minulosti pozornost zejména na radiosenzitivitu nádorů a zdravých tkání, které byly z hlediska radiačního poškození považovány za významné. Hlavním cílem bylo a je dodat co nejvyšší dávku ionizujícího záření do nádoru, a to za co nejmenší radiační zátěže zdravých tkání. Úloha imunitní reakce ozařovaného pacienta při léčebné odpovědi na ozaření byla považována za vedlejší. Z hlediska úlohy imunitního systému se totiž považovalo za danou skutečnost, že nádor již unikl z dohledu imunitního systému a tento stav je více či méně nevratný. Na radioterapii bylo nahlíženo jako na čistě lokální či lokoregionální léčebnou metodu. Zprávy o systémovém, tzv. abskopálním efektu léčby zářením se považovaly za náhodné a nereprodukovatelné. V posledních letech se však s rozvojem imunoterapie a lepším pochopením vztahu mezi imunitním systémem a nádorovým onemocněním dostává interakce mezi nádorem, terapeuticky aplikovaným ionizujícím zářením a imunitním systémem do centra pozornosti. V článku shrnujeme možné souvislosti výše uvedeného s důrazem na ovlivnění cirkulujících imunitních buněk zářením a důsledky tohoto ovlivnění pro průběh nádorového onemocnění.

## Radioterapie ovlivňuje imunogenicitu nádoru

Solidní nádory unikají imunitnímu systému různými mechanismy, z nichž za nejdůležitější se považuje ztráta nádorově specifických antigenů. Nádor potom nemůže být imunitním systémem rozpoznán. Kromě ztráty těchto antigenů je dalším možným imunopresivním účinkem produkce sloučenin inhibujících aktivitu imunitního systému. Typickým příkladem je protein PD-L1, který je často produkován nádory a po vazbě na receptor T cell B7-1/CD80 a PD-1 receptor efektorových T-lymfocytů způsobuje jejich apoptózu a tímto mechanismem potom toleranci nádoru [1]. Jiným příkladem je funkce inhibičních regulačních T-lymfocytů, jejichž počet se zvyšuje při časném růstu nádoru [2] a které prostřednictvím CTLA-4 inhibují aktivaci T-buněčné

odpovědi buňkami prezentujícími antigen.

Radioterapie může různými cestami vyvolat indukci nádorově specifické imunitní reakce. Pro přehled uvádíme odkaz na článek Burnetta et al [3]. Radioterapie vyvolává zejména zvýšení exprese nádorových antigenů [4] a indukuje uvolňování mediátorů, které aktivují dendritické buňky prezentující antigen T-lymfocytům [5]. Nutno však uvést, že ionizující záření může též vyvolat indukci imunopresivních molekul [6].

Klíčovými konečnými buňkami v indukované protinádorové imunitní reakci jsou T-lymfocyty. Lymfocyty obecně jsou velmi citlivé na ionizující záření. Již v roce 1961 publikoval Schrek práci, při které mikroskopicky hodnotil podíl viabilních lymfocytů po ozaření různými dávkami rentgenového záření. Zjistil, že dávka záření dostačující k úmrtí 50 % lymfocytů je 30 rentgenů (0,26 Gy) a že odumírání lymfocytů začíná již při dávkách 10 rentgenů (0,09 Gy) [7]. Později Nakamura et al prokázali, že D10 (dávka redukující přežívající populaci lymfocytů na 10 %) pro CD4+ a CD8+ lymfocyty je v rozmezí 3–3,5 Gy a D90 je přibližně 0,5 Gy [8]. Vždy se však jednalo o jednorázové ozaření, data o citlivosti lymfocytární populace pro frakcionovanou radioterapii nejsou dostupná. Nicméně, lineární tvar křivky přežití po různých dávkách ionizujícího záření ukazuje, že i velmi nízké dávky záření mohou způsobit smrt lymfocytů, protože tyto buňky postrádají schopnost reparace DNA, která je asociovaná s lineárně-kvadratickou kinetikou klasických křivek přežívání buněk pro méně radiosenzitivní buněčné subpopulace [8,9]. Dalším vodítkem mohou být data získaná z klinické praxe v léčbě indolentních non-Hodgkinových lymfomů. Studie FoRT prokázala, že 5letá lokální kontrola folikulárních lymfomů je po dávce 2 × 2 Gy 70,4 % [10]. Při takové předpokládané citlivosti lymfocytů na ionizující záření je pravděpodobné, že populace zdravých lymfocytů přítomná v nádoru v době aplikace záření bude většinou vyhubena.

Kromě toho je reakce lymfocytů na antigeny „odkryté“ působením radioterapie v mnoha případech blokována molekulami ovlivňujícími tzv. kontrol-

ními body imunitního systému, jako jsou např. PD-L1 nebo CTLA-4. Blokování těchto molekul může vést k výraznější aktivaci imunitního systému proti nádoru [11].

Systémový, tzv. abskopální efekt radioterapie poprvé popsal Mole et al v roce 1950 [12]. Po samotné radioterapii byl pozorován raritně, ale v kombinaci s imunoterapií se popisuje stále častěji. To, že je po lokální radioterapii zprostředkovan imunitním systémem, poprvé uvedli Demaria et al [13]. Kombinace lokální radioterapie a imunoterapie se osvědčila v indukci abskopálního efektu na zvířecích modelech [14,15]. U člověka byl abskopální efekt po radio- a imunoterapii opakovaně pozorován [16–18]. Souvislostí abskopálního efektu s lymfopenií indukovanou radioterapií (radiation induced lymphopenia – RIL) se zabývali Chen et al [19]. Tito autoři kombinovali radioterapii a imunoterapii u metastatického onemocnění a sledovali abskopální efekt v místě neozařených metastáz. Zjistili, že absolutní počet lymfocytů (absolute lymphocyte count – ALC) po léčbě je zásadním prediktorem abskopálního efektu – u pacientů s ALC > než medián byl abskopální efekt pozorován u 34,2 % pacientů, zatímco u pacientů s ALC < medián pouze u 3,9 %. Pro aktivaci protinádorové imunitní reakce a abskopálního efektu jsou klíčovou populací zřejmě naivní T-lymfocyty, které migrují do rozpadající se nádorové tkáně z periferní krve, příp. lymfatického systému. Alternativně se mohou setkat s nádorovými antigeny v periferní krvi. V obou případech je ale předpokladem, že tyto naivní T-lymfocyty jsou dostupné v době, kdy dochází k rozpadu nádoru. Zdá se, že pro úspěšnou aktivaci imunitního systému proti nádoru radioterapií je nutné splnění následujících podmínek: 1) do nádorového ložiska je dodána dávka vedoucí k indukci tvorby a uvolnění nádorově specifických antigenů a vyšší dávky (typicky používané při stereotaktické radioterapii) jsou v tomto účinnější [4,20]; 2) je odblokována inhibice imunitní reakce způsobená sloučeninami produkovány nádorem, např. použitím anti-PD-1 sloučenin; 3) je k dispozici dostatečné množství naivních T-lymfocytů, které mohou

migrovat do nádoru z periferní krve, příp. lymfatickým systémem. První dva faktory jsou dobře známé a v klinické praxi brány v úvahu. Třetí se v minulosti opomíjel a jeho význam se aktuálně intenzivně vynořuje na povrch.

### Lymfopenie indukovaná radiací

Lymfopenie je definována jako pokles absolutního počtu lymfocytů v periferní krvi pod 1 000/μl. Grade 1 lymfopenie je definována jako 800–999 lymfocytů/μl, grade 2 jako 500–799/μl, grade 3 jako 200–499/μl a grade 4 jako < 200 lymfocytů/μl krve. Za těžkou je považována grade ≥ 3 lymfopenie. Radioterapií indukovaná lymfopenie (RIL) je dobře popsanou klinickou jednotkou [21]. Z onkologické léčby má ionizující záření zřejmě významně větší vliv na hloubku lymfopenie i její trvání než chemoterapeutická léčba [22].

RIL je dávana do souvislosti s rozsahem ozáření jednotlivých orgánů i integrální dávkou záření. Konkrétně se jedná o rozsah ozáření velkých cév, srdce a lymfatických orgánů (mízních uzlin, sleziny, kostí obsahujících aktivní kostní dřeň a thymu u dětí) [23]. Mimo to se v souvislosti s hodnocením RIL definuje nový orgán zahrnující cirkulující lymfocyty periferní krve. Lymfocyty se dle autorů chovají jako mobilní orgán a dávka záření rozložená do většího objemu těla zvyšuje dobu ozáření cirkulujících lymfocytů. Cai et al hodnotili odhad dávky na cirkulující imunitní buňky (EDRIC) a tuto hodnotu korelovali se vzniklou lymfopenií a následným přežitím nemocných s karcinomem jícnu [24]. Zjistili, že EDRIC je nezávisle asociována s celkovým přežitím (overall survival – OS) a přežitím bez progresu (progression-free survival – PFS). Je popsána souvislost mezi velikostí ozařovacího pole a stupněm vzniklé lymfopenie indukované chemoradioterapií, např. u pacientů s karcinomem pankreatu [25]. S velikostí ozařovacího pole a použitou technikou záření pak souvisí integrální celotělová dávka, která koreluje s mírou lymfopenie, jak popsali Yang et al [26]. Další dozimetrické faktory, které ovlivňují míru lymfopenie, mohou být vztaženy k rozsahu ozáření kostní dřeně. Pro oblast hrudníku byla u pacientů léčených chemo-

radioterapií pro spinocelulární karcinom jícnu zjištěna korelace mezi lymfopenií a objemem ozáření kostní dřeně sternu (V20Gy) a dále objemem ozáření kostní dřeně obratlového těla (V50Gy). U pacientů ozařovaných pro dolní část jícnu pak byla míra lymfopenie zpravidla větší, neboť zde byly více ozářeny i ostatní orgány významné pro vznik RIL jako plíce, srdce a slezina [27]. Pro oblast pánve při chemoradioterapii análního karcinomu byla zjištěna souvislost mezi lymfopenií a rozsahem ozáření aktivní lumbosakrální kostní dřeně. Navrhovaným dávkovými limity pro aktivní dřeň byla V40Gy < 41 % a  $D_{mean} < 32$  Gy. K zakreslení kostní dřeně je doporučováno zobrazení dle PET/CT, neboť rozložení aktivní dřeně se významně liší dle pohlaví a věku [28].

Není zcela jasné, jaké dávky pro frakcionovanou radioterapii nevratně poškozují cirkulující lymfocyty. Yu et al studovali různé faktory ovlivňující vznik lymfopenie u velké kohorty pacientek adjuvantně ozařovaných pro karcinom prsu [29]. Při analýze vlivu dávek zjistili, že lymfocyty byly senzitivní na celkové dávky < 4 Gy, velikost ozáření objemu těla byla důležitější než dávka a vyšší dávka podporovala vznik lymfopenie u stejných ozářených objemů těla. Lymfocyty se dle autorů chovají jako mobilní orgán a dávka záření rozložená do většího objemu těla zvyšuje dobu ozáření cirkulujících lymfocytů. Yovino et al modelovali vznik lymfopenie u pacientů s maligními gliomy léčenými radioterapií. Podle jejich modelu je na konci frakcionované radioterapie (60 Gy / 30 frakcí) ozářeno 98,8 % veškeré cirkulující krve dávkou alespoň 0,5 Gy [30]. Zhao et al prokázali, že lymfopenie je indukována i při vysoce konformních technikách stereotaktické radioterapie, kde míra lymfopenie koreluje s délkou ozařovacího času přístroje (tedy se složitostí použité ozařovací techniky [31]. Titíž autoři též popsali fakt, že pro prognózu pacientů je podstatná míra lymfopenie při radioterapii a že následné zotavení se z lymfopenie již nemá pro prognózu nemocných význam. Vysvětlením by mohl být fakt, že naivní lymfocyty vzniklé s odstupem měsíců po radioterapii se již nemožou setkat s nádorovými antigeny vznik-

lymi při rozpadu nádorových buněk v průběhu radioterapie, a nevzniká tedy populace lymfocytů specifických pro nádor. Vlivem frakcionace na vznik lymfopenie se zabývali např. Crocenzi et al u karcinomu pankreatu léčeného radioterapií v kombinaci s gemcitabinem [32]. Srovnávali standardní normofrakcionační režim (50,4 Gy / 28 frakcí) a stereotaktický režim (30 Gy / 3 frakce) a zjistili, že při stereotaktické radioterapii ke vzniku lymfopenie nedochází. Chen et al hodnotili vznik lymfopenie po akcelerovaném režimu 45 Gy / 15 frakcí pro karcinom plic nebo po stereotaktické radioterapii (SRT) 50 Gy / 4 frakce nebo 60 Gy / 10 frakcí [33]. Lymfopenie vznikala po akcelerovaném režimu, nikoliv po SRT. Vznik RIL je tedy závislý na celkové dávce radioterapie, frakcionaci, velikosti cílového objemu, lokalizaci cílového objemu v těle a časovém průběhu jednotlivých frakcí ozáření. Zdá se, že zásadním faktorem je objem ozáření periferní krve, která se tak stává jedním z „rizikových orgánů“ v radioterapii. Další oblastí výskytu naivních T-lymfocytů jsou mízní uzliny [34] a slezina [35], které se také stávají orgány, které je při plánování radioterapie nutné brát v úvahu.

### Význam RIL pro prognózu nádorových onemocnění

Negativní prognostický význam závažné RIL (tedy grade ≥ 3 lymfopenie) u solidních nádorů je dobře popsán v literatuře. Damen et al publikovali přehled a metaanalýzu vlivu lymfopenie indukované radiací na OS nemocných léčených radikální radioterapií pro nádory mozku, plic, jater, pankreatu a čípku děložního [36]. Poměr rizik (hazard ratio – HR) pro OS se u všech typů nádorových onemocnění pohyboval v rozmezí 1,52–1,99 v neprospěch pacientů s grade ≥ 3 lymfopenií oproti pacientům s grade < 2 lymfopenií. Incidence grade ≥ 3 lymfopenie se přitom ve většině studií vyskytovala u 40–60 % pacientů. Dai et al publikovali metaanalýzu osmi prací hodnotících vliv RIL na léčebné výsledky nádorů hlavy a krku léčených radikální radioterapií [37]. Autoři uvádí, že grade 3–4 RIL se vyskytovala s incidencí 73–88 % a signifikantně snižovala OS s HR 2,94 (95% CI



1,83–4,74;  $I^2 = 0\%$ ). Upadhyay et al provedli metaanalýzu 14 studií hodnotících vliv RIL na prognózu nemocných s karcinomem plic [38]. Celková průměrná incidence lymfopenie grade  $\geq 3$  byla 64,2%. Pacienti s grade  $\geq 3$  lymfopenií měli vyšší riziko úmrtí s poměrem rizik 1,59 (95% CI 1,40–1,81;  $I^2 = 17\%$ ;  $p < 0,001$ ) a vyšší riziko progresse onemocnění s HR 2,1 (95% CI 1,57–2,81;  $I^2 = 59\%$ ;  $p < 0,001$ ). Pro lymfopenii byly prediktivními faktory dozimetrické parametry v oblasti nízkých dávek záření, jako je V5Gy pro plíce a srdce. Vlivem lymfopenie na prognózu nemocných s maligními gliomy léčených chemoradioterapií se zabývali v metaanalýze Zhang et al [39]. Do analýzy zahrnuli 20 studií, ze kterých vyplynulo, že grade 3/4 lymfopenie se vyskytla průměrně u 31,6% pacientů a tato těžká lymfopenie byla spojena s horším přežitím (HR 1,99; 95% CI 1,74–2,27;  $p < 0,001$ ) ve srovnání s nemocnými bez lymfopenie. RIL se zdá být významným faktorem ovlivňujícím přežití nemocných s různými maligními tumory v různých lokalitách těla.

### Lymfopenie vyvolaná léčbou ovlivňuje účinnost následné imunoterapie

Lymfocyty hrají klíčovou roli v účinnosti terapie inhibitory imunitních kontrolních bodů (checkpoint inhibitory – ICI) [40,41] a lymfopenie přítomná při zahájení léčby ICI má negativní vliv na prognózu nemocných [42]. Yin et al zjišťovali, jaký vliv má RIL na následnou odpověď na anti-PD-1 terapii u spinocelulárního karcinomu jícnu. V multivariantsní analýze zjistili, že RIL je nezávislým prognostickým faktorem pro horší PFS (HR 1,855;  $p < 0,008$ ) [43]. Ke stejným závěrům recentně došli Jing et al při analýze efektu durvalumabu podávaného po konkomitantní chemoradioterapii pro karcinom plic. Při multivariantsní analýze byla přítomnost závažné (grade 4) RIL nezávislým prediktorem horšího přežití (HR 1,81;  $p < 0,01$ ) [44]. Dále autoři zjistili, že pokud měli nemocní RIL, nezlepšoval durvalumab přežití proti nemocným se samotnou konkomitantní chemoradioterapií, zatímco bez její přítomnosti přežití statisticky významně prodloužoval (medián přežití nebyl pro skupinu s dur-

valumabem dosažen, zatímco pro skupinu bez durvalumabu byl 30,8 měsíce).

### Diskuze

Z dostupných dat se RIL jeví jako významný prognostický faktor pro OS i PFS u řady poměrně odlišných nádorových onemocnění (např. gliomů, plicních tumorů nebo melanomu). Zároveň je prediktivním faktorem pro účinnost následné imunoterapeutické léčby. Lymfocyty jsou významně citlivé i na nízké dávky záření a vznik RIL je daný řadou faktorů souvisejících s dávkovou distribucí záření v těle pacientů. Za nejdůležitější z nich je považována celková integrální dávka (objem tkáně ozářené dávkami, které jsou schopné redukovat počet lymfocytů), která je významně ovlivněna technikou ozáření. Zdá se, že k dalším důležitým faktorům patří frakcionační režim a doba trvání jednotlivých frakcí (ve smyslu „beam on“ času). Významnou úlohu má zřejmě též lokalizace cílových objemů a ozáření některých tkání, které se dosud nebraly jako významné z hlediska optimalizace radioterapie.

### Nové kritické orgány pro radioterapii

V souvislosti s výše uvedeným se vynořuje nový koncept kritických orgánů (organs at risk – OAR) pro radioterapii. Hlavním z těchto nových OAR je cirkulující krev, resp. cirkulující imunitní buňky. Cílem optimalizace dávek na tento orgán je minimalizace zátěže cirkulující krve zářením. Zde do hry vstupuje další dosud nepřítomný faktor u OAR v radioterapii, kterým je perfuze dané ozařované oblasti. K dalším novým OAR patří slezina jako orgán s vysokým výskytem lymfocytů, příp. se uvažuje o lymfatických uzlinách a aktivní kostní dřeni.

Je snaha kombinovat orgány či oblasti s vysokým výskytem lymfocytů do sdruženého OAR. Jedním navrženým modelem pro hodnocení dávky radiace aplikované na relevantní buňky imunitního systému je tzv. estimated dose of radiation to immune cells (EDRIC) [45]. V tomto modelu použitým pro sekundární analýzu studie RTOG 0617 (karcinom plic) se odhaduje dávka na cirkulující imunitní buňky z parametrů střední dávky na plíce a srdce, srdečního výdeje

a jejich objemu krve. EDRIC byla nezávisle asociována s přežíváním nemocných ve studii RTOG 0617.

### Kdy je RIL klinicky významná?

Z dostupné literatury se zdá, že vznik RIL hraje hlavní roli v léčbě onemocnění, kde je indikována definitivní (chemo- nebo immuno-) radioterapie a ta není schopna eliminovat všechny nádorové buňky. Příklady takových nádorových onemocnění jsou nádory plic, jícnu, glioblastom a nádory pankreatu. U většiny těchto onemocnění dávka záření aplikovaná v současnosti vede obvykle k dočasné regresi onemocnění. U většiny z těchto onemocnění je v léčebných schématech nově zařazována imunoterapie. To z nich činí diagnózy, u kterých bychom se měli RIL intenzivně zabývat a snažit se jí předcházet.

U těch nádorových onemocnění, kde jsme schopni v současnosti dodat dávku záření dostatečnou pro eliminaci všech nádorových buněk, nebude zřejmě vliv RIL zásadní. Proto se v publikovaných studiích nevyskytují data např. o negativním vlivu RIL na léčebné výsledky lokalizovaného karcinomu prostaty. Je-li nádor zcela eliminován, je úloha aktivovaného imunitního systému zřejmě malá. Stejně tak nebude kritický význam RIL v adjuvantní radioterapii – např. u karcinomu prsu se sice vznik RIL odráží na nižším PFS, ale bez vlivu na OS [46]. V adjuvantních indikacích je pravděpodobnost aktivace lymfocytů ozářenými nádorovými buňkami malá nebo minimální.

### Jak ovlivnit riziko vzniku RIL

Pro redukci rizika vzniku RIL lze použít několik strategií. První z nich je redukce celkové integrální dávky záření, a to bez redukce ložiskové dávky aplikované do nádorového ložiska, která je nežádoucí z hlediska lokální kontroly nádorového onemocnění. Veličiny, se kterými tedy můžeme pracovat, jsou frakcionace, rychlost dodání dávky, velikost cílového objemu a dávková distribuce daná typem záření.

Normofrakcionovaná radioterapie v řadě případů vede k rozložení dodané celkové dávky do dlouhého časového období. To zvyšuje šanci na ozáření

všech buněk cirkulující krve vč. lymfocytů. Zkracování celkové doby radioterapie toto riziko snižuje a použití akceleračních režimů se jeví jako jedno z možných řešení.

Další možností je redukce velikosti cílového objemu. U řady diagnóz nadále pracujeme s konceptem ozařování elektivních lymfatických oblastí. Je otázkou, zda nezvažovat stejný koncept, který se prosadil u nemalobuněčného karcinomu plic, tedy redukovat cílové objemy na PET pozitivní oblasti (zejména pokud bude léčba kombinovaná s imunoterapií).

Oba tyto přístupy jsou v oboru známé a běžně používané ve formě hypofrakcionované radioterapie. Stereotaktická radioterapie je účinnější v navození imunitní reakce vůči nádoru a častěji se u ní vyskytuje abskopální efekt [47,48]. Za příčinu se považovala odlišná exprese antigenů po vysokých dávkách záření na frakci. Nyní se zdá, že jednou z příčin může být i RIL, která je po stereotaktické radioterapii méně častá. RIL je tedy dalším důvodem, proč akcelerační použití stereotaktické radioterapie u diagnóz, u kterých to zatím zcela opomíjíme.

Zatím zcela nevyřešenou, ale diskutovanou otázkou je rychlost dodání dávky. Rozptyl doby dodání jedné frakce je v současnosti značný – od desítek sekund pro částicové urychlovače až po desítky minut pro stereotaktické fotonové přístroje. Pokud vycházíme z předpokladu, že cirkulující lymfocyty jsou citlivé na velmi nízké dávky záření, pak je evidentní, že z hlediska indukce RIL je žádoucí co nejkratší doba dodání dávky. Pro ozařování CyberKnifem již existuje práce korelující vznik RIL v závislosti na ozařovacím času [49]. Dobu dodání dávky můžeme v současné fotonové radioterapii ovlivnit např. použitím tzv. flattening filter free (FFF) techniky, která může zkrátit ozařovací čas díky vyšším dávkovým příkonům, které jsou s FFF svazky spojeny. Dalším postupem může být zjednodušení ozařovacích technik. Postupy využívající mnoha polí, resp. kyvů s cílem dokonale vyladit homogenní ozařování cílových objemů a chránit maximálně kritické orgány mohou být ve svém výsledku kontraproduktivní kvůli zvýšení zátěže celého těla v oblasti

nízkých dávek (tedy dávek dostačujících k usmrcení významného podílu lymfocytární populace). Tato skutečnost platí ještě více pro použití non-koplanárních technik, které sice ještě zlepšují konformitu ozařování cílového objemu, ale za cenu zvýšení objemu tkáně zatížené nízkými dávkami. Stále se však jedná o celkové dávky patrně dostatečné pro eliminaci cirkulujících lymfocytů.

Použití částicové radioterapie je v současnosti nejsnazším přístupem ke snížení rizika RIL. Snížení integrální dávky je pro částicovou radioterapii jasně doložené. Další výhodou je rychlost dodání dávky, která se v případě přístrojů využívajících skenování tužkovým svazkem (což jsou v podstatě všechny přístroje spuštěné po roce 2010) pohybuje v řádu desítek sekund. Je však možné, že při použití normofrakcionované radioterapie na velké cílové objemy, zejména ve více exponovaných oblastech těla, jako je např. epigastrium, bude možný přínos protonů v redukci rizika RIL redukován.

Kombinací všech výše uvedených úvah o technice maximálně redukcí riziko vzniku RIL je částicová FLASH radioterapie. Tato technika je zatím vysoce experimentální a spočívá v dodání vysokých dávek (v řádu 10–20 Gy) za velmi krátké časové úseky (ms). Je aplikována v režimech stereotaktické radioterapie, tedy v 1–5 frakcích. Z pokusů na zvířecích modelech se zdá, že se jedná o vysoce účinnou metodu s minimem nežádoucích účinků. Splňuje vše z výše uvedených úvah – redukce integrální dávky, minimalizace expozičního času, redukce velikosti cílových objemů, minimalizace celkové doby radioterapie. I při frakcionované FLASH radioterapii se celková doba radioterapie při aplikaci dávek v řádu desítek Gy pohybuje v řádu setin sekundy!

Dalším přístupem je optimalizace na nové OAR, jejichž ozařování koreluje s mírou lymfopenie. Jsou to orgány, ve kterých je vysoké zastoupení lymfocytů, a patří sem cirkulující krev, slezina, možná oblasti lymfatických uzlin a kostní dřeně. Vzhledem k tomu, že RIL se objevuje i po radioterapii pro karcinom prsu či mozkové nádory, kde je ozařeno malé množství kostní dřeně i lymfatické tkáně, zdá se, že zásadní význam

má právě periferní krev. Objevují se také myšlenky kombinovat dávky na vícero orgánů či oblastí splňujících výše uvedenou podmínku. Toto naplňuje např. tzv. estimated dose of radiation to immune cells (EDRIC) nebo tzv. effective dose to the circulating immune cells (EDIC). Tento model již byl validován pro karcinom plic a jícnu a vyšší dávka na cirkulující buňky imunitního systému byla vždy spojena s horší prognózou nemocných [45,50,51].

### Závěr

Lymfocyty jsou mimořádně radiosenzitivní buněčnou populací. Lymfopenie indukovaná radiací je významným faktorem ovlivňujícím prognózu nemocných s různými maligními nádory. Tato problematika je v klinické praxi zatím spíše opomíjena. Dostatečný počet lymfocytů je klíčový pro alespoň částečnou obnovu imunitní reakce proti nádoru a tento fakt nabývá na významu s rostoucím používáním ICI. Vznik RIL je v úzké korelaci s dozimetrickými faktory, kterým není v současné době při plánování radioterapie věnována dostatečná pozornost. Hlavním faktorem při rozvoji RIL je integrální dávka záření. Existuje celá řada strategií zmírňujících riziko vzniku lymfopenie, které by se měly zvážit, a to zejména u těch nemocných, pro které je plánována nějaká forma imunoterapie.

### Literatura

1. Syn NL, Teng MWL, Mok TSK et al. De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting. *Lancet Oncol* 2017; 18(12): e731–e741. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30607-1.
2. Piccirillo CA. Regulatory T cells in health and disease. *Cytokine* 2008; 43(3): 395–401. doi: 10.1016/j.cyt.2008.07.469.
3. Burnette L, Fu YX, Weichselbaum RR. The confluence of radiotherapy and immunotherapy. *Front Oncol* 2012; 2: 143. doi: 10.3389/fonc.2012.00143.
4. Reits EA, Hodge JW, Herberts CA et al. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy. *J Exp Med* 2006; 203(5): 1259–1271. doi: 10.1084/jem.20052494.
5. Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesnière A et al. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Nat Med* 2007; 13(9): 1050–1059. doi: 10.1038/nm1622.
6. Barcellos-Hoff MH, Derynck R, Tsang ML et al. Transforming growth factor-beta activation in irradiated murine mammary gland. *J Clin Invest* 1994; 93(2): 892–899. doi: 10.1172/JCI117045.
7. Schreck R. Qualitative and quantitative reactions of lymphocytes to x rays. *Ann N Y Acad Sci* 1961; 95: 839–848. doi: 10.1111/j.1749-6632.1961.tb50080.x.

8. Nakamura N, Kusunoki Y, Akiyama M. Radiosensitivity of CD4 or CD8 positive human T-lymphocytes by an in vitro colony formation assay. *Radiat Res* 1990; 123(2): 224–227.
9. Hall EJ, Giaccia AJ. *Radiobiology for radiologist*. Lippincott Williams & Wilkins 2015.
10. Hoskin P, Popova B, Schofield O et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for follicular and marginal zone lymphoma (FoRT): long-term follow-up of a multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(3): 332–340. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30686-0.
11. Formenti SC, Demaria S. Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(4): 256–265. doi: 10.1093/jnci/djs629.
12. Mole RH. Whole body irradiation; radiobiology or medicine? *Br J Radiol* 1953; 26(305): 234–241. doi: 10.1259/0007-1285-26-305-234.
13. Demaria S, Bhardwaj N, McBride WH et al. Combining radiotherapy and immunotherapy: a revived partnership. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(3): 655–666. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.06.032.
14. Park SS, Dong H, Liu X et al. PD-1 restrains radiotherapy-induced abscopal effect. *Cancer Immunol Res* 2015; 3(6): 610–619. doi: 10.1158/2326-6066.CCR-14-0138.
15. Vanpouille-Box C, Diamond JM, Pilonis KA et al. TGFβ is a master regulator of radiation therapy-induced antitumor immunity. *Cancer Res* 2015; 75(11): 2232–2242. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3511.
16. Roger A, Finet A, Boru B et al. Efficacy of combined hypo-fractionated radiotherapy and anti-PD-1 monotherapy in difficult-to-treat advanced melanoma patients. *Oncoimmunology* 2018; 7(7): e1442166. doi: 10.1080/2162402X.2018.1442166.
17. Formenti SC, Lee P, Adams S et al. Focal irradiation and systemic TGFβ blockade in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2018; 24(11): 2493–2504. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3322.
18. Rodriguez-Ruiz ME, Perez-Gracia JL, Rodriguez I et al. Combined immunotherapy encompassing intratumoral poly-I:CLC, dendritic-cell vaccination and radiotherapy in advanced cancer patients. *Ann Oncol* 2018; 29(5): 1312–1319. doi: 10.1093/annonc/mdy089.
19. Chen D, Verma V, Patel RR et al. Absolute lymphocyte count predicts abscopal responses and outcomes in patients receiving combined immunotherapy and radiation therapy: analysis of 3 phase 1/2 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; 108(1): 196–203. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.01.032.
20. Morisada M, Moore EC, Hodge R et al. Dose-dependent enhancement of T-lymphocyte priming and CTL lysis following ionizing radiation in an engineered model of oral cancer. *Oral Oncol* 2017; 71: 87–94. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.06.005.
21. Venkatesulu BP, Mallick S, Lin SH et al. A systematic review of the influence of radiation-induced lymphopenia on survival outcomes in solid tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 123: 42–51. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.01.003.
22. Talebian Yazdi M, Schinkelshoek MS, Loof NM et al. Standard radiotherapy but not chemotherapy impairs systemic immunity in non-small cell lung cancer. *Oncoimmunology* 2016; 5(12): e1255393. doi: 10.1080/2162402X.2016.1255393.
23. Lambin P, Lieverse RIV, Eckert F et al. Lymphocyte-sparing radiotherapy: the rationale for protecting lymphocyte-rich organs when combining radiotherapy with immunotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2020; 30(2): 187–193. doi: 10.1016/j.semradi.2019.12.003.
24. Cai S, Fan Y, Guo Q et al. Impact of radiation dose to circulating immune cells on tumor control and survival in esophageal cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 2021 [ahead of print]. doi: 10.1089/cbr.2021.0250.
25. Wild AT, Yovino S, Smith JA et al. Degree of chemoradiation-associated lymphopenia is related to radiation field size in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Annu Meeting Am Radium Soc* 2012.
26. Yang L, Xu Z, Ma L et al. Early onset of severe lymphopenia during definitive radiotherapy correlates with mean body dose and predicts poor survival in cervical cancer. *Cancer Biomark* 2022; 34(1): 149–159. doi: 10.3233/CBM-210292.
27. Wang Q, Qiu Q, Zhang Z et al. Bone marrow dosimetric analysis of lymphopenia in patients with esophageal squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy. *Cancer Med* 2021; 10(17): 5847–5858. doi: 10.1002/cam4.4131.
28. Arcadipane F, Silvetto P, Olivero F et al. Bone marrow-sparing IMRT in anal cancer patients undergoing concurrent chemo-radiation: results of the first phase of a prospective phase II trial. *Cancers (Basel)* 2020; 12(11): 3306. doi: 10.3390/cancers12113306.
29. Yu H, Chen F, Lam KO et al. Potential determinants for radiation-induced lymphopenia in patients with breast cancer using interpretable machine learning approach. *Front Immunol* 2022; 13: 768811. doi: 10.3389/fimmu.2022.768811.
30. Yovino S, Kleinberg L, Grossman SA et al. The etiology of treatment-related lymphopenia in patients with malignant gliomas: modeling radiation dose to circulating lymphocytes explains clinical observations and suggests methods of modifying the impact of radiation on immune cells. *Cancer Invest* 2013; 31(2): 140–144. doi: 10.3109/07357907.2012.762780.
31. Zhao Q, Li T, Du S et al. Shortened radiation time promotes recovery from radiation-induced lymphopenia in early-stage non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy. *Technol Cancer Res Treat* 2022; 21: 1533033822112287. doi: 10.1177/1533033822112287.
32. Crocenzi T, Cottam B, Newell P et al. A hypofractionated radiation regimen avoids the lymphopenia associated with neoadjuvant chemoradiation therapy of borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *J Immunother Cancer* 2016; 4: 45. doi: 10.1186/s40425-016-0149-6.
33. Chen D, Patel RR, Verma V et al. Interaction between lymphopenia, radiotherapy technique, dosimetry, and survival outcomes in lung cancer patients receiving combined immunotherapy and radiotherapy. *Radiother Oncol* 2020; 150: 114–120. doi: 10.1016/j.radonc.2020.05.051.
34. Blum KS, Pabst R. Lymphocyte numbers and subsets in the human blood. Do they mirror the situation in all organs? *Immunol Lett* 2007; 108(1): 45–51. doi: 10.1016/j.imlet.2006.10.009.
35. Chadha AS, Liu G, Chen H-C et al. Does unintentional splenic radiation predict outcomes after pancreatic cancer radiation therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 97(2): 323–332. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.10.046.
36. Damen PJJ, Kroese TE, van Hillegersberg R et al. The influence of severe radiation-induced lymphopenia on overall survival in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021; 111(4): 936–948. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.07.1695.
37. Dai D, Tian Q, Shui Y et al. The impact of radiation induced lymphopenia in the prognosis of head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2022; 168: 28–36. doi: 10.1016/j.radonc.2022.01.003.
38. Upadhyay R, Venkatesulu BP, Giridhar P et al. Risk and impact of radiation related lymphopenia in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2021; 157: 225–233. doi: 10.1016/j.radonc.2021.01.034.
39. Zhang Y, Chen S, Chen H et al. Prognostic value and risk factors of treatment-related lymphopenia in malignant glioma patients treated with chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2022; 12: 726561. doi: 10.3389/fneur.2021.726561.
40. Park JC, Durbeck J, Clark JR. Predictive value of peripheral lymphocyte counts for immune checkpoint inhibitor efficacy in advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Mol Clin Oncol* 2020; 13(6): 87. doi: 10.3892/mco.2020.2157.
41. Tanizaki J, Haratani K, Hayashi H et al. Peripheral blood biomarkers associated with clinical outcome in non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab. *J Thorac Oncol* 2018; 13(1): 97–105. doi: 10.1016/j.jtho.2017.10.030.
42. Diehl A, Yarchoan M, Hopkins A et al. Relationships between lymphocyte counts and treatment-related toxicities and clinical responses in patients with solid tumors treated with PD-1 checkpoint inhibitors. *Oncotarget* 2017; 8(69): 114268–114280. doi: 10.18632/oncotarget.23217.
43. Yin T, Wang P, Yu J et al. Treatment-related lymphopenia impairs the treatment response of anti-PD-1 therapy in esophageal squamous cell carcinoma. *Int Immunopharmacol* 2022; 106: 108623. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108623.
44. Jing W, Xu T, Wu L et al. Severe radiation-induced lymphopenia attenuates the benefit of durvalumab after concurrent chemoradiotherapy for NSCLC. *JTO Clin Res Rep* 2022; 3(9): 100391. doi: 10.1016/j.jtocrr.2022.100391.
45. Ladbury CJ, Rusthoven CG, Camidge DR et al. Impact of radiation dose to the host immune system on tumor control and survival for stage III non-small cell lung cancer treated with definitive radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 105(2): 346–355. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.05.064.
46. Sun GY, Wang SL, Song YW et al. Radiation-induced lymphopenia predicts poorer prognosis in patients with breast cancer: a post hoc analysis of a randomized controlled trial of postmastectomy hypofractionated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; 108(1): 277–285. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.02.633.
47. Filatenkov A, Baker J, Mueller AM et al. Ablative tumor radiation can change the tumor immune cell microenvironment to induce durable complete remissions. *Clin Cancer Res* 2015; 21(16): 3727–3739. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2824.
48. Verbrugge I, Hagekyriakou J, Sharp LL et al. Radiotherapy increases the permissiveness of established mammary tumors to rejection by immunomodulatory antibodies. *Cancer Res* 2012; 72(13): 3163–3174. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-0210.
49. Zhao Q, Li T, Du S et al. Shortened radiation time promotes recovery from radiation-induced lymphopenia in early-stage non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy. *Technol Cancer Res Treat* 2022; 21: 1533033822112287. doi: 10.1177/1533033822112287.
50. So TH, Chan SK, Chan WL et al. Lymphopenia and radiation dose to circulating lymphocyte with neoadjuvant chemoradiation in esophageal squamous cell carcinoma. *Adv Radiat Oncol* 2020; 5(5): 880–888. doi: 10.1016/j.adro.2020.03.021.
51. Xu C, Jin J-Y, Zhang M et al. The impact of the effective dose to immune cells on lymphopenia and survival of esophageal cancer after chemoradiotherapy. *Radiother Oncol* 2020; 146: 180–186. doi: 10.1016/j.radonc.2020.02.015.

# Onkolytické viry a léčení nádorového bujení

## Oncolytic viruses and cancer treatment

Španielová H.<sup>1,2</sup>, Brdička R.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Praha

<sup>2</sup> Katedra genetiky a mikrobiologie, Přírodovědecká fakulta, UK, Praha

<sup>3</sup> Biogen Praha, s.r.o.

### Souhrn

**Východiska:** Ve srovnání s normálními tkáněmi je jednou ze základních odlišností nádorového bujení vznik mikroprostředí se sníženou nebo zcela vymizelou imunogenicitou. Jedním z hlavních úkolů onkolytických virů je vytvoření situace, která v tomto prostředí povede k obnovení imunitních procesů a ke ztrátě životnosti nádorových buněk. Onkolytické viry jsou v tomto smyslu neustále vylepšovány, a lze je tedy jednoznačně považovat za možnou adjuvantní imunomodulační protinádorovou terapii. Nezbytným předpokladem pro úspěch této protinádorové léčby je specifita onkolytických virů, které se replikují jen v buňkách nádoru, ale nepůsobí na normální buňky. Práce nejen představuje strategie, jakými se onkolytické viry optimalizují pro získání nádorové specifity a zvýšení účinnosti, ale také rekapituluje nejzajímavější poznatky vyplývající z proběhlých preklinických a klinických testů. **Cíl:** Předkládaný přehled podává informace o současném stavu vývoje a použití onkolytických virů jako součásti biologického léčení nádorů.

### Klíčová slova

onkolytická viroterapie – imunoterapie – nádorové mikroprostředí – cílená molekulární terapie – nádory

### Summary

**Background:** The fundamental difference between tumor and normal tissue growth is the emergence of the microenvironment with diminished or extinguished immunogenicity. One of the main functions of oncolytic viruses is the formation of such a microenvironment, which leads to a revival of immunological processes and loss of viability of cancer cells. Oncolytic viruses are being continuously improved and should be considered as a possible adjuvant immunomodulatory cancer treatment. A key requirement for the success of this cancer therapy is the specificity of the oncolytic viruses, which replicate only in tumor cells but do not affect normal cells. In this review, optimization strategies to achieve cancer specificity with increased efficacy are discussed and the most interesting results from preclinical and clinical trials are presented.

**Purpose:** This review provides information on the current status of the development and use of oncolytic viruses as part of the biological treatment of cancer.

### Key words

oncolytic virotherapy – immunotherapy – tumor microenvironment – molecular targeted therapy – neoplasms

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

The authors declare that 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.



RNDr. Hana Španielová, Ph.D.

ÚOCHAB AV ČR

Flemingovo náměstí 542/2

160 00 Praha 6

e-mail:

hana.spanielova@uochb.cas.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 3. 2022

Přijato/Accepted: 14. 8. 2022

doi: 10.48095/ccko202312

## Úvod

Léčba rakoviny zaznamenává nezabýdnatelný pokrok, který se promítá do života pacientů i důležitých statistických ukazatelů. Desetiletá míra přežití činí např. ve Velké Británii nyní 50 % a za posledních 40 let se zdvojnásobila [1]. Příznivé trendy lze pozorovat i v ČR [2]. Za tímto úspěchem stojí mnoho faktorů, jako je lepší pochopení mechanismů karcinogeneze a diversity nádorů, včasná diagnostika a zkušenostmi precizovaná léčba, která se nově orientuje i na selektivní cílení na nádorové buňky. S tím znovu ožívá zájem o cílenou terapii nádorů založenou na použití tzv. onkolytických virů (OV) – viroterapii.

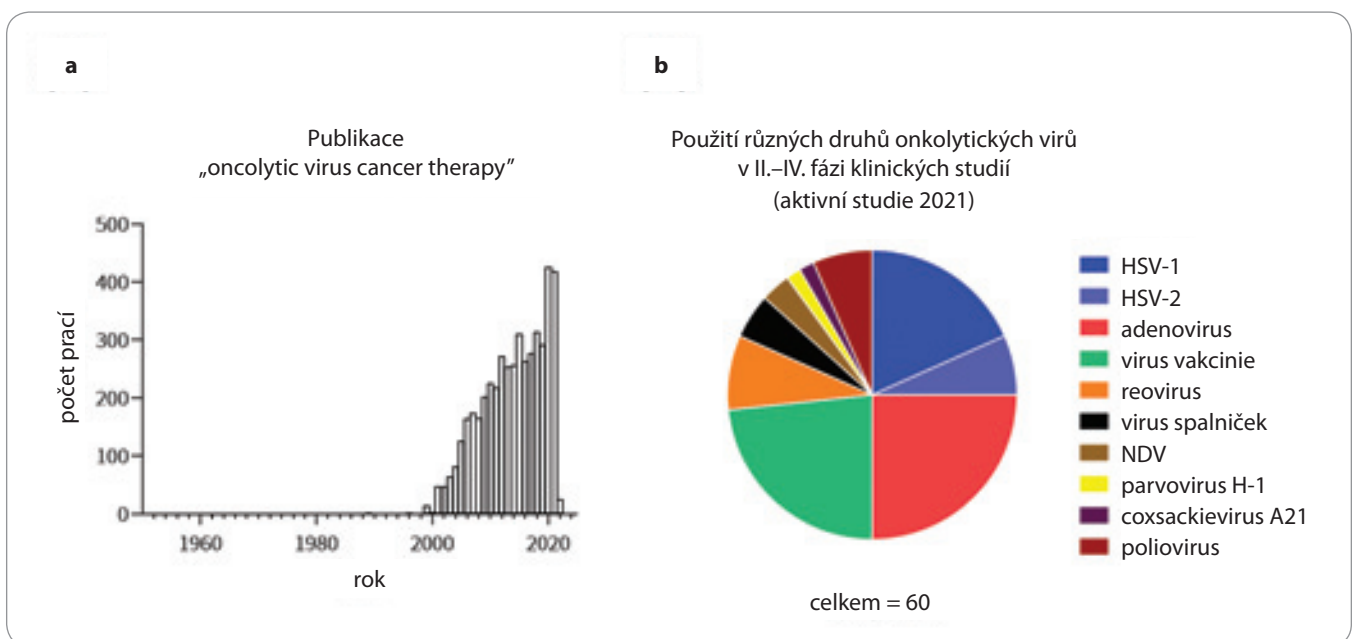
Aniž bychom chtěli extenzivně opakovat to, co již bylo v naší literatuře o použití OV napsáno [3], rozhodli jsme se tuto oblast se stále narůstajícím potenciálem znovu zrekapitulovat. Během již více než 10 let se nahromadilo mnoho úspěšných pozorování [4]. Byť počet publikovaných prací na téma užití OV v posledních letech velice rychle stoupá (graf 1a) [4], zdá se, že v našem domácím výzkumu tato oblast nevyvolala žádný zvláštní zájem. Výjimkou je plánovaná, ale pro nedostatek vhodných pacientů nedokončená klinická studie společnosti

SOTIO a.s. (NCT03514836), která využívala OV ONCOS-102 [5] vyráběný firmou Targovax ASA (Luděk Sojka, SOTIO a.s., osobní sdělení, 21. 9. 2021).

Viroterapii nádorů má za sebou dlouhou historii, která vedla od náhodných pozorování, že virová infekce nebo vakcinace oslabenými viry může zlepšovat stav onkologických pacientů, přes léčbu pomocí různorodých virů nebo buněčných lyzátů infikovaných buněk po dnešní velmi sofistikované přístupy [3]. Navzdory tomu není dodnes zcela jasné, jaké všechny konkrétní mechanismy se při úspěšném využití tohoto přístupu mohou uplatňovat. Označení „onkolytický virus“ jednoznačně evokuje (správnou) představu, že tento virus selektivně napadá nádorovou buňku, ve které se množí, a v důsledku toho dochází k její lýze. To však není vše. V souvislosti s některými OV je zmiňována i možnost, že dokáží destruovat nádorovou vaskulaturu a působí také jako antiangiogenní agens [6]. Hlavně je však stále zřejmější, že za úspěchem OV stojí jejich schopnost navozovat tzv. imunologickou smrt nádorových buněk a v mnoha případech i efektivní protinádorovou imunitu mnoha různými způsoby, které lze ještě posilovat pomocí cílených modifi-

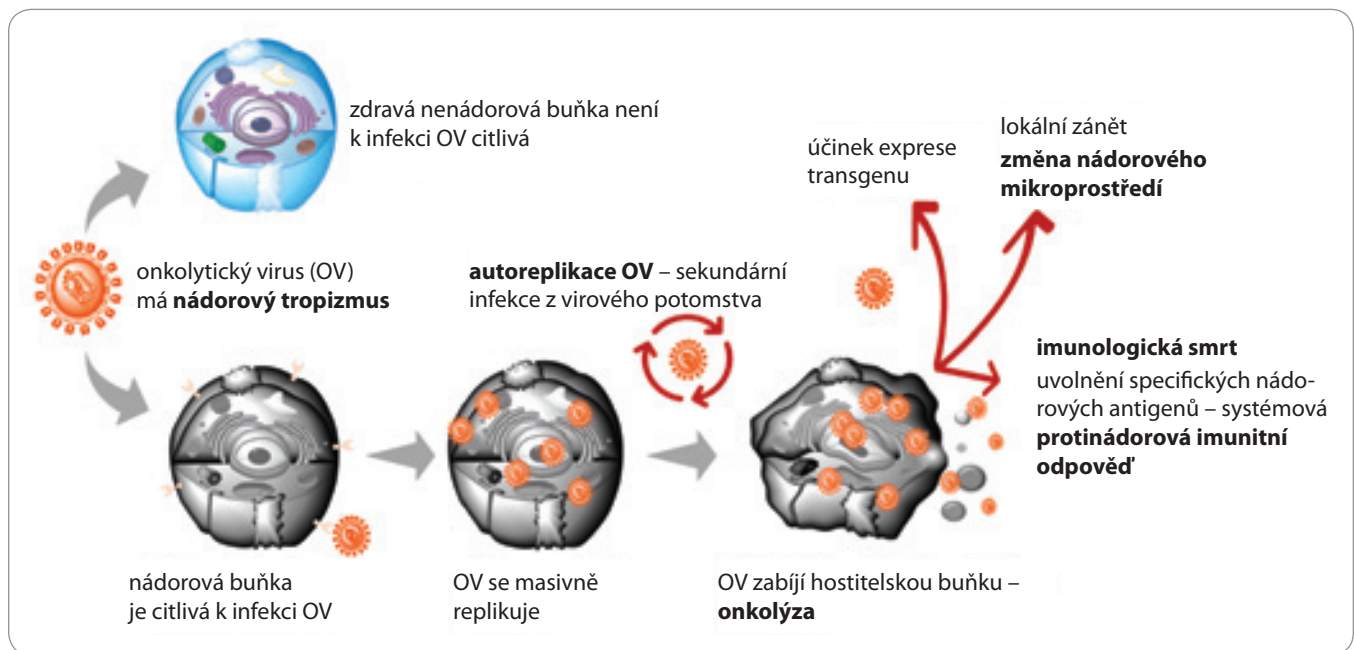
kací. Použití OV v léčbě nádorů je tedy v dnešní době přednostně vnímáno jako forma protinádorové imunoterapie [7] s tou výhodou, že použité agens se dokáže v nádorech amplifikovat a samovolně šířit. Na rozdíl od protinádorových vakcín nemusí nést definovaný antigen, protože nádorově specifické antigeny (tumor specific antigens – TSA) jsou uvolňovány při rozpadu buněk indukovaném virem. Pro léčbu OV se tedy často používá termín viroimunoterapie. To je případ i prvního OV schváleného od roku 2015 pro klinické použití v euroatlantickém prostoru. Jedná se o přípravek talimogene laherparepvec (T-VEC) prodáváný pod obchodním názvem Imlygic™. Imlygic™ je geneticky upravený virus herpes simplex 1 (HSV-1), který produkuje imunostimulant, růstový faktor pro granulocyty-makrofágy (granulocyte-macrophage colony stimulating factor – GM-CSF), a aplikuje se přímo do nádorů při léčbě rekurentního melanomu.

Není bez zajímavosti, že recentní experimentální studie zaznamenaly přínos OV i v případě, kdy byly OV použity jako pouhé adjuvans protinádorové (např. peptidové) vakcíny a jejich efekt nebyl závislý na množení viru v nádoro-



**Graf 1. Publikace věnované onkolytickým virům při terapii nádorů dle databáze PubMed (a) a zastoupení jednotlivých onkolytických virů aktuálně registrovaných klinických studiích II-IV. fáze dle serveru ClinicalTrials.gov (b). Nejsou započítány studie, které pro-  
věřují účinnost protinádorových vakcín odvozených od viru vakcinie (PANVAC-V/F a PROSTVAC-V/F).**

HSV1,2 – herpes simplex virus 1,2, NDV – Newcastle disease virus



Obr. 1. Princip účinku onkolytických virů.

vých buňkách [8,9]. Právě schopnost OV vnášet do nádoru další signály nebezpečí (danger signals) a měnit imunologicky restriktivní „chladné“ nádorové mikroprostředí na imunologicky „horké“ prozánětlivé místo – senzitivní k aditivní kombinované (imuno)terapii – se stává nejčastějším předmětem probíhajících klinických studií s velmi povzbudivými výsledky. Ani vývoj nových OV s precizně navrženými úpravami pro zvýšení jejich účinnosti se nezastavil a přináší velmi zajímavé výsledky.

Tato přehledová práce shrnuje obě oblasti: otázkami vývoje a výběru OV se zabývá první část práce, zatímco druhá část je věnována převážně klinickému použití OV u konkrétních nádorů.

### Vývoj OV a výběr OV pro klinické využití

Výzkum OV probíhá již téměř 100 let. Od metody pokus-omyl s viry, které přirozeně napadají a zabíjejí nádorové buňky, se vývoj OV změnil v sofistikovaný proces racionálního designu a inženýringu vybraných virů na několika úrovních.

### Strategie vývoje OV

Vývoj OV je určován současnou definicí ideálního OV. Ideální OV by neměl u pacienta způsobovat **žádné onemocnění**, při infekci by měl **upřednostňovat** ná-

dorové buňky před buňkami normálními, účinná infekce nádoru by neměla být omezována **antivirovou** odpovědí (např. preexistujícími protilátkami) a zároveň by měl virus indukovat **imunogenní formu smrti** u všech rakovinných buněk, což by mělo vést k navození silné, **systémové a trvalé protinádorové imunity** (obr. 1).

Z definice je patrné, že se vývoj OV zaměřuje na dvě hlavní oblasti: bezpečnost a účinnost.

### Bezpečnost použití OV

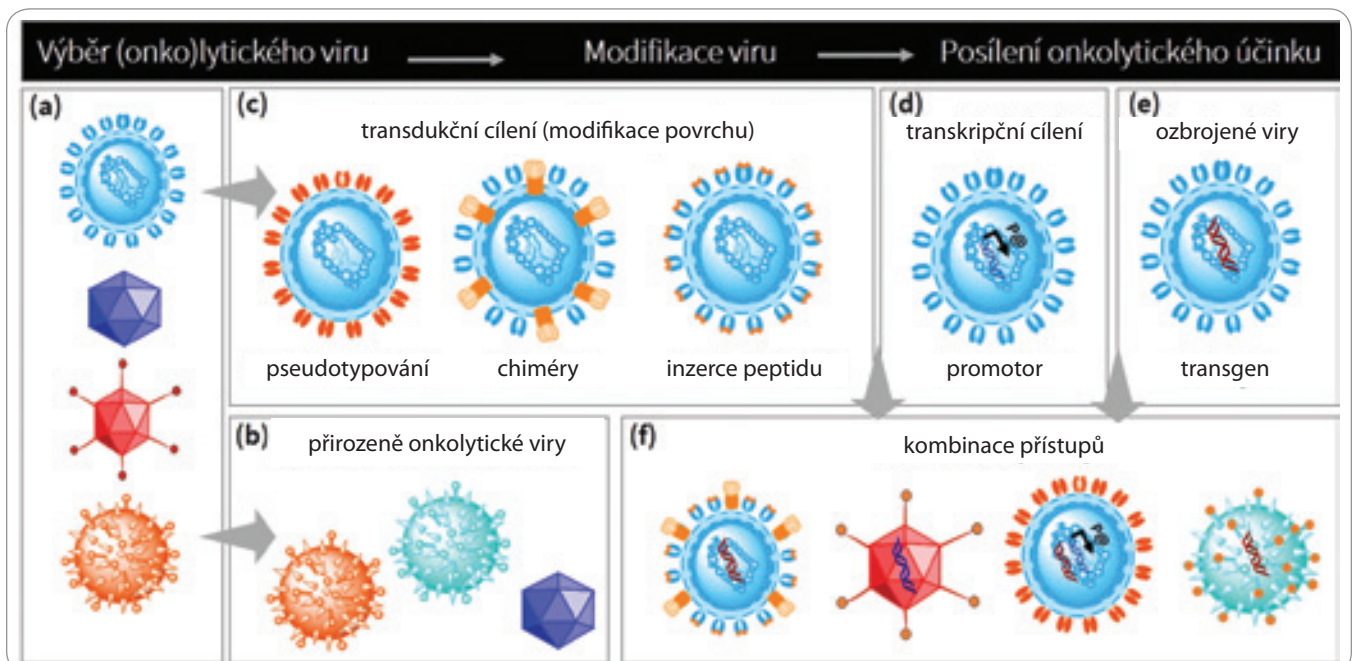
Onkolytické viry se od standardních léčiv významně liší tím, že se jedná o živé viry, které se při klinickém podání množí, což může vést k proměnlivým účinným dávkám, a proto je velmi obtížné jednoznačně stanovit dávky tak, aby byly bezpečné a zároveň účinné [10]. Historicky samozřejmě výběrem neprošly onkolytické viry, které se v protinádorové léčbě zdály být účinné, ale sekundárně vyvolávaly infekce nebo s infekcí OV spojené komplikace [3]. Pro další vývoj jsou vybírány lidské viry, které mají zanedbatelný patogenní potenciál pro člověka (např. orthoreoviry), nebo jde o veterinární patogeny (virus newcastleské choroby kuřat – NDV, virus vezikulární stomatitidy – VSV). Patogenita původního viru ale nemusí být nepřekonatelnou překážkou.

Pokud jsou známy mechanismy, jakými virus nemoc vyvolává, lze metodami genového inženýrství nežádoucí charakteristiky viru odstranit. To je případ mnoha OV používaných dnes v klinických studiích. Obecně však bohužel platí, že čím více se manipulacemi zvyšuje bezpečnost virových vektorů, tím více se snižuje jejich účinnost. Významná rizika ale může přinášet i proměnlivost viru při replikaci v těle pacienta a kvůli těmto komplikacím není divu, že i přes velké množství rozmanitých OV vstupujících do preklinického hodnocení a I. fáze klinického hodnocení je v současné době v II–IV. fázi klinických studií registrován jen relativně úzký okruh virů (graf 1b).

### Zlepšování účinnosti OV

Při vývoji OV je snaha využít replikačně kompetentních virů a u nich podpořit: 1) selektivní vstup viru do nádorových buněk (**transdukční cílení OV**); 2) selektivní aktivaci replikace viru pouze v nádorových buňkách (**transkripční cílení OV**); 3) onkolytický a imunoterapeutický potenciál doplněním transgenů (**vyzbrojení OV**); 4) akumulaci OV v nádorech i při systémovém podání.

Schopnost OV množit se přednostně v nádorových buňkách může být dána kombinací rozdílných mechanismů, které se uplatňují i při běžné virové in-



**Obr. 2. Strategie vývoje onkolytických virů.** Z portfolia dostupných virů (a) lze vybrat přirozeně onkolytické viry (b), které mohou být použity bez dalších modifikací nebo být upraveny tak, aby rozeznávaly receptory na nádorových buňkách (c). Povrch viru pro tzv. transdukční cílení na nádorové buňky může být modifikován pseudotypováním, míšením za vzniku chimérických virů nebo vkládáním (inzerací) vazebných ligandů (peptidů) nebo protilátek do povrchových proteinů viru (c). Genomy onkolytických virů lze modifikovat vložením nádorově-specifického promotoru (označení P@), který dovoluje replikaci viru pouze v nádorových buňkách (d). Onkolytický potenciál je možno zvyšovat vkládáním transgenů, což bývají typicky imunomodulační molekuly nebo tzv. sebevražedné geny a takto vznikají ozbrojené viry (e). Všechny uvedené přístupy lze libovolně kombinovat, vč. míšení nepříbuzných virů (f).

fekci a jsou známy pod pojmem **virový tropismus**. Schopnost napadat hostitelskou buňku, množit se a produkovat virové potomstvo bývá u virů často omezena na určitý druh buněk, tkání nebo organismů (hovoříme pak o buněčném, tkáňovém nebo hostitelském tropismu viru). Virový tropismus je určován: 1) rozeznáváním určitých buněčných receptorů, které zprostředkovávají vstup viru do buňky; 2) přítomností kompatibilních hostitelských faktorů nutných pro realizaci replikace/transkripce virové nukleové kyseliny (např. transkripční faktory); 3) nastavením antivirové signalizace v buňce (může být odlišné v různých buňkách a tkáních).

Některé viry zcela přirozeně využívají pro infekci receptory, které jsou nadměrně exprimovány na nádorových buňkách. U takových virů předpokládáme, že je jejich selektivní množení v nádorech dáno hlavně specifitou receptorovou. Příkladem může být virus spalniček, který využívá pro vstup do buněk receptor CD46. Tato molekula je nadměrně exprimována nádorovými

buňkami, u mnohočetného myelomu až 14× více než u normálních buněk, a klinická i experimentální data potvrzují jednoznačnou souvislost mezi zvýšenou expresí CD46 a maligní transformací s metastatickým potenciálem [11]. Nádorové buňky s nadměrnou expresí tohoto receptoru jsou tak náchylné k infekci a onkolýze vakcinačním kmenem spalniček (stejně jako některých typů adenovirů využívajících CD46 receptor).

Selektivita jiných virů pro nádorové buňky zase souvisí s faktem, že spouštění antivirové odpovědi je v nádorových buňkách často deregulováno. Kupříkladu aktivace onkogenu *RAS* vede k tomu, že v buňkách selhává hlavní interferonová protivirová obrana založená na proteinkináze aktivované dvouvláknovou RNA (PKR). To je pravděpodobně příčinou toho, proč se typicky reoviry, jejichž genomem je dvouvláknová RNA, velmi úspěšně množí a šíří v nádorech s aktivovaným *RAS* onkogelem, ale v normálních zdravých buňkách je infekce díky aktivní PKR potlačena v zárodku [12]. U jiných přirozeně

onkolytických virů však není podstata jejich nádorového tropismu dodnes zcela objasněna [13].

Virový tropismus se může pod vlivem selekce změnit – virus může začít upřednostňovat pro vstup viru do buňky jiný receptor nebo se adaptovat na jiné vnitřní nastavení buňky, tkáně nebo nového hostitele. Z uvedeného vyplývá, že tropismus viru je fenomén, se kterým lze při vývoji OV pracovat, a to tím lépe, čím důkladněji jsou prostudovány mechanismy virové infekce konkrétního viru a charakteristiky nádorových buněk/tkání, na které chceme OV zacílit.

#### Transdukční cílení na nádorové buňky

Při vývoji OV tedy není nutno spoléhat pouze na přirozenou receptorovou specifitu. Existují způsoby, jak tropismus viru cíleně ovlivnit (obr. 2). Jedním z takových způsobů je pseudotypování virů. Vychází z pozorování, že při koinfekci některých virů může docházet k míšení virových komponent tak, že genom jednoho viru může být uzavřen v kapsidě nebo obalu druhého viru. Takto vzniklý pseudotyp

pak interaguje s receptorem prostřednictvím nově získaných povrchových virových proteinů a může transdukovat dříve nedostupné buňky. Pseudotypování se ve virologii stalo standardním nástrojem, pomocí kterého lze měnit, rozšiřovat nebo zužovat virový tropizmus pro experimentální účely a při vývoji OV ho využít ke směřování na nádorové receptory. Někdy může být výhodné vytvářet tzv. chimérické viry, u kterých je vyhovující stávající povrchová charakteristika zachována, ale je obohacena o nové vlastnosti (proteiny) z viru jiného. Toho se často využívá například při míšení různých sérotypů virů, kdy vznikající kandidátní OV přichází o nežádoucí původní charakteristiky a kombinuje výhody obou mateřských kmenů. OV lze přesměřovat na nádorové receptory i pomocí sofistikovaných úprav kapsidových proteinů nebo obalových glykoproteinů. Hledáním v peptidových nebo protilátkových knihovnách byla objevena řada vysokoafinitních peptidových ligandů pro nádorové receptory nebo protilátky, které mohou být využity pro směřování léčiv a virů na nádorové receptory. Pomocí metod genového inženýrství lze tyto peptidy nebo jednořetězcové variabilní části (scFv) protilátek inkorporovat do povrchových struktur viru, a tím opět zvýšit transdukcí OV do vytipovaných nádorů [14]. Ligandy a scFv lze na virové částice pochopitelně připojit i chemicky, ale takový způsob je výrobně náročný a zatím se nedočkal u žádného OV klinického použití.

#### Transkripční cílení OV

Pro nádorové buňky je charakteristická nejen aberantní exprese povrchových molekul (které mohou OV využívat jako receptory), ale také celková deregulace signálních drah. To je spojeno s aktivací onkogenů a deaktivací nádorově supresorových genů, což vede k imortalizaci, extenzivní proliferaci, metabolickým změnám a k unikání buněk z imunitního dozoru. Všechny tyto fenomény lze při hledání kandidátních OV a jejich optimalizaci využít.

Příkladem může být konstrukce OV odvozených od adenovirů (Ad). Ad se dokáže pomnožit pouze v buňkách s nefunkčními klíčovými regulátory buněč-

ného cyklu, proteiny RB a p53, a proto Ad v normálních nenádorových buňkách využívají produkty svých genů *E1A* a *E1B* k jejich inaktivaci. Pokud jsou však v genomu Ad oblasti genů *E1A* nebo *E1B* uměle odstraněny, vznikne onkolytický Ad (oAd), který se může replikovat výhradně jen v nádorových buňkách, v nichž jsou výše zmíněné regulátory buněčného cyklu nefunkční. Takový přístup (odstranění části *E1B* genu) byl zvolen při konstrukci oAd ONYX-015, který úspěšně prošel klinickými zkouškami u nádorů s defektem v *p53* a po drobných úpravách se stal prvním schváleným OV v Číně. Na stejném principu jsou navrhovány oAd, které díky odstranění části genu *E1A* cílí na nádory s defektem RB [15]. Příkladem takového oAd je VCN-01 vyvíjený firmou VCN Biosciences, který je testován pro léčbu dětských retinoblastomů [16], ale i jiných nádorů, vč. rakoviny pankreatu a nádorů hlavy a krku. Variací tohoto přístupu je vložení nádorově specifického promotoru před oblast *E1A* a *E1B* genů. To způsobí, že takto upravený oAd začne produkovat klíčové regulační proteiny pouze v takových buňkách, kde je nádorově specifický promotor aktivován. Příkladem takového oAd je Telomelysin (OBP-301) – Ad, který má *E1A* a *E1B* oblasti pod kontrolou promotoru telomerázy. Zatímco po diferenciaci buněk exprese telomerázy v normálních buňkách utichá, většina nádorových buněk telomerázu exprimuje [17]. Telomelysin prochází I. a II. fází klinického testování v kombinovaných terapiích (NCT03921021, NCT04685499, NCT04391049).

#### Vyzbrojení OV

Kromě selektivní lytické replikace v nádorových buňkách je princip účinku OV založen na faktu, že OV mohou do jisté míry zvrátit imunosupresivní mikroprostředí nádoru. Dnes již víme, že jejich potenciál můžeme významně zvýšit, pokud je vyzbrojíme různými geny kódujícími imunomodulační molekuly, jako jsou cytokiny, chemokiny, BITE (bi-specific T cell engagers) – bispecifické protilátky aktivující T-lymfocyty, inhibitory imunitních kontrolních bodů, tumor specifické antigeny (TSA), inhibitory růstových faktorů nebo cílové molekuly T-lymfocytů

s chimérickým antigenním receptorem (CAR-T) [18,19].

**Cytokiny** jsou signalizační molekuly zprostředkující komunikaci mezi buňkami imunitního systému a jsou důležité pro regulaci přirozené a adaptivní imunity. V preklinických testech se ukázalo, že řada cytokinů má protinádorové účinky. Pro dosažení žádaného efektu v nádoru je však třeba použití vysokých dávek, a to bývá spojeno s významnou toxicitou. Řešením se stala lokalizovaná exprese cytokinů přímo v místě nádoru zajišťovaná OV vyzbrojenými geny pro cytokiny. Velmi často se pro konstrukci ozbrojených OV používají geny kódující lidský GM-CSF, geny pro interleukiny (IL)-2, IL-12, IL-1 nebo geny pro interferon (IFN)- $\alpha$ , IFN- $\beta$  nebo IFN- $\gamma$ . Řada těchto virů je v klinickém testování [19].

**Chemokiny** jsou malé solubilní proteiny sloužící jako chemické atraktanty pro leukocyty, a lze tedy předpokládat, že jejich intratumorální exprese zprostředkovaná kandidátním OV může významně přispět k přeměně imunologicky chladného nádoru v místo přitahující pozornost efektorových T-lymfocytů. Tento předpoklad byl experimentálně několikrát ověřen pro různé OV [18,19] a právě probíhá I. fáze klinických zkoušek ozbrojeného oAd NG-641, který exprimuje CXCL9, CXCL10 a IFN- $\alpha$ , ale také BITE navádějící T-lymfocyty na fibroblasty asociované s nádory (FAP-Tac BITE) (NCT04053283).

Právě díky expresi **BITE** je oAd NG-641 velmi zajímavý. BITE jsou konstruovány tak, že dvě tandemově uspořádané scFv oblasti strukturně oddělené flexibilním spojníkem propojují CD3 molekulu na povrchu T-lymfocytů a nádorový antigen na povrchu rakovinné buňky. BITE tedy dokážou navázat a aktivovat T-lymfocyty, které nenesou specifický T-buněčný receptor (T-cell receptor – TCR), a pro aktivaci není nutná exprese antigenů hlavního histokompatibilního komplexu (major histocompatibility complex – MHC) na cílových buňkách. Systémové podávání BITE je však stejně jako u cytokinů a chemokinů limitováno jejich krátkým poločasem rozpadu, a tedy nutností vysokých dávek spojených s nežádoucí toxicitou. Navíc je účinek pochopitelně omezen faktem,



že v solidních nádorech se obvykle aktivovatelné T-lymfocyty vyskytují jen v omezené míře, nebo vůbec. Lokální exprese BITE vyvolaná OV, které způsobují infiltraci nádorů T-lymfocyty, se tedy opět jeví jako velmi atraktivní strategie léčby. Dosud bylo publikováno několik studií s povzbudivými výsledky, které zkoušely pomocí BITE ozbrojit různé OV – virus vakcinie, Ad, virus spalniček a HSV-1 [20,21]. Virus NG-641 zmiňovaný výše je však dosud jediným příkladem použití tohoto konceptu v klinickém testování. Je zajímavé, že u tohoto OV se využívají BITE, které nejsou směřovány přímo na nádorové buňky, ale na buňky nádorového stromatu. NG-641 tak představuje multimodální agens, které způsobuje virolýzu nádorových buněk a iniciuje aktivaci endogenních T-lymfocytů, které atakují a likvidují stromální fibroblasty. Na vzorcích klinických biopsií bylo ověřeno, že tento OV způsobuje infiltraci nádoru PD1+ T-lymfocyty, které odstraňují fibroblasty, a celkově se ukázalo, že došlo k významné změně nádorového mikroprostředí [22]. Klinikou studii s NG-641 sponzoruje firma PsiOxus Therapeutics Ltd (UK), která se specializuje na OV ovlivňující nádorové mikroprostředí. Obecně lze konstatovat, že vývoj OV exprimujících terapeutické nebo imunostimulační protilátky se ukazuje jako velmi atraktivní strategie, která si již vysloužila samostatné pojmenování – viro-protilátková nádorová terapie [21].

Průlomem v imunoterapii nádorů se staly tzv. **inhibitory imunitních kontrolních bodů (immune checkpoint inhibitors – ICIs)**, což jsou monoklonální protilátky, které blokují inhibiční mechanismy aktivace T-lymfocytů. Nedávno se však ukázalo, že z léčby profituje pouze 20–40 % pacientů, kteří mají imunologicky „horké“ nádory [23]. Právě proto, že OV mají prokazatelně schopnost imunologicky senzitivovat nádory, nabízí se logická kombinace obou přístupů. V rámci klinických studií se zkouší podávat ICIs a OV separátně v různých schématech, ale zároveň vznikají i ozbrojené OV, které obsahují geny pro ICIs. Výsledky zatím naznačují, že tento přístup může být za určitých okolností účinnější než kombinovaná terapie [18].

Řada růstových faktorů (např. transformující růstový faktor beta (transforming growth factor beta – TGF-β), vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor – VEGF) nebo prostaglandin E2 – PGE2) vylučovaných nádory posiluje jejich imunosupresivní prostředí, a proto se kandidáty pro konstrukci ozbrojených OV staly také geny, jejichž produkty působí jako **inhibitory růstových faktorů**. Byl např. navržen Ad, který exprimuje receptor pro TGF-β, který vycytává dostupný TGF-β z prostředí. Také byl zkonstruován oAd, který exprimuje protilátku namířenou proti VEGF. Onkolytické účinky obou virů byly lepší než účinky rodičovských, neozbrojených variant [18].

Jedním z důvodů, proč rostoucí nádor uniká z dozoru imunitního systému, může být u některých nádorů nedostatečná **exprese nádorově specifických neoantigenů**, které by buňky imunitního systému aktivovaly. Teoreticky by tak šlo využít OV i pro vnášení TSA. S využitím onkolytického rhabdoviru Maraba exprimujícího modelový antigen se v experimentálním myším modelu ovariálního nádoru ukázalo, že je třeba hierarchicky kombinovat mnoho terapeutických zásahů (vakcinace, booster OV a následná blokáce PD-1 receptoru), aby byl tento přístup aspoň částečně úspěšný [24].

OV mohou být vyzbrojeny i **cílovými molekulami pro CAR-T buňky**. CAR-T jsou autologní T-lymfocyty, které se používají pro léčbu některých typů nádorů (lymfomů). Jsou připravovány metodami genového inženýrství tak, aby exprimovaly chimérický antigenní receptor (CAR) rozeznávající předem vybraný nádorový antigen [25]. Léčba několika preparáty, které využívají směřování CAR-T na CD19 marker B-lymfocytů, byla podmíněně schválena americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration – FDA) i Evropskou lékovou agenturou (European Medicines Agency – EMA). Použití přináší uspokojivé výsledky při léčbě B-lymfomů, ale ne při léčbě solidních nádorů. Důvodem může být fakt, že solidní nádory na rozdíl od B-lymfocytů neexprimují dostatečně nebo homogenně nádorové antigeny. Opět se tedy nabízí možnost využití OV právě pro zajištění exprese těchto antigenů v nádorech.

Léčba by tedy probíhala dvoustupňově – pacient by byl nejprve léčen pomocí ozbrojeného OV, který by podnítil expresi nádorových antigenů v nádoru, a posléze by byla aplikována léčba pomocí T-CAR buněk namířených proti tomuto antigenu. Zatím nejsou k dispozici klinická pozorování, která by potvrdila, že tento koncept funguje. Výsledky na myším modelu nádorů melanomu jsou však povzbudivé. Při využití OV vakcinie, který po infekci zajistil expresi CD19 molekuly v nádorových buňkách, se podařilo u myši pomocí T-CAR buněk namířených proti CD19 zvýšit medián celkového přežití (overall survival – OS) o 50 % oproti kontrolám [26].

#### **Použití OV pro systémové aplikace**

Původní myšlenka výhodnosti použití OV vyplývala z představy, že tyto viry bude možné aplikovat systémově (např. intravenózně) a díky přednostnímu tropismu pro nádorové buňky dojde následně k jejich akumulaci v nádorech i metastázách. V praxi se však tento teoreticky ideální způsob podávání OV (je minimálně invazivní a opakovatelný) neosvědčil. Ukazuje se, že biologická dostupnost viru v nádorech a jeho účinnost je při systémovém podání malá. Při intravenózním podání jsou OV vycytávány krevními buňkami, neutralizovány pre-existujícími protilátkami a komplementem, a navíc se obtížně dostávají z krevního řečiště do tkání, kde mohou být vycytávány nespecificky, např. v játrech, plicích a slezině [27]. V praxi se proto ve většině případů podávají OV lokálně, přímo do nádoru [28]. Existují však možnosti, jak některé z uvedených limitů překonat. Neutralizace viru díky preexistujícím cirkulujícím protilátkám je velkým problémem pro OV, které jsou odvozeny od virů, které se běžně vyskytují v lidské populaci (herpesviry, adenoviry) nebo se používají k vakcinacím (virus vakcinie, virus spalniček, poliovirus). Přesto se podařilo prokázat, že oAd jsou schopny i v přítomnosti těchto protilátek do určité míry infikovat primární nádor i metastázy [29]. Účinnost oAd, které se historicky připravovaly na platformě lidského Ad typu 5 nebo 3, které běžně cirkulují v populaci, lze zvýšit díky modifikacím, které využívají míšení kap-

sidových proteinů Ad z méně obvyklých sérotypů (existuje jich asi sto) nebo Ad zvířecích. Obecně je pseudotypování virů možností, jak tento problém zmenšit nebo obejít. Jinou možností je chemické pokrytí virových částic inertním štítem vytvořeným z polymeru (např. polyetylen glykolu) nebo lipidů, ale tento způsob komplikuje přípravu OV, není přenositelný na další generaci viru vznikajícího při samotné léčbě v nádoru, a hlavně jde proti smyslu transdukčního cílení viru na nádorové buňky. Řešením může být chytrá chemická strategie, např. použití štěpitelné spojky mezi polymerem a povrchem viru (virus se odhalí až v blízkosti nádoru) [30], nebo se použije bioaktivní polymer, který má schopnost vázat se na určité typy nádoru. Druhý způsob byl s velmi dobrými výsledky využit u oAd na hepatocelulárních nádorech [31]. Není bez zajímavosti, že obecně je o způsobech systémového šíření virové infekce velmi málo známo a má se za to, že na šíření viru na dlouhé vzdálenosti uvnitř organismu se podílí buněčné elementy (lymfocyty, dendritické buňky atd.) [32]. Atraktivní možností, jak zlepšit farmakokinetiku a biodistribuci OV je tedy použití nosičových buněk, jako jsou např. mezenchymální kmenové buňky [33].

### Výběr OV pro klinické využití

Mezi často používané **přirozeně onkolytické** viry (s možností dalších úprav) patří lidské orthoreoviry, lidské pikornaviry (coxsackievirus A21, virus dětské obrny – poliovirus – a v tkáňových kulturách objevený Seneca Valley virus – izolát SVV-001), paramyxoviry lidské (vakcinační kmen spalniček) i ptačí (NDV) nebo potkaní parvovirus H1. Experimentálně byly úspěšně použity také některé rhabdoviry (vezikulovirus Maraba nebo VSV) či živá atenuovaná vakcína proti viru Zika (ZIKV-LAV) (shrnutí v [7]).

V klinickém testování jsou však významně zastoupeny také **geneticky upravené viry**, hlavně oAd a OV odvozené od viru vakcinie a lidských herpesvirů [34].

Vývoj Ad vektorů pro různé aplikace probíhá dlouhodobě. Ukázalo se, že při správném použití mají vynikající bezpečnostní profil, jsou stabilní a lze je připra-

vovat ve vysokých titrech. Dnes jsou Ad genomy jednoduše manipulovatelnou genetickou platformou, na které lze navrhovat úpravy pro optimalizaci jejich použití pro genovou terapii, vývoj vakcín nebo rozvoj jejich onkolytického potenciálu [35]. V úvodu zmiňovaný preparát ONCOS-102 (dříve CGTG-102 nebo Ad5/3-D24-GMCSF), patří také mezi oAd. Může sloužit jako příklad praktické aplikace různých principů zvyšování účinnosti OV. ONCOS-102 byl vytvořen na kostře lidského Ad sérotypu 5 (Ad5), ale jeho kapsida je chimérou, protože nese vazebnou doménu sérotypu 3, čímž je eliminováno nebezpečí inaktivace viru preexistujícími protilátkami. V genomu ONCOS-102 byla do genu *E1A* zavedena delece 24 nukleotidů, která omezuje replikaci viru pouze na nádorové buňky (s defektem v pRB-p16 signalizaci). ONCOS-102 je ozbrojený virus – obsahuje gen pro GM-GSF, díky kterému dochází po aplikaci ke zvýšení protinádorové imunitní odpovědi [5].

Další velkou skupinu OV používaných v klinických studiích tvoří OV odvozené od viru vakcinie. Jedná se o poxvirus, který byl dlouhodobě používán jako očkovací látka v rámci programů eradikace pravých neštovic, a máme tedy k dispozici dostatečné údaje o jeho bezpečnosti. Stejně jako Ad byl i virus vakcinie historicky využíván jako virový vektor pro genové terapie, jeho manipulace jsou dobře zvládnutou technologií a zřejmě proto se stal oblíbenou platformou pro vývoj OV. Výhodou je velká kapacita pro vložení i několika transgenů [36].

Unikátní postavení mezi OV mají retrovirové replikativní vektory, které po infekci buňky nelyzují, ale integrují se do genomu hostitelského genomu a ustávají perzistentní infekci. Každá nádorová buňka s integrovaným genomem retroviru pak kontinuálně produkuje virové částice, které postupně infikují celý nádor. Replikativní retrovirové vektory pro klinické použití jsou odvozené od myšičího leukemického viru (MLV). Tyto viry infikují pouze dělicí se buňky, proto jsou velmi selektivní pro nádorové buňky, neboť většina normálních buněk se nedělí. Onkolytické retrovirové vektory získávají onkolytický potenciál díky vyzbrojení unikátním transgenem, který

je někdy označován jako sebevražedný gen. Tento transgen má totiž enzymatickou aktivitu využívanou na přeměnu původně netoxických látek na toxická chemoterapeutika. Jde např. o gen pro cytosindeaminázu (CD), která přeměňuje netoxický 5-fluorocytosin (5-FC) („pro-drug“) na chemoterapeutikum 5-fluorouracil (5-FU). Nenádorové, a tedy OV neinfikované buňky tak nejsou v přítomnosti 5-FC ovlivněny, zatímco infikované buňky produkují CD a následkem přeměny 5-FC na 5-FU podstoupí „sebevraždu“.

### Schválené komerční přípravky pro onkolytickou viroterapii

Náročným schvalovacím procesem dosud celosvětově úspěšně prošly pouze čtyři preparáty OV. Jako první byl v roce 2004 schválen v Lotyšsku preparát Rigvir pro léčbu a prevenci relapsu melanomů. Rigvir je obchodní název pro lidský echovirus 7 patřící do rodu *Enterovirus*, čeledě *Picornaviridae*. Rigvir je přirozeně onkolytický virus, nebyl geneticky upraven, ale byl adaptován na růst v melanomech. Je registrován pro použití v Lotyšsku, Gruzii, Arménii a Uzbekistánu [37]. Rigvir se uchází i o schválení EMA [38]. V roce 2019 byla registrace Rigviru v Lotyšsku pozastavena kvůli nesrovnalostem při kontrole kvality distribuované šarže [39]. Není známo, zda byla registrace obnovena, ale společnost Rigvir na svých webových stránkách uvádí, že podepsala licenční smlouvu o vývoji, registraci a prodeji léku Rigvir v zemích Společenství nezávislých států.

Druhým OV, schváleným v Číně v roce 2005, byl geneticky upravený adenovirus uvedený na trh pod názvem Oncorine (H-101). Oncorine byl vyvinut na platformě Ad5 firmou Shanghai Sunway Biotech Co. Ltd. Genetické úpravy spočívaly v zavedení delecí do dvou virových genů (*E1B* a *E3*) a tím bylo dosaženo žádoucí selektivity replikace viru pouze pro nádorové buňky s defektem v genu *p53* (viz výše). Na stejném principu byl dříve v USA vyvíjen oAd ONYX-015, na který koupila firma Shanghai Sunway Biotech Co. Ltd. všechna licenční práva. Oncorine je schválen pro léčbu nádorů hlavy a krku v kombinaci s chemoterapií a v současné době probíhají klinické testy přípravku Oncorine i v řadě dalších indikací [40].

Třetím oficiálně schváleným OV byl talimogene laherparepvec (T-VEC; Imlygic™) vyráběný firmou Amgen Inc. Byl schválen pro léčbu recidivujícího maligního melanomu v roce 2015, a to jak FDA, tak EMA. Jde o geneticky upravený klinický izolát (kmen JS1) viru HSV-1, z jehož genomu byly odstraněny geny pro faktory neurovirulence (*ICP34.5* a *ICP47*). Odstranění genu *ICP34.5*, který je nutný pro překonání antivirové obrany v normálních buňkách, zároveň zajistilo selektivitu množení T-VEC v buňkách nádorových, kde jsou mechanismy antivirové signalizace defektní. Do genomu viru byla dále vložena kazeta s genem kódujícím GM-CSF s cílem navodit systémový protinádorový efekt. Klinickými zkouškami prošel T-VEC ještě pod označením OncoVEXGM-CSF (BioVex Ltd, Abingdon, UK) [41,42]. Schválení T-VEC pro léčbu melanomu vedlo k jeho extenzivnímu klinickému testování i pro další druhy nádorů (nádory gastrointestinálního traktu, nádory prsu, mozkové nádory), a to jak v monoterapii, tak v kombinované terapii s další protinádorovou léčbou [19].

Posledním OV, který byl v roce 2021 schválen pro použití v experimentální léčbě nádorů mozku v Japonsku, je geneticky upravený HSV-1 dostupný pod názvem DELYTACT (teserpatu-*rev/G47Δ*). Byl vytvořen na kostře vektoru G207, který má odstraněné obě kopie genu *ICP34.5* a inaktivovaný gen *UL39* kódující ICP6, velkou podjednotku virové ribonukleotidyl reduktázy, bez které se virus dokáže replikovat pouze v nádorových buňkách. DELYTACT má však ještě další mutaci v genu *a47*. Tento gen kóduje inhibitor transportéru zajišťujícího prezentaci antigenů na MHC-I receptorech. Tento inhibitor dovoluje za normálních okolností snížit imunitní odpověď proti infikovaným buňkám, ale odstranění genu pro *a47* v OV je přínosné v tom smyslu, že významně stimuluje lymfocyty infiltrované v nádoru. Navíc tato delece způsobuje, že se celkově zvyšuje replikace takto modifikovaného viru. V preklinických testech se ukázal tento vektor jako bezpečný a vykazoval robustní protinádorovou účinnost. Klinické studie poskytly velmi uspokojivé výsledky při léčbě glioblastomů.

V současné době se zkouší i pro léčbu nádorů prostaty, okulárních neuroblastomů a maligního pleurálního mezoteliomu. Experimentálně se virus zkouší i v kombinaci s ICIs [43,44].

### Klinické použití OV u konkrétních nádorů

Výskyt nádorových onemocnění není zdaleka rovnoměrný a liší se v mnoha směrech, nejen podle populací nebo věku pacientů a jejich pohlaví, ale mění se i v průběhu let. Pro náš účel, tj. seřazení informací, si vystačíme s údaji z platformy GLOBOCAN 2012 [45], kde u mužů jsou nejčastější nádory prostaty a u žen nádory prsu. U mužů pak následují plíce, kolorektum a močový měchýř, u žen kolorektum, plíce a děloha. Proto i v našem souboru budou na prvních místech a ostatní typy budou následovat již bez ohledu na jejich světovou prevalenci. V předkládaném přehledu jsou ovšem hodnoceny nejen další typy nádorů podle pohlaví a věku pacientů, ale i doplňující faktory. A přestože již do roku 2017, jak uvádí Lawler [46], bylo publikováno 40 klinických studií zabývajících se viroterapií nádorových afekcí, rozšířil se zájem o tento léčebný přístup až v posledních letech.

### Nádory prsu

Na prvním místě se věnujeme nádorům prsu, u kterých je již relativně dlouho známo rizikové genetické pozadí a je vypracován preventivní program vyšetření. Na základě molekulární analýzy se podařilo vytvořit pět nádorových skupin, které se liší mírou exprese estrogenového receptoru (ER), progesteronového receptoru (PR) a receptoru pro epidermální růstový faktor 2 (human epidermal receptor 2 – HER2). To dává možnost zaměřovat léčbu OV jak pomocí transdukčního (přes HER2), tak transkripčního (exprese ER, PR) cílení, i když arzenál používaných OV k léčbě nádorů prsu obsahuje i přirozené onkolytické viry (např. reoviry). Jak zmiňují ve své práci Chau-rasiya s Fongem [47], lze nádory klasifikovat na tzv. normální (breast-like), lumenální A (HER2–), lumenální B (mohou být HER2+ i HER2–), HER2+ / ER– a bazální (basal-like). Nádory bazálních buněk,

které postrádají expresi všech tří receptorů, spadají do kategorie tzv. triple-negativních nádorů (triple negative breast cancer – TNBC). Přesto mohou být TNBC vhodným terémem pro onkolytickou terapii, protože imunogenita TNBC je vyšší než u non-TNBC typů. V klinickém testování pro tento typ nádorů je reovirus, ale i preklinické studie na myším modelu nádoru s oAd přinášejí v kombinaci s ICIs velmi dobré výsledky [48]. Autoři srovnávali účinek oAd, který je transkripčně cílen na nádory pomocí telomerázového promotoru a zároveň byl v jedné variantě ozbrojen GM-CSF. Podle očekávání se ukázalo, že terapeutický efekt ozbrojeného viru je mnohem silnější, ale zároveň byla potvrzena předchozí pozorování, že OV může zvýšit expresi inhibičních receptorů na povrchu infiltrujících T-lymfocytů. Proto by kombinace OV a ICIs mohla vést k významnému zlepšení prognózy nejen u triple-negativního typu nádoru prsu [49].

Obecně jsou nádory prsu jedním z nejčastěji studovaných systémů pro testování účinku OV v preklinickém výzkumu i v klinických studiích [47]. K dispozici jsou výsledky 18 publikovaných klinických studií se 14 různými variantami OV odvozenými od pěti virů (viru vakcinie, reoviru, Ad, NDV a HSV-1). Většinou jde o studie v I. fázi testování, a tak dosud není možno učinit jasné závěry ohledně účinnosti této léčby [50]. Do II. fáze testování pro metastazující nádory prsu se dostal zatím pouze výše zmíněný onkolytický reovirus (pelareorep/Reolysin). První publikovaná data porovnávala intravenózní podávání reoviru v kombinaci s paklitaxelem oproti monoterapii paklitaxelem na metastazujícím nádoru prsu u 74 pacientek (NCT01656538). Ukázalo se, že OS se zvýšilo o 7 měsíců u kombinované terapie oproti monoterapii, ale bohužel nedošlo ke zlepšení v primárně sledovaném ukazateli – přežití bez progresu (progression free survival – PFS) [51]. V současné době probíhají s reovirem v kombinované terapii další tři studie II. fáze (u metastazujících nádorů (ER, PR+ / HER2–, NCT04102618 a NCT04215146) a u TNBC (NCT04445844)) a bude zajímavé sledovat, jaké přinesou výsledky. Některé stu-

die II. fáze nejsou primárně cíleny na léčbu nádoru prsu, ale pacienty s těmito typy nádorů v malém počtu zahrnují. Testují účinky preparátů talimogene laherparepvec (T-VEC; Imygi<sup>TM</sup>) odvozeného od HSV-1 a dvou OV odvozených od virů vakcinie: preparátů pexastimogene devacirepvec (Pexa-Vec, JX-594) a TBio-6517. Jedná se o ozbrojené OV, první dva exprimují GM-CSF a TBio-6571 protilátku proti CTLA4 a IL-12.

Pro některé typy luminálních nádorů (až u 60 % pacientů s nádory prsu) je překvapivě charakteristická exprese receptoru  $\alpha$ GR1 pro neurotropní faktor odvozený z glie (glial cell-derived neurotrophic factor – GDNF). Exprese  $\alpha$ GR1 není detekovatelná v běžných nenádorových buňkách, a proto se podařilo navrhnout a vyvinout OV odvozený od HSV-1, který byl kompletně přeměrován na  $\alpha$ GR1 pomocí peptidu odvozeného z GDNF1. Tento OV se replikoval výhradně v nádorových buňkách a způsoboval regresi nádorů u myšičího modelu. Do budoucna může nabízet zajímavou léčebnou možnost [52].

### Nádory prostaty

Nádory prostaty jako nejčastější nádorové onemocnění u mužů patří mezi tzv. chladné nádory (cold tumors) s relativně nízkým výskytem mutací [53]. Označení souvisí s tím, že jejich přítomnost nevyvolává zánětlivou reakci a pochopitelně ani významnou reakci imunitní [54]. Nádory nejsou infiltrovány T-lymfocyty, chybí signatura interferonu I, ale naopak jsou přítomny imunosupresivní buňky. Prvotními příčinami jsou patrně ztráta mašinerie prezentace (neo)antigenů v systému MHC I. třídy [55] a defekty dendritických buněk, jinými slovy je na mnoha místech poškozen proces imunitní odpovědi. Od těchto defektů se proto odvíjí snahy o převedení tumorů prostaty z „chladných“ mezi „horké“, tzn. vyvolávající zánětlivý proces. Tomuto problému se např. velice zevrubně věnují práce [56] zabývající se vstupem T-lymfocytů do nádorové tkáně a s tím souvisejícího spuštění protinádorové imunitní odpovědi. Na rozdíl od chronického zánětu, který spíše podporuje nádorový růst [57], úspěšnost tohoto směru léčby vyžaduje vyvolání akutního

zánětu k aktivaci mnoha signálních drah, prozánětlivých cytokinů a chemokinů a celé řady dalších faktorů. Ve srovnání s ostatními solidními nádory a navzdory komplikovanému imunologickému terénu poskytlo použití protinádorových vakcín u nádoru prostaty poměrně slibné výsledky, což kontrastuje s nepříliš úspěšnou odezvou na léčbu pomocí ICI s [58]. Důvodem je fakt, že nádory prostaty exprimují hned několik unikátních TSA potenciálně rozeznávaných cytotoxickými T-lymfocyty, např. charakteristický prostatický specifický antigen (PSA). Na druhou stranu je pro některé skupiny nádorů prostaty charakteristická nízká hladina PD-L1 [58]. Vysoká heterogenita charakteristik nádorů prostaty bude v budoucnu pravděpodobně vyžadovat personalizovaný přístup i v imunoterapii [59]. V tomto ohledu je velmi zajímavá analýza transkriptomu nádorů prostaty, která identifikovala pět pro výsledek léčby rozhodujících genů (*S100A2*, *NOX1*, *IGHV7-81*, *AMH* a *AGTR1*) účastných v imunitní odpovědi [60].

Díky široké škále možností imunitní stimulace a potenciálu indukovat vznik „horkých“ nádorů se OV staly logickou volbou pro preklinické i klinické testování v různých kombinacích [54,59]. K dispozici je zatím jen velmi málo dat o účinnosti OV [58,59]. Výjimkou je II. fáze klinické studie s reovirem (pelareorep/Reolysin). Ten byl testován v kombinaci s docetaxelem a prednisone u pacientů s metastatickým karcinomem prostaty (metastatic castration resistant prostate cancer – mCRPC), kde se bohužel ukázalo, že reovirus nepřinášel pacientům žádný klinický prospěch [61]. Důvodem může být suboptimální nastavení kombinované léčby. V preklinických testech byl reovirus schopen indukovat infiltraci nádoru imunitními buňkami a zároveň zvyšovat expresi receptorů imunitního regulátoru B- and T-lymphocyte attenuator (BTLA), které jsou nezbytné pro optimální rozvoj protinádorové imunitní paměti. Nicméně pouze kombinace reoviru a ICI s (anti-PD-1 nebo anti-CD73 protilátkou) dokázala významně zvýšit přežívání myši s indukovaným prostatickým nádorem [53]. Klinické testování reoviru v kombinaci

s ICI však v současné chvíli u nádorů prostaty neprobíhá (u nádoru pankreatu bylo zastaveno pro nedostatek pacientů (NCT03723915)). Probíhá však u preparátu PROSTVAC. PROSTVAC je častěji označován za dvoudávkovou (V + F) protinádorovou vakcínu, ale jedná se o kombinaci dvou geneticky upravených „živých“ virů: PROSTVAC-V (rilimogene galvacirepvec) je replikačně kompetentní virus vakcinie a PROSTVAC-F (rilimogene glafolivec) je virus drůbežích neštovic (fowlpox), který se v lidských buňkách nereplikuje. Oba viry exprimují v cílových buňkách PSA spolu s triádou kostimulačních molekul: ICAM-1 (CD54), B7.1 (CD80) a LFA-3 (CD58) (tzv. TRICOM). Prvotní studie ukázaly velmi povzbudivé výsledky, léčba mCRPC byla dobře tolerována a spojena se 44% snížením úmrtí [62]. Následná placebem kontrolovaná studie III. fáze (PROSTVAC vs. PROSTVAC + GM-CSF vs. placebo) bohužel tento výsledek nepotvrdila a léčba neprodloužila OS ani neovlivnila progresi nádorů ve sledované době 6 měsíců [63]. Imunoterapie nádorů prostaty pravděpodobně vyžaduje při léčbě kombinovaný přístup a monoterapie nebývá úspěšná [54], proto bude velmi zajímavé sledovat, jak dopadnou probíhající studie II. fáze PROSTVACu s nivolumabem (anti-PD-1) (NCT02933255), s kombinací nivolumab/ipilimumab (anti-CTLA-4) (NCT03532217) nebo s anti-PD-L1/TGF- $\beta$ RII BITE (NCT03315871).

### Nádory zažívacího traktu

Nádory gastrointestinálního traktu jsou spojeny s 35 % všech úmrtí na rakovinu. Zhu a Liu [64] uvádějí, že celosvětově bylo v roce 2018 hlášeno 4,8 mil. nových pacientů s touto diagnózou, což opět celosvětově představovalo cca 25 % všech nádorů. Přehledový článek [64] je vybaven více než 300 citacemi a uvádí různé typy nádorů, které se v této oblasti odborného zájmu vyskytují, vč. použitých diagnostických přístupů a léčby založené na imunoterapii a OV. Významu pochopitelně nabývají metody založené na molekulární diagnostice. To je výhodné, neboť detailní identifikace genotypu nádorových buněk může být pro úspěšnost viroterapie klíčová díky možnosti přesného a individuálního zacílení OV.

Navíc mezi zjištěním molekulární výbavy nádoru a nastavením léčby by neměla být příliš dlouhá prodleva, protože v některých případech může být mutabilita nádorového genotypu vysoká, což způsobuje změny citlivosti k léčbě a rezistence [65,66]. Většina prací se zaměřuje na podporu protinádorové imunity, kterou s sebou přináší právě OV. Možnost využití OV lze ilustrovat na příkladu metastazujícího kolorektálního karcinomu s mikrosatelitovou stabilitou, která je charakteristická pro přibližně 95 % těchto nádorů [67]. Autoři upozorňují, že u metastazujících tumorů je tato stabilita obvykle spojována s malou reakcí na monoterapii ICIs kvůli nízké mutabilitě v nádorové tkáni a přítomnosti imunosupresivního mikroprostředí. V práci jsou porovnávány různé strategie k překonávání těchto problémů omezujících účinnost monoterapie. První klinické testy I. a II. fáze se objevily již po roce 2005 a sledovaly účinek intraarteriálního podání onkolytického HSV-1 NV1020 s následnou chemoterapií 5-FU na kolorektálním karcinomu s jaterními metastázami. U 50 % pacientů došlo ke stabilizaci jaterních metastáz a jednoleté přežití činilo 47,2 %. Autoři předpokládají, že díky OV došlo také ke zvýšení citlivosti k následné chemoterapii a plánují další stadia klinického testování [68]. Zlepšení výsledků by pravděpodobně mohla přinést i strategie, která umožní lepší replikaci viru v průběhu léčby. Takovou možnost ve své práci u upraveného NV1020 na modelu nádorů žaludku naznačují Hu et al [69]. Ukázali, že propranolol, který je nespecifickým  $\beta$ -blokátorem, zvyšuje produkci viru díky tomu, že reguluje protivirový stav zprostředkovaný STAT3-PKR dráhou. Tato kombinovaná léčba byla mnohem efektivnější než podání viru samotného.

Podrobný přehled o imunoterapii, vč. imunoviroterapie, u hepatobiliárních karcinomů viz [70]. Výsledky II. fáze klinických studií zatím nejsou k dispozici. Studie s preparátem Pexa-Vec (pexas-timogene devacirepvec) v kombinaci s protilátkou nivolumab dosud nebyly publikovány a sponzor uvádí, že studie byla zastavena na základě nepříznivých výsledků pilotních testů této léčby.

U pokročilých solidních nádorů v současné době probíhá několik studií I. a II. fáze s preparátem OH2, což je OV odvozený od HSV-2 (kmene HG52), který byl upraven podobně jako T-VEC (odstranění genů *ICP34.5* a *ICP47*, plus vložení genu pro GM-GSF (přehledně o HSV vektorech [34]). V preklinickém testování na nádorech tlustého střeva vykazoval OH2 skvělé výsledky: indukoval silnou protinádorovou imunitní odpověď, zamezoval znovuobjevení nádorů a inhiboval vznik metastáz. Průběžné klinické hodnocení dat u pacientů s metastazujícím nádorem jícnu a rekta naznačuje, že podávání OH2 dlouhodobě indukuje příznivou změnu nádorového mikroprostředí (obohacení CD3+ a CD8+ T-lymfocytů), ale také expresi PD-L1. Proto byl OH2 podáván intratumorálně samostatně nebo v kombinaci s anti-PD-1 protilátkou. U pacienta s metastazujícím nádorem rekta se ukázalo, že injekce OH2 do jediné z mnohočetných jaterních metastáz vedla k redukci velikosti i u ostatních metastáz. U pacienta s nádorem jícnu byla pozorována regrese metastatické uzliny po ukončení léčby. Celkově příznivé výsledky podpořily další klinické testování OH2 (samostatně i v kombinaci s protilátkou anti-PD-1) jako monoterapie i jako kombinované terapie [71].

Pacienti s rakovinou jícnu byli zařazeni i do multicentrické studie III. fáze, která předcházela schválení oAd Onco-rine (H101) v Číně [72] (viz nádory hlavy a krku). V současné době probíhá II. fáze studie s oAd, Telomelysinem (OBP-301) v kombinaci s anti-PD-1 protilátkou (Keytruda/pembrolizumab) u pacientů s adenokarcinomy jícnu a žaludku (NCT03921021).

### Nádory plic

Nádory plic v podobě malobuněčné (small cell lung cancer – SCLC) a nemalobuněčné (non-small cell lung cancer – NSCLC) patří mezi nejčastější smrtící typy nádorů, ale také mezi nádory s nejbohatším výzkumem uplatnění OV. Přehled o výzkumu využívajícího buněčné linie, pokusná zvířata (humanizované myši), ale i klinické studie najdeme v rozsáhlé práci Ekekeho et al [73].

Výsledky klinických studií hodnotících účinnost (většinou kombinované) léčby

jsou u těchto typů nádorů poměrně povzbudivé. U pacientů s metastazujícím nebo rekurentním NSCLC se ukázalo, že histologická odpověď na kombinovanou léčbu paklitaxelem, karboplatinou a onkolytickým reovirem (Reolysin) byla mnohem vyšší (31 %) než u léčby paklitaxelem a karboplatinou (20 %).

Placebem kontrolovaná studie zaměřená na hodnocení přínosu léčby pomocí preparátu NTX-010 jako monoterapie u pokročilých stadií SCLC (bez progresu po léčbě platinou) bohužel dopadla hůře. NTX-010 je přirozeně onkolytický pikornavirus Seneca Valley virus. U pacientů nedošlo po léčbě ke zlepšení (sledovaný parametr PFS) a studie byla předčasně ukončena [74].

V současnosti probíhají nebo jsou plánovány II. fáze testování OV v kombinaci s další terapií pro několik OV. Využití konceptu dopravy „sebevražedného“ genu pomocí oAd bylo již testováno u různých typů nádorů [75] a u pacientů s SCLS a TNBC se nyní testuje oAd ADV/HSV-tk, který nese transgen pro tymidinkinázu HSV-1, a to v kombinaci s valacyklovirem a anti-PD-1 protilátkou (NCT03004183). Čeká se na výsledky studie u pacientů s pokročilými solidními nádory vč. SCLS, kde se testuje preparát BT-001, což je OV vakcinie, který kóduje anti-hCTLA4 protilátku a GM-CSF (NCT04725331). U stejných typů nádorů navazuje na povzbudivou I. fázi [76] II. fáze testování OV VSV-IFN $\beta$ -NIS (NCT03647163). Jedná se o upravený VSV, který kóduje lidský IFN- $\beta$  a thyroideální sodíko-jodidový symportér (sodium iodine symporter – NIS) [77]. Vnášený IFN- $\beta$  je podkladem nádorové selektivity tohoto OV, protože stimuluje antivirovou odpověď v normálních buňkách a dovoluje množení viru pouze v buňkách nádoru s porušenou interferonovou signalizací. NIS dovoluje sledovat šíření viru v organismu po podání radioaktivně (např. <sup>99m</sup>Tc) značených látek pomocí tomografické scintigrafie.

Zajímavý přístup vnášení TSA do nádoru testuje studie, která využívá dvousložkovou „vakcínu“ Ad/MAGEA3, MG1-MAGEA3 u pacientů s SCLS (NCT02879760). Léčba spočívá v intratumorálním podávání nereplikujícího se Ad5, který exprimuje TSA MAGE-A3. Následně

je intravenózně podáván OV Maraba, který taktéž exprimuje MAGE-3. MAGE-A3 (melanoma associated antigen A3) se aberantně exprimuje pouze na nádorových buňkách, hlavně u melanomů a nádorů plic [78]. U neoperovatelných nádorů pleurálních mezoteliomů se testuje oAd ONCOS-102 v kombinované terapii (NCT02879669).

Práce Ekekeho et al [73] zmiňuje závěrem perspektivy klinické aplikace OV. Autoři upozorňují na konstrukty schválené pro klinické užití a za nejvýhodnější považují kombinaci OV s ICIs. Pozitivní význam jejich vybavením schopností podporovat imunitní protinádorovou reakci prokazuje celá rovněž řada dalších prací, recentně např. Shi et al [79], s tím, že tuto problematiku je nutno chápat v celé komplexnosti nádorového mikroprostředí [80,81]. V této souvislosti stojí za pozornost kazuistika Zhanga et al [82], který použil oAd5 (Oncorine) společně s nivolumabem a anlotinibem a dosáhl celkového zlepšení a stabilizace pacientova stavu.

V oblasti působení OV u plicních novotvarů stojí za zmínku práce, která se věnovala analýze mikroRNA (miRNA). Vliv této zatím nepříliš studované součásti lidského genomu se stal zajímavým pro Lianga et al (2021) [83], kteří zjistili, že miRNA-204 může být ve svém nádorově supresivním účinku vhodně kombinována s onkolytickým NDV virem. Zevrubnější přehled o účinku molekul miRNA na různé typy plicních novotvarů najdeme v práci Alvanegha et al (2021) [84]. V této práci, která analyzovala účinky různých OV (a nanočástic), identifikovali autoři několik typů miRNA (kromě uvedené miRNA-204 také miRNA-let-7, miRNA-34a, miRNA-130a a miRNA-145), jejichž změny v expresních profilech mohou být ukazatelem úspěšnosti protinádorové léčby.

### Nádory nervové soustavy

Gliom jako typický nádor centrální i periferní nervové sítě má na rozdíl od ostatních tkání zvláštní postavení v tom, že je chráněn od přímého kontaktu s krevními buňkami hematoencefalickou bariérou. Tím v zásadě mění podmínky pro uplatnění imunitních procesů, které by mohly zasahovat do nádorových pro-

cesů, mimo jiné také reagovat na vznikající neoantigeny. I přes tuto nepříznivou skutečnost jsou OV slibnou možností pro léčbu maligních gliomů.

Mezi gliomy je nejčastější a nejmaligntnější glioblastom. Glioblastomy mají velmi špatnou prognózu, zvláště reziduální nebo rekurentní formy, pro které zatím není dostupná žádná účinná standardní léčba. Agregovaná data z klinických studií s použitím standardních postupů zahrnujících resekci nádoru a kombinace chemoterapeutických přístupů uvádějí pro rekurentní glioblastomy medián OS 5 měsíců a medián PFS 1,8 měsíce [85]. Hledání účinných nových přístupů léčby je tedy urgentní a zahrnuje použití OV. Zatím nejúspěšnějším příkladem je výše zmíněný preparát DELYTACT (teserpaturev/G47Δ), který byl v Japonsku schválen ve zrychleném režimu po získání velmi povzbudivých výsledků z klinické studie II. fáze (UMIN000015995) [86]. Ta zahrnovala 19 pacientů s reziduální nebo rekurentní nemocí po předchozí radiční léčbě v kombinaci s temozolomidem. Pacientům byl G47Δ podáván opakovaně v šesti dávkách přímo do nádoru (pomocí stereotakticky naváděných injekcí pod kontrolou magnetické rezonance). Procento přežití po 1 roce od zahájení podávání OV bylo 84,2 %, což přesáhlo cílový parametr a studie byla předčasně ukončena. Medián OS byl 20,2 měsíce od zahájení onkolytické léčby a 28,8 (interval 20,1–37,5) měsíce od prvotního chirurgického odstranění nádoru. Pro léčbu bylo typické, že po každém podání OV došlo ke zvětšení nádorové léze (hodnoceno pomocí magnetické rezonance), což neodráželo pseudoprogresi, ale imunoprogresi, tj. infiltraci buněk imunitního systému do nádoru, jak bylo následně potvrzeno v biopsiích. U sedmi pacientů došlo později (po 9–12 měsících od poslední dávky viru) ke zmenšení nádoru. Celková odpověď na léčbu po 2 letech zahrnovala částečnou odpověď u jednoho pacienta a stabilní nemoc u 18 pacientů. Jednoznačně povzbudivé výsledky vedly ke schválení preparátu jako „gene therapy product“. Data z klinické praxe v Japonsku zatím nejsou dostupná, ale plánuje se, že všichni pacienti, kteří budou lé-

čeni komerčně dostupným preparátem DELYTACT, budou registrováni a data budou v následujících 7 letech vyhodnocována ve srovnání s kontrolní skupinou pacientů podstupující standardní léčbu.

Při léčbě rekurentních maligních gliomů byla vyzkoušena strategie vnášení sebevražedného genu. Retrovirus (odvozený od MLV) s názvem Toca 511/AC3-yCD2 (vocimagene amiretrorepvec) nesoucí gen pro CD v kombinaci s „pro-drug“ složkou 5-FC (Toca-FC) získal v roce 2015 od americké FDA speciální status „orphan drug“ usnadňující klinické testování [87]. Při léčbě byl nádor nejprve infikován OV Toca-511 a poté zaléčen Toca-FC. Díky lokální produkci CD vznikl v nádorech 5-FU, který zabíjel nádorové buňky a vedl k aktivaci antigen prezentujících buněk a T-lymfocytů. Zároveň zde fungoval i „bystander efekt“, kdy 5-FU uvolňovaný z nádoru eliminoval těsně přilehlé imunosupresivní myeloidní buňky a makrofágy asociované s nádorem, čímž potlačoval imunosupresivní mikroprostředí nádoru. Po velmi úspěšných prvotních fázích vstoupil Toca 511/AC3-yCD2 do III. fáze klinického testování s > 400 pacienty. Virový vektor s genem pro CD (Toca 511) byl injikován při operačním odstranění nádoru do dutiny po jeho resekcii a 5-fluorocytosin (Toca FC) začal být pacientům podáván perorálně po dobu 7 dní, a to 6 týdnů po operaci [88]. I přes původně velmi povzbudivé preklinické výsledky skončila tato studie neúspěchem a testy byly zastaveny [89].

V současné době se pro léčbu gliomů ve II. fázi klinicky testují OV (většinou v kombinované terapii) odvozené od HSV1 (G207; M032/NSC 733972), Ad (DNX-2401; Delta24-RGD; ICOVIR-5), od polioviru (PVSRIP0) a viru vakcinie (TG6002). Do palety testovaných virů přibyl např. potkaní H1 parvovirus (H1-PV), který je také testován pro léčbu glioblastomu, karcinomu pankreatu a dalších nádorů [90]. Pro léčbu rekurentních gliomů se zkoušela také vnitronádorová infuze reoviru, která byla pacienty dobře snášena, a u některých z nich byl zjištěn i protinádorový účinek [91]. Přehled o klinických studiích s použitím celé pa-

lety virů najdeme v přehledové práci Carpentera et al [92].

### Nádory vaječníků

Klinické studie zaměřené na léčbu pomocí reovirů (preparát Reolysin/pelareorep) u nádorů vaječníků započaly před 12 lety, ale jejich první výsledky nebyly příliš povzbudivé [93]. Výzkum na tkáňích a pokusných zvířatech přinášel nadějnější výsledky spíše u vakcín [94] než při použití virové onkolýzy [95]. De Queiroz et al [95] si všimli, že nádorové buňky vaječnicku jsou často defektní v systému interferonové stimulace vrozené imunitní reakce, což je činí specificky citlivými k infekci OV s DNA genomem (např. onkolytické HSV-1). Podobně vyzněla i studie provedená s králičím poxvirem, myxoma virem, k jehož vnesení do nádorové tkáně byly použity kmenové nervové buňky [96]. Při léčení nádorů vaječnicku se uplatňují již tolikrát zmiňované adenoviry a experimentálně je stále co vylepšovat [97]. V citované práci byl nasměrován jejich účinek proti zvýšené expresi genu *MUC16*, jehož konečným produktem je protein CA-125, který je ve zvýšené míře nalézán cca u 80 % pacientek s nádory ovarii. Do genomu adenoviru byl po odstranění E1A promotoru adenoviru vložen fragment z promotorové oblasti genu *MUC16*. Takto upraveným oAd byly léčeny myši, kterým byly peritoneálně inokulovány nádorové buňky pacientek. Ukázalo se, že transkripční cílení oAd na *MUC16* gen bylo funkční a oAd se replikovaly výhradně v nádorových buňkách, nikoliv v buňkách normálních, což vedlo autory k přesvědčení, že jde o přístup vhodný k ověření pokračujícím výzkumem.

Další autoři použili chimérický pseudotypovaný VSV obsahující glykoproteiny odvozené od nepříbuzného viru horečky Lassa [98]. U vzniklého konstruktu LASV-VSV byl zásadně snížen virový neurotropismus typický pro VSV a zároveň se posílila schopnost viru rozeznávat  $\alpha$ -dystroglykan, který je nadměrně produkován v ovariálních nádorech a slouží jako virový receptor pro virus horečky Lassa. Pokusem na myších (s vymizelou imunitní reakcí) autoři prokázali, že ve srovnání s léčením chemoterapií, kdy dochází jen k částečnému

omezení růstu nádorových buněk, po intraperitoneálním podání jedné injekce virových částic LASV-VSV byly selektivně zahubeny buňky ovariálního nádoru. K podobnému výsledku došli i při mozkové aplikaci cílené na likvidaci metastazujícího ovariálního nádoru v mozku. Tato práce prokázala úspěšnost strategie transdukčního cílení při vývoji OV a LASV-VSV se stal zajímavým kandidátem pro testování jeho aplikace i na lidskou problematiku. Zajímavou možností může být i použití dosud „nevyzkoušených“ virů, jako jsou spumaretroviry, které navozují nikoliv lýzu, ale fúzi infikovaných buněk. Ukázalo se, že šimpanzí spumaretrovirus dokáže infikovat řadu nádorových buněčných linií, snižovat jejich životaschopnost, zastavovat růst intraperitoneálních ovariálních nádorů *in vivo* a prodlužovat dožití experimentálních zvířat [99].

Přestože výsledky klinického testování zatím byly publikovány jen v omezené míře [93,100,101], určitě se k pacientkám s nádory vaječnicku onkolytická virová léčba dostane v nejbližší budoucnosti. V současnosti je ve II. fázi testování u nádorů vaječnicku několik OV odvozených od viru vakcinie (GL-ONC; JX-594), viru spalniček (MV-NIS) a oAd (LOAd703).

### Nádory varlat

Poměrně recentní přehled léčebných postupů u nádorů varlat poskytuje práce Chieffio et al [102]. Autoři zmiňují, že mezi řadu dosud používaných prostředků při léčení nádorů vycházejících z kmenových buněk varlat, např. seminomů, by mohla vstoupit terapie pomocí OV, jmenovitě pomocí reoviru (pelareorep). Zatím však žádná klinická studie s použitím OV u nádorů varlat nebyla publikována a z dostupných materiálů se zdá, že firma Oncolytics Biotech Inc. si patentovala použití reoviru spíše pro *ex vivo* odstraňování nádorových buněk při autologních transplantacích [103,104].

### Nádory kůže

Uplatnění OV virů u kožních afekcí bylo jednou z prvních testovaných možností a pochopitelně se týkalo melanomu. Právě pro léčbu tohoto nádoru bylo v roce 2015 schváleno (v USA i EU) použití upraveného viru HSV-1, který

byl ozbrojen genem kódujícím GM-CSF. Dnes je virus prodáván pod názvem Imlygic™ (talimogene laherparepvec/T-VEC) [105]. Klinická bezpečnost a účinnost byla testována v rámci mezinárodní studien označované jako OPTiM nebo 005/500 (NCT00769704), ve které byli pacienti rozděleni v poměru 2 : 1 do dvou větví pro léčbu přípravkem Imlygic (n = 295) nebo samotným GM-CSF (n = 141). Primárním cílovým parametrem byl výskyt trvajících odpovědí (zjišťovalo se procento pacientů s kompletní nebo částečnou odpovědí přetrvávající nepřetržitě minimálně 6 měsíců). Pacienti léčení přípravkem Imlygic™ měli z léčby jednoznačně větší prospěch než pacienti léčení pouze GM-CSF (poměr šancí 8,9; 95% CI 2,7–29,2; p < 0,0001). Výrazně delší byl i medián doby do selhání léčby (8,2 vs. 2,9 měsíce) [106,107]. Detailní informace o výsledcích studie (i u klinických podskupin) lze nalézt v češtině v souhrnu údajů o přípravku na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv [108]. Zde jsou uvedeny i všechny potřebné informace, vč. postupu, jakým se použití viru řídí a jak je účinku dosahováno. Imlygic™ se podává intralezionálními injekcemi do kožních, podkožních a/nebo uzlinových lézí a je indikován k léčbě dospělých s neresekovatelným melanomem s regionálními nebo vzdálenými metastázami (stadium IIIB, IIIC a IVM1a) bez postižení kostí, mozku a plic. Zkušenosti z reálného klinického používání přípravku Imlygic™ u pacientů s melanomy jsou povzbudivé [109] a celková míra objektivní odpovědi (overall response rate – ORR) při léčbě a bezpečnostní profil jsou srovnatelné s výsledky studie OPTiM [110]. Také ukazují, že z léčby mohou nejvíce profitovat pacienti, kteří využijí T-VEC jako léčbu první volby, nebo starší pacienti [109]. Přípravek Imlygic™ zatím bohužel není v ČR distribuován.

Pečlivá analýza studií, kde byl T-VEC používán v kombinované terapii, odhalila, že může být velmi přínosný i pro pacienty s mutacemi NRAS (jsou nalézány přibližně ve čtvrtině nádorů melanomu), jejichž výhled na úspěšnou léčbu byl obvykle zřetelně horší než u pacientů s nezměněnými RAS proteiny. Použití T-VEC

nebo vakcinace mRNA stimulující imunitní odpověď proti personalizovaným antigenům, příp. kombinace tří přístupů (inhibitory mitogenem aktivované proteinkinázy, inhibitory CDK4/6 inhibitory a ICI) poskytlo u těchto pacientů povzbudivé výsledky [111].

Použití T-VEC bohužel není indikováno pro melanomy s metastázami do mozku. Poměrně vyčerpávající přehled o dosud aplikované onkolytické léčbě u těchto melanomů poskytují Soldozy et al [112]. V několika případových studiích se ukázalo jako nadějně podávání Rigviru (echovirus-7) u melanomu metastazujícího do mozku (sledovaná pacientka byla v době publikace stabilní bez progresu po dobu 3,8 roku) [113] nebo do plic [114]. Podrobný přehled výsledků klinických studií, které probíhaly s použitím Rigviru v letech 1968–1991 v Lotyšsku, podávají Alberts et al [37]. Autoři uvádějí, že v porovnání s doporučeným postupem (observace) po chirurgickém odstranění nádoru melanomu ve stadiu II snižovalo podávání Rigviru riziko progresu onemocnění 6,67× a pacienti se stadiem IB nebo II měli při podávání Rigviru 4,39–6,57× nižší mortalitu. První laboratorní testy také naznačují, že Rigvir by mohl být aktivní i proti uveálnímu (nitroočnímu) melanomu [115], kde by mohlo být použití OV odvozených od HSV-1 (např. T-VEC) nevhodné, protože HSV-1 paradoxně povzbuzuje růst těchto nádorových buněk [116]. Podle dostupných informací se tedy Rigvir jeví jako velmi slibný OV pro léčbu melanomu, i když podmínky jeho výroby a distribuce zatím nejsou zcela jasné (viz výše). Výsledky studií konaných za železnou oponou by bylo třeba potvrdit a doplnit moderními klinickými studiemi.

### Nádory krve tvorby

V interview dr. Russella, nestora onkolytické terapie, uveřejněném v roce 2021 v časopise *Human Gene Therapy* na téma OV [117] byla mezi nejúspěšnější příklady onkolytické viroterapie zmíněna kazuistika, v níž šlo o pacientku s mnohočetným myelomem. Pacientka byla původně neúspěšně léčena transplantačně, po druhé transplantaci došlo k prudkému relapsu s infiltrací myelomu do kostní dřeně a kromě nových

ložisek ke vzniku velkého tumoru na čele. Po podání onkolytického spalničkového viru ve velké dávce ( $1 \times 10^{11}$  virů v jedné infuzní dávce) tumor na čele prakticky do týdne vymizel. Postupně došlo i k vymizení ostatních metastáz a po dalších 7 let (až do současnosti) nebyl žádný relaps onemocnění pozorován. Již v roce 2012 uvedli Bais et al přehled [118] do té doby použitých virů s onkolytickou aktivitou, především v rámci léčení pacientů s mnohočetným myelomem. U autologních transplantací kmenovými buňkami mělo použití vybraných virů směřovat k očištění transplantovaného materiálu od případné příměsi nádorových buněk. Nicméně v době publikace zmiňovaného článku nebyl navržený způsob čištění ještě klinicky vyzkoušen. Během následujícího desetiletí se použití OV v hematologii rozšířilo i na další hematologické malignity, i když mnohočetný myelom zřejmě zůstal nejčastějším terčem. Přibyla však akutní, ale i chronická myeloidní leukemie. Podrobný přehled současného stavu s upozorněním na zkušenost, která je v našem přehledu často opakována, a sice že namísto virové monoterapie je úspěšnějším postupem vybavení viru dalšími zbraněmi nebo odolností proti neutralizaci antivirových protilátek, najdeme v práci autorů Innao et al [119]. Vedle širokého přehledu použitých virů je v uvedeném přehledu nabízena i rozsáhlejší paleta malignit, při nichž došlo k použití viroterapie, a kromě mnohočetného myelomu to byly akutní i chronické leukemie, Burkittův nebo non-hodgkinský lymfom. Výběrem vhodného virového nosiče onkolytického účinku se okrajově zabývá přehledová práce Heidebüchela a Engelanda [20]. Autoři upozorňují na výhodnost spojení konstruktů označovaných jako BITE (viz výše) a OV. Léčba pomocí BITE v podobě tzv. blinatumomabu (CD3/CD19) se ukázala jako velice úspěšná, zvláště u některých hematologických malignit odvozených od B-lymfocytů. Nevýhodou byl krátký poločas v séru, což vyžadovalo dlouhodobé infuze. Situaci může řešit vybavení OV schopností produkovat tyto bispecifické molekuly, a tak vedle vlastního účinku zainteresovat do protinádorového pů-

sobení i další imunokompetentní buňky. V současné době je plánována první průzkumná klinická studie testující tento přístup pro léčbu B-buněčných lymfomů pomocí OV vakcinie RGV004 exprimujícího CD3/CD19 BITE (NCT04887025).

### Nádory dělohy

Jestliže se tento přehled soustředí na využití virů jako léčebných prostředků proti nádorům, zasluží si uvést tento odstavec částí názvu citovaného článku „virus proti viru“ [120]. Je již poměrně dlouho známo, že zdrojem některých nádorových bujení je virová infekce. V případě karcinomu děložního krčku jde o infekci lidským papilomavirem (human papillomavirus – HPV), u něhož bylo identifikováno několik typů odpovědných za vznik nádoru. Jejich celková prevalence přesahovala 99 % testovaných vzorků [121]. V nádorových buňkách HPV potlačuje funkci proteinů p53 a RB, a proto jsou tyto nádory zvláště vhodným cílem pro oAd [120]. V současné době probíhá v Číně několik klinických studií s použitím oAd Oncorine (H101) u rekurentních nádorů děložního čípku a v počátečních fázích je i testování viru spalniček (MV-NIS) nebo OV odvozený od HSV-1 (HF10). NDV, který se historicky zkoušel na léčbu řady nádorů vč. nádorů dělohy [122], se zatím osvědčil pouze v laboratorních testech u HPV indukovaných nádorů, kde byl přenášen na místo účinku mezenchymálními kmenovými buňkami [123].

### Nádory ledvin

Použití OV pro léčbu urologických nádorů přehledně shrnuje práce Taguchiho et al [124]. U nádorů ledvin se přednostně zkoušelo použití preparátů odvozených od viru vakcinie (Pexa-Vec/pexastimogene devacirepvec/JX-594) a NDV, kde však stále okolo výsledků panují kontroverze. V současnosti je ve II. fázi klinického testování Pexa-Vec (v kombinaci s anti-PD-1 protilátkou) a v počátečních fázích testování další varianty geneticky upraveného viru vakcinie PF-07263689 vyráběná firmou Pfizer, několik variant oAd a OV odvozené od HSV-1 (HSV1716). Z experimentálních studií v oblasti nádorů ledvin, je za-



jímavá práce Wang et al, kteří k ověření možnosti lytických schopností na buněčných liniích nádorů ledvin nově použili zvířecí reovirus, virus katarální horečky ovcí (bluetongue virus, BTV) [125]. O tomto viru bylo již známo, že je schopen lyzovat buňky lidského karcinomu jater nebo prostaty. Analytické ověření provedené na tkáňových kulturách a též na myším modelu vedlo k závěru, že BTV je účinným i na nádorové buňky lidských ledvin. Pozoruhodná je i recentní studie na myším modelu metastazujících orthotopických nádorů ledvin, kde se podařilo ukázat, že systémové podávání preparátu Pexa-Vec (transperitoneálně) vede k remodelaci nádorového mikroprostředí, akumulaci CD4+/CD8+ lymfocytů a dendritických buněk a k lepším terapeutickým výsledkům než systémové podání sunitinibu, který patří ke standardům léčby pomocí tzv. multityrozinkinázových inhibitorů [126].

### Nádory močového měchýře

Výskyt nádorů močového měchýře patří globálně mezi častější, a to hlavně ve státech s obyvatelstvem, které má vysoký věkový průměr. V jihovýchodní Asii a Africe je výskyt zřetelně nižší než v Evropě nebo Severní Americe, zatímco v Austrálii a na Novém Zélandu je naopak nejvyšší [127]. Incidence je o něco vyšší u mužů a zvyšuje se s věkem tak, že začíná stoupat od 40 let věku a maxima dosahuje v 80 letech. Za významný rizikový faktor je považováno kouření.

U těchto nádorů lze vzestup virově onkolytického léčebného přístupu s použitím různých virů sledovat již od roku 2006 [128]. Postupně se zvyšoval počet pokusů o optimalizaci léčby této velice heterogenní skupiny nádorů [129–132]. Pro stratifikaci pacientů vhodných k léčbě OV by mohl v budoucnu napomoci i nedávno navržený systém založený na určení globálního metylačního statusu nádorů pomocí tzv. 5mC skóre. Toto skóre je založeno na komplexní analýze exprese regulátorů 5-methylcytosinu a podle autorů dokáže spolehlivě určit molekulární subtypy a imunofenotypy u nádorů močového měchýře a také predikovat klinický výsledek zvo-

lené léčby [133]. Snad nejkompaktněji přehled léčebných postupů u nádorů močového měchýře najdeme u Nelsonové [134]. Použití OV na úrovni I. klinické fáze zmiňuje poměrně podrobně jak v podobě monoterapie, tak ve spojení s dalšími protinádorovými prostředky (např. onkolytický coxsackie virus CAVATAC s mitomycinem C). Mezi dalšími OV jsou zmiňovány dva oAd. Jedním je chimérický Ad11/3 enadenotucirev (dříve ColoAd1), který v místě účinku (nádorové tkáni) provokuje zánětlivou reakci [135] a druhým CG0070 vyzbrojený GM-GSF molekulou, jehož pozitivní účinek v podobě remise se dostavil téměř u 50 % léčených pacientů [136]. Léčba OV byla sice často provázena vedlejšími projevy, ale jejich míra dosahovala maximálně III. stupně ve zvladatelné podobě. Do klinického testování pro léčbu nádorů močového měchýře vstupuje i obdoba preparátu PROSTVAC (viz nádory prostaty) a používá se dvousložková poxviróvá vakcína PANVAC, která kromě TRICOM imunostimulačních molekul nese geny buněčné adheze CEA a mucinu MUC1 [137]. Publikování výsledků z II. fáze klinického testování (NCT02015104) lze očekávat v brzké době.

### Nádory hlavy a krku

Souhrn přístupů používaných v imunoterapii nádorů hlavy a krku poskytuje přehledová práce Chenga et al [138]. Do našeho přehledu se nádory ústní dutiny, nosohltanu a hrtanu dostávají proto, že i mezi tradičními přístupy chirurgické, ozařovací a chemoterapeutické se v poslední době připojila alternativa v podobě imunoviroterapie. Kromě léčby v Číně schváleným oAd Oncorine (H101) se dnes v I. fázích klinického testování používají různé varianty dalších oAd (VCN-01; OBP-301; CAD-VEC), spalničkový virus (MV-NIS), coxsackie virus 21 (CAVATAC), virus vakcinie (GL-ONC1; JX-594) a vektory odvozené od HSV-1 (HF10; ONCR-177), VSV (VSV-IFN $\beta$ -NIS). Do II a III. fáze se dostal Reolysin (pelareorep). Viroterapie je zmiňována i jako alternativní sekundární léčba refrakterních nádorů štítné žlázy, kde jsou klasické OV testovány zatím pouze preklinicky (NV1023, G47 $\Delta$ ), ale nerepli-

kující se virové vektory odvozené od Ad pro genovou terapii (VB-111 nebo rAd-p53) procházejí II. nebo IV. fází klinických studií [139].

### Závěry

Viroterapie je prudce se rozvíjející oblast protinádorové léčby, ale dosud není k dispozici dostatek údajů pro komparativní analýzy různých OV. Výjimkou je recentně publikovaná metaanalýza zahrnující 13 klinických studií II–III. fáze, která dovolila srovnání účinnosti čtyř OV: SVV-010 (NTX-010), Pexa-Vec (pexas-timogene devacirepvec/JX-594), T-VEC (talimogene laherparepvec/Imlygic<sup>TM</sup>) a reoviru (pelareorep/Reolysin) [49]. Ukázalo se, že z hlediska ORR a závažnosti vedlejších příznaků (adverse effects grade) je nejvýhodnější použití T-VEC samostatně nebo ve spojení s další systémovou léčbou, přičemž spojení pouze s chemoterapií nevedlo ke zvýšení úspěšnosti. Naproti tomu kombinace s ICIs byla výhodnější díky nepřítomnosti vedlejších příznaků [49]. Mezi nejdéle klinicky používanými OV patří Oncorine (H101), oAd schválený v Číně pro léčbu nádorů hlavy a krku; přesto je k dispozici jen velmi málo publikovaných dat o jeho klinické účinnosti v praxi. V současnosti se Oncorine (H101) zkouší pro léčbu řady dalších nádorů [40]. Z metaanalýz vyplývá, že pacienti léčení pouze H101 nebo H101 v kombinaci s chemoterapií mají signifikantně vyšší ORR než pacienti léčení pouze chemoterapií (OS bylo 1,23 $\times$  vyšší než v kontrolní skupině) a pozorovaný terapeutický efekt byl nižší u nádorů jater [140]. Data o klinické účinnosti preparátu Imlygic<sup>TM</sup> (talimogenum laherparepvecum/T-VEC), který je na trhu v USA a EU teprve od roku 2015, jsou shromažďována postupně [109] a naznačují, že na léčbu nejlépe odpovídají pacienti, u kterých je T-VEC použit jako léčba první volby pro lokálně a regionálně pokročilé melanomy. Terapie s využitím T-VEC by tedy měla být u rekurentního melanomu zvažována časně, v okamžiku, kdy je zřejmé, že chirurgický zákrok nepovede k vyléčení v důsledku výskytu transitorních melanomových metastáz. Podle dostupných údajů poskytuje u metastazujících melanomů velmi dobré výsledky léčba Rigvi-

rem [37], kde však chybí nezávislá data z klinického použití mimo zemi původu. Pro léčbu rekurentních glioblastomů jsou velkou nadějí onkolytické herpesviry a adenoviry. V Japonsku nedávno schválený preparát DELYTACT (teserpaturev/G47Δ) prošel klinickými testy v režimu přelomové terapie, neboť se od zavedení léčby temozolomidem a metodou „tumor treating fields“ (Optune™) stal prvním lékem, který prodloužil přežití pacientů s tímto agresivním nádorem, a u části z nich má potenciál nádor zcela vyléčit [86]. Pro pacienty s touto diagnózou byl v USA i EU schválen v režimu „orphan drug“ také zástupce oAd, DNX-2401 (tasadenoturev/Delta-24-RGD vyvíjený firmou DNATrix), který způsobuje virem indukované nekrózy nádorové tkáně [141]. Není vyloučeno, že kombinace výše zmíněných účinných léčebných přístupů může v budoucnu změnit standardní management léčby maligních gliomů.

V režimu „orphan drug“ bylo FDA i EMA schváleno použití preparátu Pelareorep (Reolysin) pro léčbu rakoviny pankreatu a vaječnicků. Pelareorep je vyvíjen a vyráběn společností Oncolytics Biotech, Inc. [142].

Je možné, a dokonce i pravděpodobné, že v souvislosti s pokrokem genového inženýrství se příprava onkologických virů bude dít na zakázku a podobně jako výroba vakcín i „průmyslově“. Příkladem mohou být např. firmy HALIX [143] nebo Oncolys BioPharma [144]. Posledně jmenovaná čínská firma získala v roce 2019 domácí licenci pro Telomelysin (OBP-301), jehož účinnost vyplývá z vnesení telomerázového promotoru do cílových (nádorových) buněk. Na základě dosažených výsledků při testování účinku Telomelysinu se předpokládají [145] optimální výsledky při jeho aplikaci v kombinaci s ICI. Za zmínku stojí v roce 2008 založené centrum International Virotherapy Centrum (Dubai, UEA) [146] orientované na zprostředkování léčby Rigvirem. Postupně vznikly i další formy klinik, které se na léčbu nádorů onkolytickými viry soustředily, jako např. Digital Virotherapy Clinic.

Léčba nádorových onemocnění pomocí OV a její úspěšnost je bezesporu závislá na tom, jak dobře je proti nádoro-

vému procesu namířena, jinými slovy, jak podrobně dokážeme identifikovat odlišnosti mezi nádorovými a normálními buňkami. Je tedy závislá na kvalitě molekulární diagnostiky. Na základě této diagnostiky můžeme vybrat vhodný virus, jeho výstavbu, příp. paralelní – doprovodnou – terapii jinými prostředky. Např. v nabídce společnosti CeGaT zabývající se zakázkovou nádorovou diagnostikou najdeme 766 genů asociovaných s nádory [147]. Vzhledem ke značné variabilitě nádorových onemocnění jsme postaveni před úkoly jednou poměrně jednoduché, kdy odlišnosti tkví v genotypu nádorových buněk, jako je tomu v případě chronické myeloidní leukemie, nebo naopak velmi složité, kdy klinicky téměř stejný typ nádoru může být charakterizován značnou variabilitou a nestabilitou především ve své genové výstavbě a její aktivitě.

Výběr vhodného OV pro konkrétní využití je však limitován nejen nedostatečnou molekulární diagnostikou nádorů, ale také absencí obecných kritérií pro použití OV. Preklinické ani klinické testy bohužel zatím nejsou realizovány tak, aby bylo možné nějaká kritéria odvodit. Většinou prověřují účinnost jen jediného OV, i v preklinickém výzkumu jsou komparativní studie, které by porovnávaly účinky několika virů na stejném terénu spíše výjimkou [148]. V klinických studiích nedochází ani ke stratifikaci pacientů, ze které by mohl vzejít nějaký predikční profil pro návrh personalizovaného použití konkrétního OV pro konkrétního pacienta. To vše ukazuje na potřebnost vzniku konzorcií, která umožní harmonizovaný a standardizovaný sběr dat pro různé pacienty, typy nádorů a různé OV [149]. To by bezpochyby pomohlo k vybudování silnější pozice imunoviroterapie na poli protinádorové léčby a OV by se pak mohly stát účinnou inovativní a pravděpodobně personalizovanou protinádorovou léčbou hlavně pro pacienty, kteří trpí agresivními typy rakoviny.

#### Podporující agentury a sponzoři

Tato práce vznikla za podpory projektu „ChemBioDrug“ reg. č.: CZ.02.1.01/0.0/0.0/16\_019/0000729 financovaného z OP VVV. Naše poděkování patří také sponzorům GHC GENETICS, s.r.o., a Biogen Praha, s.r.o., za jejich podporu při přípravě díla.

#### Literatura

1. Quaresma M, Coleman MP, Rachet B. 40-year trends in an index of survival for all cancers combined and survival adjusted for age and sex for each cancer in England and Wales, 1971–2011: a population-based study. *Lancet* 2015; 385(9974): 1206–1218. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61396-9.
2. De Angelis R, Sant M, Coleman MP et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO-CARE-5 – a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15(1): 23–34. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70546-1.
3. Španielová H. Viry, které uzdravují. *Vesmír* 2010; 89(3): 181–183.
4. Mozaffari Nejad AS, Noor T, Munim ZH et al. A bibliometric review of oncolytic virus research as a novel approach for cancer therapy. *Virology* 2021; 18(1): 98. doi: 10.1186/s12985-021-01571-7.
5. Kuryk L, Vassilev L, Ranki T et al. Toxicological and biodistribution profile of a GM-CSF-expressing, double-targeted, chimeric oncolytic adenovirus ONCOS-102 – support for clinical studies on advanced cancer treatment. *PLoS One* 2017; 12(8): e0182715. doi: 10.1371/journal.pone.0182715.
6. Santry LA, van Vloten JP, Knapp JP et al. Tumour vasculature: friend or foe of oncolytic viruses? *Cytokine Growth Factor Rev* 2020; 56: 69–82. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.07.007.
7. Rahman MM, McFadden G. Oncolytic viruses: newest frontier for cancer immunotherapy. *Cancers* 2021; 13(21): 5452. doi: 10.3390/cancers13215452.
8. Humeau J, Le Naour J, Galluzzi L et al. Trial watch: intratumoral immunotherapy. *Oncoimmunology* 2021; 10(1): 1984677. doi: 10.1080/2162402X.2021.1984677.
9. Roy DG, Geoffroy K, Marguerie M et al. Adjuvant oncolytic virotherapy for personalized anti-cancer vaccination. *Nat Commun* 2021; 12(1): 2626. doi: 10.1038/s41467-021-22929-z.
10. Kaufman HL, Kohlhapp FJ, Zloza A. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14(9): 642–662. doi: 10.1038/nrd4663.
11. Elvington M, Liszewski MK, Atkinson JP. CD46 and oncologic interactions: friendly fire against cancer. *Antibodies* 2020; 9(4): 59. doi: 10.3390/antib9040059.
12. Fernandes J. Oncogenes: the passport for viral oncology through PKR inhibition. *Biomark Cancer* 2016; 8: 101–110. doi: 10.4137/BIC.S33378.
13. Jhawar SJ, Thandoni A, Bommarreddy PK et al. Oncolytic viruses – natural and genetically engineered cancer immunotherapies. *Front Oncol* 2017; 7: 202. doi: 10.3389/fonc.2017.00202.
14. Verheije MH, Rottier PJM. Retargeting of viruses to generate oncolytic agents. *Adv Virol* 2012; 2012: 798526. doi: 10.1155/2012/798526.
15. O’Shea C, Miyake-Stoner SJ, Powers CJ et al. Highly selective and potent p16-CDK-RB-E2F targeted oncolytic virus therapies. *J Clin Oncol* 2021; 39 (Suppl 15): e14543–e14543. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.e14543.
16. Pascual-Pasto G, Bazan-Peregrino M, Olaciregui NG et al. Therapeutic targeting of the RB1 pathway in retinoblastoma with the oncolytic adenovirus VCN-01. *Sci Transl Med* 2019; 11(476): eaat9321. doi: 10.1126/scitranslmed.aat9321.
17. Kawashima T, Kagawa S, Kobayashi N et al. Telomerase-specific replication-selective virotherapy for human cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10(1): 285–292. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-1075-3.
18. Chaurasiya S, Fong Y, Warner SG. Optimizing oncolytic viral design to enhance antitumor efficacy: progress and challenges. *Cancers* 2020; 12(6): 1699. doi: 10.3390/cancers12061699.
19. Pol JG, Workenhe ST, Konda P et al. Cytokines in oncolytic virotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev* 2020; 56: 4–27. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.10.007.

20. Heidbuechel JPW, Engeland CE. Oncolytic viruses encoding bispecific T cell engagers: a blueprint for emerging immunovirotherapies. *J Hematol Oncol* 2021; 14(1): 63. doi: 10.1186/s13045-021-01075-5.
21. Kontermann RE, Ungerechts G, Nettelbeck DM. Viro-antibody therapy: engineering oncolytic viruses for genetic delivery of diverse antibody-based biotherapeutics. *MABs* 2021; 13(1): 1982447. doi: 10.1080/19420862.2021.1982447.
22. Freedman JD, Duffy MR, Lei-Rossmann J et al. An oncolytic virus expressing a T-cell engager simultaneously targets cancer and immunosuppressive stromal cells. *Cancer Res* 2018; 78(24): 6852–6865. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-1750.
23. Bořilová S, Grell P, Bílek O et al. Biomarkers for predicting response to immunotherapy with immune checkpoint inhibitors. *Onkologie* 2020; 14(5): 205–212. doi: 10.36290/xon.2020.075.
24. McGray AJR, Huang R-Y, Battaglia S et al. Oncolytic Maraba virus armed with tumor antigen boosts vaccine priming and reveals diverse therapeutic response patterns when combined with checkpoint blockade in ovarian cancer. *J Immunother Cancer* 2019; 7(1): 189. doi: 10.1186/s40425-019-0641-x.
25. Mihályová J, Jelínek T, Kaščík M et al. Practical aspects of CAR-T cell therapy. *Klin Onkol* 2022; 35(1): 44–54. doi: 10.48095/ccko202244.
26. Aalipour A, Le Boeuf F, Tang M et al. Viral delivery of CAR targets to solid tumors enables effective cell therapy. *Mol Ther Oncolytics* 2020; 17: 232–240. doi: 10.1016/j.omto.2020.03.018.
27. Ferguson MS, Lemoine NR, Wang Y. Systemic delivery of oncolytic viruses: hopes and hurdles. *Adv Virol* 2012; 2012: e805629. doi: 10.1155/2012/805629.
28. Xu W, Atkinson VG, Menzies AM. Intratumoral immunotherapies in oncology. *Eur J Cancer* 2020; 127: 1–11. doi: 10.1016/j.ejca.2019.12.007.
29. Koski A, Bramante S, Kipar A et al. Biodistribution analysis of oncolytic adenoviruses in patient autopsy samples reveals vascular transduction of noninjected tumors and tissues. *Mol Ther* 2015; 23(10): 1641–1652. doi: 10.1038/mt.2015.125.
30. Dal Corso A, Pignataro L, Belvisi L et al. Innovative linker strategies for tumor-targeted drug conjugates. *Chemistry* 2019; 25(65): 14740–14757. doi: 10.1002/chem.201903127.
31. Garofalo M, Bellato F, Magliocca S et al. Polymer coated oncolytic adenovirus to selectively target hepatocellular carcinoma cells. *Pharmaceutics* 2021; 13(7): 949. doi: 10.3390/pharmaceutics13070949.
32. Sewald X, Motamedi N, Mothes W. Viruses exploit the tissue physiology of the host to spread in vivo. *Curr Opin Cell Biol* 2016; 41: 81–90. doi: 10.1016/j.cceb.2016.04.008.
33. Reale A, Calistri A, Altomonte J. Giving oncolytic viruses a free ride: carrier cells for oncolytic virotherapy. *Pharmaceutics* 2021; 13(12): 2192. doi: 10.3390/pharmaceutics13122192.
34. Aldrak N, Alsaab S, Algethami A et al. Oncolytic herpes simplex virus-based therapies for cancer. *Cells* 2021; 10(6): 1541. doi: 10.3390/cells10061541.
35. Cunliffe TG, Bates EA, Parker AL. Hitting the target but missing the point: recent progress towards adenovirus-based precision virotherapies. *Cancers* 2020; 12(11): 3327. doi: 10.3390/cancers12113327.
36. Chan WM, McFadden G. Oncolytic poxviruses. *Annu Rev Virol* 2014; 1(1): 119–141. doi: 10.1146/annurev-virol-031413-085442.
37. Alberts P, Tilgase A, Rasa A et al. The advent of oncolytic virotherapy in oncology: the Rigvir® story. *Eur J Pharmacol* 2018; 837: 117–126. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.08.042.
38. Alberts P. Comment on McCarthy, C.; et al. Developing picornaviruses for cancer therapy. *Cancers* 2019; 11, 685. *Cancers* 2020; 12(7): 1775. doi: 10.3390/cancers12071775.
39. State Agency of Medicines Republic of Latvia. Rigvir marketing authorisation suspended; information for current patients. [online]. Available from: <https://www.zva.gov.lv/en/news-and-publications/news/rigvir-marketing-authorisation-suspended-information-current-patients>.
40. Liang M. Oncorine, the world first oncolytic virus medicine and its update in China. *Curr Cancer Drug Targets* 2018; 18(2): 171–176. doi: 10.2174/1568009618666171129221503.
41. Ferrucci PF, Pala L, Conforti F et al. Talimogene laherparepvec (T-VEC): an intralesional cancer immunotherapy for advanced melanoma. *Cancers* 2021; 13(6): 1383. doi: 10.3390/cancers13061383.
42. Shen Y, Nemunaitis J. Herpes simplex virus 1 (HSV-1) for cancer treatment. *Cancer Gene Ther* 2006; 13(11): 975–992. doi: 10.1038/sj.cgt.7700946.
43. Sugawara K, Iwai M, Ito H et al. Oncolytic herpes virus G47Δ works synergistically with CTLA-4 inhibition via dynamic intratumoral immune modulation. *Mol Ther Oncolytics* 2021; 22: 129–142. doi: 10.1016/j.omto.2021.05.004.
44. Taguchi S, Fukuhara H, Todo T. Oncolytic virus therapy in Japan: progress in clinical trials and future perspectives. *Jpn J Clin Oncol* 2019; 49(3): 201–209. doi: 10.1093/jcco/hyy170.
45. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5): E359–E386. doi: 10.1002/ijc.29210.
46. Lawler SE, Speranza M-C, Cho C-F et al. Oncolytic viruses in cancer treatment: a review. *JAMA Oncol* 2017; 3(6): 841–849. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.2064.
47. Chaurasiya S, Fong Y. Viroimmunotherapy for breast cancer: promises, problems and future directions. *Cancer Gene Ther* 2021; 28(7–8): 757–768. doi: 10.1038/s41417-020-00265-6.
48. Zhang H, Xie W, Zhang Y et al. Oncolytic adenoviruses synergistically enhance anti-PD-L1 and anti-CTLA-4 immunotherapy by modulating the tumour microenvironment in a 4T1 orthotopic mouse model. *Cancer Gene Ther* 2021; 29(5): 1–10. doi: 10.1038/s41417-021-00389-3.
49. Xie R, Bi X, Shang B et al. Efficacy and safety of oncolytic viruses in advanced or metastatic cancer: a network meta-analysis. *Virol J* 2021; 18(1): 158. doi: 10.1186/s12985-021-01630-z.
50. Carter ME, Koch A, Lauer UM et al. Clinical trials of oncolytic viruses in breast cancer. *Front Oncol* 2021; 11: 803050. doi: 10.3389/fonc.2021.803050.
51. Bernstein V, Ellard SL, Dent SF et al. A randomized phase II study of weekly paclitaxel with or without pelareorep in patients with metastatic breast cancer: final analysis of Canadian Cancer Trials Group IND.213. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 167(2): 485–493. doi: 10.1007/s10549-017-4538-4.
52. Hall BL, Leronni D, Miyagawa Y et al. Generation of an oncolytic herpes simplex viral vector completely retargeted to the GDNF receptor GFRα1 for specific infection of breast cancer cells. *Int J Mol Sci* 2020; 21(22): 8815. doi: 10.3390/ijms21228815.
53. Annels NE, Simpson GR, Denyer M et al. Oncolytic reovirus-mediated recruitment of early innate immune responses reverses immunotherapy resistance in prostate tumors. *Mol Ther Oncolytics* 2021; 20: 434–446. doi: 10.1016/j.omto.2020.09.010.
54. Boettcher AN, Usman A, Morgans A et al. Past, current, and future of immunotherapies for prostate cancer. *Front Oncol* 2019; 9: 884. doi: 10.3389/fonc.2019.00884.
55. Dhatchinamoorthy K, Colbert JD, Rock KL. Cancer immune evasion through loss of MHC class I antigen presentation. *Front Immunol* 2021; 12: 636568. doi: 10.3389/fimmu.2021.636568.
56. Liu Y-T, Sun Z-J. Turning cold tumors into hot tumors by improving T-cell infiltration. *Theranostics* 2021; 11(11): 5365–5386. doi: 10.7150/thno.58390.
57. Zhao H, Wu L, Yan G et al. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduct Target Ther* 2021; 6(1): 1–46. doi: 10.1038/s41392-021-00658-5.
58. Patel D, McKay R, Parsons JK. Immunotherapy for localized prostate cancer: the next frontier? *Urol Clin North Am* 2020; 47(4): 443–456. doi: 10.1016/j.ucl.2020.07.008.
59. Adamaki M, Zoumpourlis V. Immunotherapy as a precision medicine tool for the treatment of prostate cancer. *Cancers* 2021; 13(2): 173. doi: 10.3390/cancers13020173.
60. Cheng H, Wang Y, Liu C et al. Development and verification of a prostate cancer prognostic signature based on an immunogenomic landscape analysis. *Front Oncol* 2021; 11: 711258. doi: 10.3389/fonc.2021.711258.
61. Eigl BJ, Chi K, Tu D et al. A randomized phase II study of pelareorep and docetaxel or docetaxel alone in men with metastatic castration resistant prostate cancer: CCTG study IND 209. *Oncotarget* 2018; 9(8): 8155–8164. doi: 10.18632/oncotarget.24263.
62. Singh P, Pal SK, Alex A et al. Development of PROS-TVAC immunotherapy in prostate cancer. *Future Oncol* 2015; 11(15): 2137–2148. doi: 10.2217/fon.15.120.
63. Gully JL, Borre M, Vogelzang NJ et al. Phase III trial of PROSTVAC in asymptomatic or minimally symptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37(13): 1051–1061. doi: 10.1200/JCO.18.02031.
64. Zhu H, Liu X. Advances of tumorigenesis, diagnosis at early stage, and cellular immunotherapy in gastrointestinal malignancies. *Front Oncol* 2021; 11: 666340. doi: 10.3389/fonc.2021.666340.
65. Russo M, Sogari A, Bardelli A. Adaptive evolution: how bacteria and cancer cells survive stressful conditions and drug treatment. *Cancer Discov* 2021; 11(8): 1886–1895. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-1588.
66. Russo M, Crisafulli G, Sogari A et al. Adaptive mutability of colorectal cancers in response to targeted therapies. *Science* 2019; 366(6472): 1473–1480. doi: 10.1126/science.aav4474.
67. Kim CW, Chon HJ, Kim C. Combination immunotherapies to overcome intrinsic resistance to checkpoint blockade in microsatellite stable colorectal cancer. *Cancers* 2021; 13(19): 4906. doi: 10.3390/cancers13194906.
68. Geevarghese SK, Geller DA, de Haan HA et al. Phase II study of oncolytic herpes simplex virus NV1020 in patients with extensively pretreated refractory colorectal cancer metastatic to the liver. *Hum Gene Ther* 2010; 21(9): 1119–1128. doi: 10.1089/hum.2010.020.
69. Hu J, Lu R, Zhang Y et al. β-adrenergic receptor inhibition enhances oncolytic herpes virus propagation through STAT3 activation in gastric cancer. *Cell Biosci* 2021; 11(1): 174. doi: 10.1186/s13578-021-00687-1.
70. Ilyas FZ, Beane JD, Pawlik TM. The state of immunotherapy in hepatobiliary cancers. *Cells* 2021; 10(8): 2096. doi: 10.3390/cells10082096.

Kompletní seznam literatury naleznete v online verzi článku na [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz).

# Predictive biomarkers of response to immunotherapy in triple-negative breast cancer – state of the art and future perspectives

## Prediktívne biomarkery v imunoterapii triple-negatívneho karcinómu prsníka – súčasné poznatky a perspektívy

Tancoš V., Blichárová A.

Ústav patológie UPJŠ LF a UNLP, Košice, Slovenská republika

### Summary

**Background:** Immunotherapy by using immune checkpoint inhibitors (ICIs) heralded a new era in the treatment of patients with advanced triple-negative breast cancer (TNBC). Nevertheless, in a substantial proportion of TNBC patients, the clinical outcomes of ICIs treatment remain unpredictable and proper biomarkers to identify tumors sensitive to immunotherapy are urgently needed. Currently, the most clinically relevant biomarkers used to predict efficacy of ICIs in patients with advanced TNBC remain the immunohistochemical analysis of programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression, the assessment of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) present in the tumor microenvironment (TME), and the evaluation of the tumor mutational burden (TMB). Emerging biomarkers related to activation of the transforming growth factor beta signaling pathway, the discoidin domain receptor 1, and thrombospondin-1 as well as other cellular and molecular factors present within TME, have the potential to be utilized as predictors of response to ICIs in the future. **Purpose:** In this review, we summarize the current knowledge of mechanisms regulating PD-L1 expression, of the predictive value of TILs as well as of associated cellular and molecular components present in the TME in TNBC. Furthermore, TMB and emerging biomarkers with potential value in predicting efficacy of ICIs are discussed, and new therapeutic strategies will be outlined.

### Key words

triple-negative breast cancer – immunotherapy – programmed death-ligand 1 – tumor infiltrating lymphocytes – tumor mutational burden

### Súhrn

**Východiská:** Imunoterapia s využitím inhibítorov imunitných kontrolných bodov (immune checkpoint inhibitors – ICIs) ohlásila novú éru v liečbe pokročilého triple-negatívneho karcinómu prsníka (TNBC). Avšak v značnej časti pacientov s TNBC je klinický dopad liečby ICIs nepredvídateľný a vhodné biomarkery identifikujúce nádory citlivé na imunoterapiu sú veľmi potrebné. V súčasnosti klinicky najviac relevantné prediktívne biomarkery účinnosti ICIs predstavuje imunohistochemická analýza expresie ligandu 1 programovanej bunkovej smrti (PD-L1), hodnotenie tumor infiltrujúcich lymfocytov (TIL) v nádorovom mikroprostredí (tumor microenvironment – TME) a vyšetrenie nádorovej mutačnej nálože (tumor mutational burden – TMB). Nové biomarkery súvisiace s aktiváciou signálnej dráhy transformačného rastového faktora beta, s receptorom 1 domény diskoidínu a s trombospondínom 1, ako aj mnohé ďalšie celulórné a molekulárne faktory prítomné v TME, predstavujú potenciálne prediktory účinnosti ICIs využiteľné v budúcnosti. **Cieľ:** V predkladanom prehľadovom článku sumarizujeme súčasné poznatky o regulácii PD-L1 a o prediktívnej hodnote TIL a s nimi súvisiacimi celulórnymi a molekulárnymi komponentmi prítomnými v systéme TME v TNBC. Tiež sa venujeme TMB a novým biomarkerom s potenciálnou úlohou v predikcii účinnosti ICI a pokúsime sa načrtnúť nové terapeutické stratégie.

### Kľúčové slová

triple-negatívny karcinóm prsníka – imunoterapia – ligand 1 programovanej bunkovej smrti – tumor infiltrujúce lymfocyty – nádorová mutačná nálož

The authors declare that 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.



MUDr. Alžbeta Blichárová, PhD  
Ústav patológie UPJŠ LF a UNLP  
Rastislavova 43  
040 01 Košice  
Slovenská republika  
e-mail: alzbeta.blicharova@upjs.sk

Submitted/Obdržané: 19. 1. 2022

Accepted/Prijaté: 17. 7. 2021

doi: 10.48095/ccko202328

## Introduction

Triple-negative breast cancer (TNBC) is the appellation used to describe carcinomas of the breast which are negative for estrogen receptors (ER) as well as progesterone receptors, and which lack overexpression of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) [1]. About 10–20% of breast carcinomas meet the diagnostic criteria of TNBC [2]. Histologically, these relatively common tumors represent high-grade malignancies, which behave clinically in an aggressive fashion [3]. Distant metastases occur early in the clinical setting and the disease-specific survival of patients with TNBC is poor when compared to other breast carcinoma subtypes [4,5]. The negative hormone receptor status renders tumor cells of TNBC irresponsive to selective ER modulation therapy [6,7], and the lack of *HER2* amplification makes clinical success and efficacy of treatment with trastuzumab [8] or other types of targeted therapy [9] highly unlikely. Therefore, standard chemotherapy regimens remain the mainstay in handling TNBC [10–12], and effective treatment modalities are urgently needed to ameliorate the dire clinical outcome of oncological patients having this type of breast cancer [13].

The very important role of immune checkpoints in regulating immune responses engaged in the cancer-elimination process has been corroborated in various human malignancies [14]. Programmed cell death protein-1 (PD-1) represents the immune checkpoint which delivers the most robust immunosuppressing signals [15]. In previously activated T-cell, PD-1 causes exhaustion [16] or anergy [17]. Cancer cells are capable to activate PD-1 on tumor-antigen specific T-cells by aberrantly expressing on their surface programmed death-ligand 1 (PD-L1) [18]. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are novel immunotherapy agents, which cause the disruption of the interaction between PD-1 and PD-L1 [18]. This reinvigorates tumor-specific cytotoxic CD8+ T cells and ultimately leads to cancer cell elimination [19]. Over the past several years, treatment with ICIs has repeatedly proven to be superior to conven-

tional chemotherapeutical approaches by granting significant survival benefit in oncological patients having various types of cancer, including malignant melanoma [20], advanced non-small cell lung carcinoma [21,22], head and neck cancer [23], urothelial cancer [24], and Hodgkin lymphoma [25]. Analysis of PD-L1 expression on the surface of tumor and/or immune cells using immunohistochemical methods is the most widely used marker whose value in predicting efficacy of ICIs has been corroborated in clinical studies in various cancer types [26]. In TNBC, indication of treatment with ICIs is based mostly on analytical results obtained from evaluation of PD-L1 expression on tumor infiltrating immune cells. These include lymphocytes, macrophages, dendritic cells, as well as granulocytes. If at least 1% of the tumor area contains PD-L1 positive tumor infiltrating immune cells, treatment with atezolizumab (an ICIs blocking PD-L1) is indicated [27].

Immunotherapy approaches in most breast cancer forms have not been well established yet, because of the reported low immunogenicity of these tumors [28]. However, the TNBC subtype seems to stand out as an exception, because several immunological attributes with proven predictive value have been identified in this form of breast cancer [29]. First, TNBC have a reported higher level of PD-L1 expression present mostly on tumor infiltrating immune cells [30]. Secondly, compared to other breast cancer subtypes, tumor infiltrating lymphocytes (TILs) occur in TNBC more often and in higher number [31]. The presence on TILs has been linked to survival benefit from treatment with ICIs in TNBC patients [32]. Finally, these malignancies are referred as having a high tumor mutation burden (TMB), which is related to the large amount of non-synonymous somatic mutations per coding area present in their genome. This ultimately leads to neoantigen production and higher immunogenicity of TNBC [33]. Furthermore, various components within the tumor microenvironment (TME) play, presumably, additional important roles in regulating antitumor immune responses and have the poten-

tial of being harnessed to improve immunotherapy in the future [34].

In this review, we summarize the current knowledge of mechanisms regulating PD-L1 expression in TNBC. We also discuss the predictive role of TILs and other known associated cellular and molecular components present within the TME of TNBC. Furthermore, TMB and emerging biomarkers with potential of predicting efficacy of ICI are discussed. New therapeutic strategies will be outlined.

## The predictive value of PD-L1 expression in TNBC

Results published from early clinical studies have shown durable response with the monoclonal antibody atezolizumab as monotherapy or in combination with standard chemotherapy for advanced TNBC, especially in patients having PD-L1 positive breast cancer [35,36]. In patients having advanced TNBC, the era of immunotherapy has been launched at the end of year 2018, when results of the phase III clinical trial IMpassion130 were published [37]. In their study, Schmidt et al [37] demonstrated a significant clinical benefit in patients with metastatic or locally advanced TNBC treated with a combination of atezolizumab and nanoparticle albumin-bound (nab) paclitaxel. Patients in the nab-paclitaxel – atezolizumab group showed a statistically significant improvement in the median progression free survival (PFS) and median overall survival (OS). This improvement was especially pronounced if the TNBC stained positive for PD-L1 [37]. Contrary to these encouraging results, the IMpassion131 study did not show a significant survival benefit in the subgroup of patients receiving the combination of atezolizumab with paclitaxel [38]. The reasons for these disappointing results remain to be determined.

Without proper selection of patients with metastatic or locally advanced breast cancer, meaningful clinical responses are achieved in only about 10% of TNBC patients treated with a combination of ICIs and standard chemotherapy [39]. The TME of TNBC disposes with numerous cellular and molecular factors

with possible impact on the quality of antitumor immune responses [36], and PD-L1 expression seems to be just one factor that needs to be taken into account when ICIs treatment is considered [41]. According to published data, the overall PD-L1 positivity in the different subtypes of breast cancer varies within the range of 20–34% [42–44]. However, PD-L1 immunohistochemistry seems to represent an imperfect predictive biomarker for some patients, as is suggested by published results obtained from the study of other cancer types [45,46]. Indeed, a relatively high proportion of oncological patients having PD-L1 positive malignancies belong to the non-responder category, while many achieve proven clinical benefit and radiological confirmed response despite having PD-L1 negative tumors [47].

Questions related to the interchangeability of PD-L1 immunohistochemistry assays arise [48]. Currently, in patients with metastatic or locally advanced TNBC, the Food and Drug Administration (FDA) approved the Ventana PD-L1 (SP142) immunohistochemical assay as a companion diagnostic tool for indication of treatment with atezolizumab – nab-paclitaxel [49]. Approval was based on published results from the IMpassion130 trial as well as other clinical studies using the SP142 platform [39,50,51]. The anti-PD-1 agent pembrolizumab, which utilizes the 22C3 assay as a companion diagnostic tool, was approved for early stage TNBC [52]. Inconsistencies in results exist regarding immunohistochemical assays for other types of ICIs, which may be a result of differences in the staining abilities of these diagnostic assays and variability in the chosen cut-offs defining the status of PD-L1 expression [53].

Even if harmonization of the various PD-L1 assays in TNBC would be achieved, another problem regarding the reliability of results obtained from PD-L1 immunohistochemistry is related to the heterogeneous distribution of this predictive marker within the tumor [54]. Heterogeneity of PD-L1 is a well-described phenomenon in various cancer types in human oncology [54]. From a practical point of view, irregularities of PD-L1 protein distribution can lead to misinterpre-

tation of the status of PD-L1 expression in tumors when only biopsies are used for the purpose of immunohistochemical analysis [55]: poor concordance has been found when comparing results of PD-L1 status obtained from biopsy samples with those results determined by resection specimen evaluation [55]. Misclassification of the PD-L1 status may be one explanation of the phenomenon, when oncological patients having “PD-L1-negative” tumors gained survival benefit and demonstrated obvious efficacy after ICIs therapy was applied in the second line [47]. The reason may be that a different area in the given tumor expressed PD-L1 and was therefore sensitive to immunotherapy [55]. Furthermore, PD-L1 expression has been found to be associated with higher-grade histological growth patterns in malignancies characterized by morphological heterogeneity [56]. Heterogeneity of PD-L1 as well as other biomarkers has been shown to be present and is highly pronounced also in tumor tissue of TNBC, which may represent an analytical problem that needs to be addressed [57]. A possible way how to optimize PD-L1 immunohistochemistry in TNBC is to increase the number of core-cut biopsies in situations where resection specimens, which would enable a more comprehensive evaluation of the PD-L1 status, cannot be obtained [58]. Discrepancies in the reported PD-L1 expression status have also been observed between metastatic lesions and their primaries, which raises questions about the need of combining results from both localizations to be able to identify patients suitable for immunotherapeutic approaches more accurately [59].

Furthermore, the level of PD-L1 expression in TNBC has been found to dynamically change in time [60] and is markedly influenced by the effects of common treatment modalities including standard chemotherapy and radiotherapy [61,62]. Because PD-L1 expression is so closely related to numerous external factors, post-treatment evaluation of PD-L1 status could be a reasonable approach in the future [61].

Another matter of dispute is whether the staining of PD-L1 protein, determined

immunohistochemically, should be analyzed on tumor cells and/or lymphocytes [63]. The evaluation of PD-L1 expression on the surface of tumor cells has been proven to be of high predictive relevance in several human malignancies [63], with the most valid clinical results in non-small cell lung carcinoma patients [63,64]. In TNBC, PD-L1 expression is restricted mostly to immune cells with a reported overall positivity of 34% [43]. In the IMpassion130 trial, overall positivity of PD-L1 in at least 1% of immune cells was identified as the cut-off defining the patient population most suitable for first line treatment with atezolizumab – nab-paclitaxel combination [39]. Of note, most TNBC cases infiltrated by PD-L1 positive immune cells also contained tumor cells which stained positive for PD-L1 [39]. Subgroup analysis has shown a positive correlation between the number of cytotoxic CD8+ T cells and PD-L1 positivity in immune cells, and both factors were concomitantly associated with better PFS and OS [39]. These results underline the important functional interconnections between TILs and PD-L1 expression in the TME of TNBC [65].

### The predictive value of TILs in TNBC

The TME of TNBC contains a plethora of immune cells which can be broadly divided into two categories: immune cell with proinflammatory properties include T helper type 1 cells, cytotoxic CD8+ T cells, M1 macrophages, dendritic cells, and natural killer cells [66]. On the other hand, a TME with immunosuppressive properties is dominated by M2 macrophages, myeloid-derived suppressor cells, and regulatory T cells, the latter being the major culprits responsible for perturbations in antitumor immunity [66]. TILs is the umbrella term which describes mononuclear immune cells localized in the close vicinity of tumor tissue or directly infiltrating intratumorally [67]. TILs have been described in many types of human cancer [68,69]. The presence of TILs within the TME, which can be determined using simple diagnostic slides stained with hematoxylin and eosin, has been suggested as an

indicator of preexisting anticancer immunity [70]. Regarding the spectrum of breast malignancies, the TNBC subtype has been found to be most often associated with a dense infiltrate of TILs [71].

The presence of TILs gained much attention over the past several years as potential biomarkers in TNBC, which are able to estimate prognosis of patients and predict the efficacy of treatment with ICIs [72]. A significant linear relationship between increased levels of TILs and recurrence-free survival has been observed in TNBC patients [73]. Luen et al [74] corroborated the clinical relevance of TILs assessment as being an accurate and easily reproducible method to properly estimate the prognosis of TNBC patients in the metastatic setting. Regarding the feasibility of using TILs to predict treatment outcome, evidence derived from analysis of TNBC cases points to a strong positive correlation between increased levels of TILs and pathological complete responses (pCR) to neoadjuvant chemotherapy [74]. Furthermore, because the presence of TILs serves as an indicator of higher tumor immunogenicity [68], their potential to predict clinical outcome of immunotherapy in TNBC has been tested: in TNBC, the presence of stromal TILs positively correlated with pCR in patients treated with neoadjuvant chemotherapy and pembrolizumab [52]. Gonzalez-Ericsson et al [75] came to the conclusion that PD-L1 expression and TILs represent a continuous spectrum of immunological processes within the TME of breast cancer, and they suggest that the most effective way how to identify patients most suitable for treatment with ICIs is to assess PD-L1 and TILs as a composite biomarker [75]. Collectively, these results suggest that the TME of TNBC disposes with a robust repertoire of tumor-specific T cells whose cancer-eliminating activity can be bolstered by ICIs administration [66].

The association between the presence of TILs and PD-L1 expression within TME has been studied and corroborated in several other forms of cancer [76]. Many proinflammatory cytokines and related mediators are elaborated by activated T cells, which act synergistically as ex-

trinsic signals eventually leading to up-regulation of PD-L1 in cancer cells as well as in TILs [77]. Out of these inflammatory products, interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) is responsible for the most robust increase in PD-L1 positivity in the various cellular components present in the TME [77]. It has been shown that the effectiveness of cancer-eliminating immune responses, interconnected with the regulation of PD-L1 expression in the TME, is affected by the qualitative proportion of various T cell subpopulations [78]: forkhead box protein 3 (FOXP3) positive regulatory T cells play a pivotal role in the development of a TME with immunosuppressive properties especially through their ability to substantially increase PD-L1 expression [78]. Oshi et al [67] have demonstrated enhanced cancer-directed cytolytic activity of cytotoxic CD8+ T cells when concomitant increase in the number of CD4+ memory T cell was present in the TME of TNBC. They propose that the application of CD8+ T cell scores, which correlate strongly with the expression of *CD8* genes as well as with *IFN $\gamma$*  and *IFN $\gamma$*  gene signatures, can be used for the purpose of predicting clinical outcomes of ICIs treatment in TNBC patients [67].

Besides aberrant PD-L1 expression, cancer cells are known to have various other mechanisms which hamper effective antitumor immune responses [77]. One of the most important cell type present in the tumor stroma are cancer-associated fibroblasts (CAF), which elaborate and remodel the constituents of the extracellular matrix [79]. It has been demonstrated that activation of the transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) signaling pathway in CAF leads to increase in collagen fiber production by these cells [80]. Deposition of dense collagen fibers within the stromal compartment of TME causes exclusion of TILs and is responsible for ineffective cancer-eliminating immune function of cytotoxic CD+ T cells [80]. Furthermore, activation of the TGF- $\beta$  signaling pathway was associated with higher levels of PD-L1 expression in tumor cells [81]. Preclinical studies testing concomitant blockade of PD-L1 and the TGF- $\beta$  axis are ongoing, and the results have been

promising so far [81]. Nevertheless, the role of TGF- $\beta$  signaling in TNBC has not been extensively studied yet, and prospective studies related to this topic are recommended.

Exclusion of TILs and disabling them from conducting their cancer-eliminating function is associated with poor clinical outcomes of patients having TNBC [72]. Besides the activation of the TGF- $\beta$  axis [80], there are currently only few known mechanisms related to stroma-remodeling with possible therapeutic implications [82]. The discoidin domain receptor 1 (DDR1) is a major factor which mediates interaction between epithelial cells and stromal components in the human mammary gland during the process of ductal structure development [82]. Sun et al [83] have described an important molecular regulatory network mediated through DDR1, which contributes to immune exclusion in TNBC: DDR1 acts as a collagen receptor and has tyrosine-kinase activity [83]. Activation of DDR1 causes alignment of collagen fibers in the extracellular matrix, creating a dense meshwork that serves as a mechanical barrier within the TME of TNBC which TILs are not able to cross [83]. Moreover, Sun et al [83] also demonstrated that reversion of immune exclusion can be achieved by ablation of DDR1 in mouse models of TNBC. Consistent with this, in the TME of human TNBC, abundance of cancer eliminating cytotoxic CD8+ T cells was inversely correlated with the expression of DDR1 [83]. Neutralizing antibodies directed against the extracellular domain of DDR1 caused disruption of collagen fiber alignment, mitigation of immune exclusion, and inhibition of tumor growth in hosts with a functioning immune system [83]. Conclusively, therapeutic strategies causing reconfiguration of the extracellular matrix within the TME of TNBC can cause reversion of immune exclusion and possibly potentiate the efficacy of ICIs [83].

Yet another recently described mechanism of immune exclusion described in TNBC is related to expression of thrombospondin 1 (TSP1) [84]. Expression of TSP1 has pleiotropic effects in the TME of TNBC including activation of the epithelial to mesenchymal transition in cancer

cells, increase in the metastatic potential of tumors, and activation of the TGF- $\beta$  axis [84]. Marcheteau et al [84] have demonstrated that TSP1 expression is inversely correlated with the presence of cytotoxic CD8+ T cells within the TME of TNBC. Knockdown of TSP1 caused a significant increase in the number of TILs in mouse models having TNBC and functioning antitumor immunity [84]. Inhibition of TSP1 could be a possible therapeutic approach in the future [84].

### The predictive value of TMB in TNBC

Although PD-L1 immunohistochemistry and the assessment of TILs in the TME of TNBC are currently well-established factors, which are evaluated when immunotherapeutic approaches are considered, clinical outcome of ICIs treatment remains in many breast cancer patients unpredictable [29]. Because of this, there is a need for enrichment with predictive factors [29].

The general immunological principles of effective cancer-eliminating immune responses require the recognition of cancer cells foreign [17]. Therefore, the mutational status of malignant transformed cells, which leads to neoantigen production, has gained attention as a potential predictive marker of ICIs efficacy [85]. The FDA granted approval for pembrolizumab for any type of unresectable and metastatic cancer with microsatellite instability (MSI+) or mismatch-repair deficiency (MMR-) [86]. MSI+ and MMR- are known molecular states associated with progressive acquisition of somatic mutations [33]. TNBC is known to harbor a higher number of somatic mutations than other subtypes of breast cancer [85]. Nevertheless, only approximately 2% of TNBC cases meet the criteria required to be classified as MMR- tumors or MSI+ cancer, which suggest alternative ways how tumor cells of TNBC acquire mutations [86].

Another measurement of genetic alterations present in the genome of cancer cells is TMB, which quantifies more generally the mutational status of a given malignant tumor [86,87]. TMB is defined as the average number of somatic mutations per megabase

(mut/MB) in the genome of tumor cells and is determined using whole exome sequencing [88]. If the tumor harbors  $10 \geq$  mut/MB, it is designated as having high TMB [89]. Positive correlations between effectiveness of ICIs and high TMB have been demonstrated in several types of human malignancies [90]. Compared to PD-L1 expression and TILs evaluation, which are examples of direct measurements of the immune activity, TMB reflects indirectly the number of neoantigens, which are presented through the major histocompatibility complex to cytotoxic CD8+ T cells [85]. As such, a higher level of TMB in TNBC tends to correlate with other immune parameters of response to ICIs [89]. Metastatic TNBC tend to have a higher TMB compared to their primaries, which is possibly a result of the tendency of more genetically unstable cancer cells to acquire a higher number of mutations granting them survival benefits and more invasiveness [90]. Although some preliminary results from recent clinical trials suggest that TMB could have some value in predicting pCR of early-stage TNBC treated with ICIs [93], results are significantly more convincing in the metastatic setting [94]. The KEYNOTE-119 clinical trial showed a positive correlation between high TMB and clinical benefit from pembrolizumab monotherapy in patients with TNBC [94]. Analogically to the afore-mentioned immunotherapy related biomarkers, TMB should be viewed in the context of other factors present in TME.

### Conclusions

Currently, the most clinically valid markers used to predict efficacy of immunotherapy in patients with advanced TNBC remain the immunohistochemical analysis of PD-L1 protein expression, the assessment of TILs present within the TME, and the evaluation of TMB of the malignant cells. Because the effectiveness of ICIs remains unpredictable in a substantial proportion of TNBC patients, there is an urgent need for enrichment in effective biomarkers. Emerging biomarkers with potential to be utilized in the future are related to activation of the TGF $\beta$  signaling pathway, DDR1, and throm-

bospondin-1 as well as to other cellular and molecular factor present within the TME. A deeper understanding of the intricate molecular mechanisms which drive TNBC growth could eventually lead to inception of new immunotherapeutic modalities of this highly malignant disease.

### References

1. Navrátil J, Fabian P, Palácová M et al. Triple negative breast cancer. *Klin Onkol* 2015; 28(6): 406–415. doi: 10.14735/amko2015405.
2. Kumar P, Aggarwal R. An overview of triple-negative breast cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293(2): 247–269. doi: 10.1007/s00404-015-3859-y.
3. Shen M, Pan H, Chen Y et al. A review of current progress in triple-negative breast cancer therapy. *Open Med (Wars)* 2020; 15(1): 1143–1149. doi: 10.1515/med-2020-0138.
4. Li X, Yang J, Peng L et al. Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 161(2): 279–287. doi: 10.1007/s10549-016-4059-6.
5. Chang-Qing Y, Jie L, Shi-Qi Z et al. Recent treatment progress of triple negative breast cancer. *Prog Biophys Mol Biol* 2020; 151: 40–53. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2019.11.007.
6. Nagini S. Breast cancer: current molecular therapeutic targets and new players. *Anticancer Agents Med Chem* 2017; 17(2): 152–163. doi: 10.2174/1871520616666160502122724.
7. Yin L, Dustan J-J, Bian X-W et al. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res* 2020; 22(1): 61. doi: 10.1186/s13058-020-01296-5.
8. Gu G, Dustan D, Fuqua SA. Targeted therapy for breast cancer and molecular mechanisms of resistance to treatment. *Curr Opin Pharmacol* 2016; 31: 97–103. doi: 10.1016/j.coph.2016.11.005.
9. Vagia E, Mahalingam D, Cristofanilli M. The landscape of targeted therapies in TNBC. *Cancers (Basel)* 2020; 12(4): 916. doi: 10.3390/cancers12040916.
10. Won K, Spruck C. Triple-negative breast cancer therapy: current and future perspectives (Review). *Int J Oncol* 2020; 57(6): 1245–1261. doi: 10.3892/ijo.2020.5135.
11. Singh A, Georgy JT, John AO et al. Pathological response and clinical outcomes in operable triple-negative breast cancer with cisplatin added to standard neoadjuvant chemotherapy. *Klin Onkol* 2021; 34(1): 49–55. doi: 10.48095/ccko202149.
12. Sochor M, Chlebus P. Antiangiogenic biotherapy and chemotherapy in breast cancer: review of literature and case report. *Klin Onkol* 2013; 26(2): 91–98. doi: 10.14735/amko201391.
13. Bianchini G, Balko JM, Mayer IA et al. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13(11): 674–690. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.66.
14. Ohaegbulam KC, Assal A, Lazar-Molnar E et al. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway. *Trends Mol Med* 2015; 21(1): 24–33. doi: 10.1016/j.molmed.2014.10.009.
15. Cha J-H, Chan L-C, Li C-W et al. Mechanisms controlling PD-L1 expression in cancer. *Mol Cell* 2019; 76(3): 359–370. doi: 10.1016/j.molcel.2019.09.030.
16. Jiang Y, Chen M, Nie H et al. PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: clinical implications and future considerations. *Hum Vaccin Immunother* 2019; 15(5): 1111–1122. doi: 10.1080/21645515.2019.1571892.



17. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12(4): 252–264. doi: 10.1038/nrc3239.
18. Zatloukalová P, Pjechová M, Babčanová S et al. The role of PD-1/PD-L1 signaling pathway in antitumor immune response. *Klin Onkol* 2016; 29 (Suppl 4): 72–77. doi: 10.14735/amko20164572.
19. Ai L, Xu A, Xu J. Roles of PD-1/PD-L1 pathway: signaling, cancer, and beyond. *Adv Exp Med Biol* 2020; 1248: 33–59. doi: 10.1007/978-981-15-3266-5\_3.
20. Moyers JT, Glitza Oliva IC. Immunotherapy for melanoma. *Adv Exp Med Biol* 2021; 1342: 81–111. doi: 10.1007/978-3-030-79308-1\_3.
21. Herbst RS, Baas P, Kim D-W et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2016; 387(10027): 1540–1550. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
22. Koubková L. Immunotherapy of bronchogenic carcinoma and its perspectives. *Klin Onkol* 2015; 28 (Suppl 4): 77–81. doi: 10.14735/amko20154577.
23. Cramer JD, Burtneis B, Ferris RL. Immunotherapy for head and neck cancer: recent advances and future directions. *Oral Oncol* 2019; 99: 104460. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.104460.
24. Büchler T. Immunotherapy for bladder cancer. *Klin Onkol* 2017; 30 (Suppl 3): 6–9. doi: 10.14735/amko2017356.
25. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: a review and update on recent progress: current progress in Hodgkin lymphoma. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(2): 116–132. doi: 10.3322/caac.21438.
26. Bocanegra A, Blanco E, Fernandez-Hinojal G et al. PD-L1 in systemic immunity: unraveling its contribution to PD-1/PD-L1 blockade immunotherapy. *Int J Mol Sci* 2020; 21(16): 5918. doi: 10.3390/ijms21165918.
27. Rugo HS, Loi S, Adams S et al. PD-L1 immunohistochemistry assay comparison in atezolizumab plus nab-paclitaxel-treated advanced triple-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2021; 113(12): 1733–1743. doi: 10.1093/jnci/djab108.
28. Zhao J, Huang J. Breast cancer immunology and immunotherapy: targeting the programmed cell death protein-1/programmed cell death protein ligand-1. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133(7): 853–862. doi: 10.1097/CM9.0000000000000710.
29. Bai X, Ni J, Beretov J et al. Immunotherapy for triple-negative breast cancer: a molecular insight into the microenvironment, treatment, and resistance. *J Natl Cancer Center* 2021; 1(3): 75–87. doi: 10.1016/j.jncc.2021.06.001.
30. Imanishi S, Morishima H, Oda N et al. Significance of PDL1 positive in TNBC. *JCO* 2020; 38 (Suppl 15): e12557–e12557. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.e12557.
31. Kolečková M, Kolář Z, Ehrmann J et al. Tumor-infiltrating lymphocytes/plasmocytes in chemotherapeutically non-influenced triple-negative breast cancers – correlation with morphological and clinico-pathological parameters. *Klin Onkol* 2019; 32(5): 380–387. doi: 10.14735/amko2019380.
32. Kim I, Sanchez K, McArthur HL et al. Immunotherapy in triple-negative breast cancer: present and future. *Curr Breast Cancer Rep* 2019; 11: 259–271. doi: 10.1007/s12609-019-00345-z.
33. O'Meara TA, Tolaney SM. Tumor mutational burden as a predictor of immunotherapy response in breast cancer. *Oncotarget* 2021; 12(5): 394–400. doi: 10.18632/oncotarget.27877.
34. Cocco S, Piezzo M, Calabrese A et al. Biomarkers in triple-negative breast cancer: state-of-the-art and future perspectives. *Int J Mol Sci* 2020; 21(13): 4579. doi: 10.3390/ijms21134579.
35. Adams S, Diamond JR, Hamilton E et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel in the treatment of metastatic triple-negative breast cancer with 2-year survival follow-up: a phase 1b clinical trial. *JAMA Oncol* 2019; 5(3): 334. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5152.
36. Emens LA, Cruz C, Eder JP et al. Long-term clinical outcomes and biomarker analyses of atezolizumab therapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer: a phase 1 study. *JAMA Oncol* 2019; 5(1): 74. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4224.
37. Schmid P, Adams S, Rugo HS et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(8): 2108–2121. doi: 10.1056/NEJMoa1809615.
38. Miles D, Gligorov J, André F et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2021; 32(8): 994–1004. doi: 10.1016/j.annonc.2021.05.801.
39. Emens LA, Adams S, Barrios CH et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol* 2021; 32(8): 983–993. doi: 10.1016/j.annonc.2021.05.355.
40. Jia H, Truica CI, Wang B et al. Immunotherapy for triple-negative breast cancer: existing challenges and exciting prospects. *Drug Resist Updat* 2017; 32: 1–15. doi: 10.1016/j.drug.2017.07.002.
41. de Melo Gagliato D, Buzaid AC, Perez-Garcia J et al. Immunotherapy in breast cancer: current practice and clinical challenges. *BioDrugs* 2020; 34(5): 611–623. doi: 10.1007/s40259-020-00436-9.
42. Mittendorf EA, Phillips AV, Meric-Bernstam F et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Res* 2014; 2(4): 361–370. doi: 10.1158/2326-6066.CCR-13-0127.
43. Matikas A, Zeldes I, Lövrot J et al. Prognostic implications of PD-L1 expression in breast cancer: systematic review and meta-analysis of immunohistochemistry and pooled analysis of transcriptomic data. *Clin Cancer Res* 2019; 25(18): 5717–5726. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1131.
44. Tsang JYS, Au W-L, Lo K-Y et al. PD-L1 expression and tumor infiltrating PD-1+ lymphocytes associated with outcome in HER2+ breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 162(1): 19–30. doi: 10.1007/s10549-016-4095-2.
45. Lagos GG, Izar B, Rizvi NA. Beyond tumor PD-L1: emerging genomic biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2020; 40: 1–11. doi: 10.1200/EDBK\_289967.
46. Althammer S, Tan TH, Spitzmüller A et al. Automated image analysis of NSCLC biopsies to predict response to anti-PD-L1 therapy. *J Immunother Cancer* 2019; 7(1): 121. doi: 10.1186/s40425-019-0589-x.
47. Troncione G, Gridelli C. The reproducibility of PD-L1 scoring in lung cancer: can the pathologists do better? *Transl Lung Cancer Res* 2017; 6 (Suppl 1): S74–S77. doi: 10.21037/tlcr.2017.10.05.
48. Cottrell TR, Taube JM. PD-L1 and emerging biomarkers in immune checkpoint blockade therapy. *Cancer J* 2018; 24(1): 41–46. doi: 10.1097/PP0.0000000000000301.
49. Reddy SM, Carroll E, Nanda R. Atezolizumab for the treatment of breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2020; 20(3): 151–158. doi: 10.1080/14737140.2020.1732211.
50. Kwapisz D. Pembrolizumab and atezolizumab in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2021; 70(3): 607–617. doi: 10.1007/s00262-020-02736-z.
51. Pérez-García J, Soberino J, Racca F et al. Atezolizumab in the treatment of metastatic triple-negative breast cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2020; 20(9): 981–989. doi: 10.1080/14712598.2020.1769063.
52. Schmid P, Salgado R, Park YH et al. Pembrolizumab plus chemotherapy as neoadjuvant treatment of high-risk, early-stage triple-negative breast cancer: results from the phase 1b open-label, multicohort KEYNOTE-173 study. *Ann Oncol* 2020; 31(5): 569–581. doi: 10.1016/j.annonc.2020.01.072.
53. Lee SE, Park HY, Lim SD et al. Concordance of programmed death-ligand 1 expression between SP142 and 22C3/SP263 assays in triple-negative breast cancer. *J Breast Cancer* 2020; 23(3): 303. doi: 10.4048/jbc.2020.23.e37.
54. Wei Y, Zhao Q, Gao Z et al. The local immune landscape determines tumor PD-L1 heterogeneity and sensitivity to therapy. *J Clin Invest* 2019; 129(8): 3347–3360. doi: 10.1172/JCI127726.
55. McLaughlin J, Han G, Schalper KA et al. Quantitative assessment of the heterogeneity of PD-L1 expression in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2016; 2(1): 46–54. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.3638.
56. Naso JR, Wang G, Pender A et al. Intratumoral heterogeneity in programmed death-ligand 1 immunoreactivity is associated with variation in non-small cell lung carcinoma histotype. *Histopathology* 2020; 76(3): 394–403. doi: 10.1111/his.13983.
57. da Silva JL, Cardoso Nunes NC, Zetti P et al. Triple negative breast cancer: a thorough review of biomarkers. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; 145: 102855. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.102855.
58. Deng J, Thennavan A, Shah S et al. Serial single-cell profiling analysis of metastatic TNBC during Nab-paclitaxel and pembrolizumab treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2021; 185(1): 85–94. doi: 10.1007/s10549-020-05936-4.
59. Manson QF, Schrijver WAME, ter Hoeve ND et al. Frequent discordance in PD-1 and PD-L1 expression between primary breast tumors and their matched distant metastases. *Clin Exp Metastasis* 2019; 36(1): 29–37. doi: 10.1007/s10585-018-9950-6.
60. Sanchez K, Kim I, Chun et al. Multiplex immunofluorescence to measure dynamic changes in tumor-infiltrating lymphocytes and PD-L1 in early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res* 2021; 23(1): 2. doi: 10.1186/s13058-020-01378-4.
61. Grandal B, Mangiardi-Veltin M, Laas E et al. PD-L1 expression after neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers is associated with aggressive residual disease, suggesting a potential for immunotherapy. *Cancers (Basel)* 2021; 13(4): 746. doi: 10.3390/cancers13040746.
62. Deng L, Liang H, Burnette B et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest* 2014; 124(2): 687–695. doi: 10.1172/JCI67313.
63. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. *Mol Cancer Ther* 2015; 14(4): 847–856. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0983.
64. Paver EC, Cooper WA, Colebatch AJ et al. Programmed death ligand-1 (PD-L1) as a predictive marker for immunotherapy in solid tumours: a guide to immunohistochemistry implementation and interpretation. *Pathology* 2021; 53(2): 141–156. doi: 10.1016/j.pathol.2020.10.007.
65. Lotfinejad P, Asghari Jafarabadi M, Abdoli Shadbad M et al. Prognostic role and clinical significance of tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) and programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in triple-negative breast cancer (TNBC): a systematic review and meta-analysis study. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10(9): 704. doi: 10.3390/diagnostics10090704.
66. Labani-Motlagh A, Ashja-Mahdavi M, Loskog A. The tumor microenvironment: a milieu hindering and obstructing antitumor immune responses. *Front Immunol* 2020; 11: 940. doi: 10.3389/fimmu.2020.00940.
67. Oshi M, Asaoka M, Tokumaru Y et al. CD8 T cell score as a prognostic biomarker for triple negative breast cancer. *Int J Mol Sci* 2020; 21(18): 6968. doi: 10.3390/ijms21186968.

68. Pajens ST, Vledder A, de Bruyn M et al. Tumor-infiltrating lymphocytes in the immunotherapy era. *Cell Mol Immunol* 2021; 18(4): 842–859. doi: 10.1038/s41423-020-00565-9.
69. Tancoš V, Grendár M, Farkašová A et al. Programmed death-ligand 1 expression in non-small cell lung carcinoma biopsies and its association with tumor infiltrating lymphocytes and the degree of desmoplasia. *Klin Onkol* 2020; 33(1): 55–65. doi: 10.14735/amko202055.
70. Salgado R, Denkert C, Demaria S et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol* 2015; 26(2): 259–271. doi: 10.1093/annonc/mdu450.
71. Gao G, Wang Z, Qu X et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2020; 20(1): 179. doi: 10.1186/s12885-020-6668-z.
72. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol* 2018; 19(1): 40–50. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30904-X.
73. Adams S, Goldstein LJ, Sparano JA et al. Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) improve prognosis in patients with triple negative breast cancer (TNBC). *Oncoimmunology* 2015; 4(9): e985930. doi: 10.4161/2162402X.2014.985930.
74. Luen SJ, Salgado R, Dieci MV et al. Prognostic implications of residual disease tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden in triple-negative breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2019; 30(2): 236–242. doi: 10.1093/annonc/mdy547.
75. Gonzalez-Ericsson PI, Stovgaard ES, Sua LF et al. The path to a better biomarker: application of a risk management framework for the implementation of PD-L1 and TILs as immune-oncology biomarkers in breast cancer clinical trials and daily practice. *J Pathol* 2020; 250(5): 667–684. doi: 10.1002/path.5406.
76. Yi M, Jiao D, Xu H et al. Biomarkers for predicting efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors. *Mol Cancer* 2018; 17(1): 129. doi: 10.1186/s12943-018-0864-3.
77. Yi M, Niu M, Xu L et al. Regulation of PD-L1 expression in the tumor microenvironment. *J Hematol Oncol* 2021; 14(1): 10. doi: 10.1186/s13045-020-01027-5.
78. Liu F, Lang R, Zhao J et al. CD8+ cytotoxic T cell and FOXP3+ regulatory T cell infiltration in relation to breast cancer survival and molecular subtypes. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 130(2): 645–655. doi: 10.1007/s10549-011-1647-3.
79. Liu T, Han C, Wang S et al. Cancer-associated fibroblasts: an emerging target of anti-cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol* 2019; 12(1): 86. doi: 10.1186/s13045-019-0770-1.
80. Mariathasan S, Turley SJ, Nickles D et al. TGF $\beta$  attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. *Nature* 2018; 554(7693): 544–548. doi: 10.1038/nature25501.
81. David JM, Dominguez C, McCampbell KK et al. A novel bifunctional anti-PD-L1/TGF- $\beta$  Trap fusion protein (M7824) efficiently reverts mesenchymalization of human lung cancer cells. *Oncoimmunology* 2017; 6(10): e1349589. doi: 10.1080/2162402X.2017.1349589.
82. Vogel WF, Aszódi A, Alves F et al. Discoidin domain receptor 1 tyrosine kinase has an essential role in mammary gland development. *Mol Cell Biol* 2001; 21(8): 2906–2917. doi: 10.1128/MCB.21.8.2906-2917.2001.
83. Sun X, Wu B, Chiang H-C et al. Tumour DDR1 promotes collagen fibre alignment to instigate immune exclusion. *Nature* 2021; 599(7886): 673–678. doi: 10.1038/s41586-021-04057-2.
84. Marcheteau E, Farge T, Pérès M et al. Thrombospondin-1 silencing improves lymphocyte infiltration in tumors and response to anti-PD-1 in triple-negative breast cancer. *Cancers (Basel)* 2021; 13(16): 4059. doi: 10.3390/cancers13164059.
85. Gao C, Li H, Liu C et al. Tumor mutation burden and immune invasion characteristics in triple negative breast cancer: genome high-throughput data analysis. *Front Immunol* 2021; 12: 650491. doi: 10.3389/fimmu.2021.650491.
86. Le DT, Uram JN, Wang H et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372(26): 2509–2520. doi: 10.1056/NEJMoa1500596.
87. Marra A, Viale G, Curigliano G. Recent advances in triple negative breast cancer: the immunotherapy era. *BMC Med* 2019; 17(1): 90. doi: 10.1186/s12916-019-1326-5.
88. Barroso-Sousa R, Jain E, Cohen O et al. Prevalence and mutational determinants of high tumor mutation burden in breast cancer. *Ann Oncol* 2020; 31(3): 387–394. doi: 10.1016/j.annonc.2019.11.010.
89. Sukumar J, Gast K, Quiroga D et al. Triple-negative breast cancer: promising prognostic biomarkers currently in development. *Expert Rev Anticancer Ther* 2021; 21(2): 135–148. doi: 10.1080/14737140.2021.1840984.
90. Goodman AM, Kato S, Bazhenova L et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers. *Mol Cancer Ther* 2017; 16(11): 2598–2608. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0386.
91. Thomas R, Al-Khadairi G, Decock J. Immune checkpoint inhibitors in triple negative breast cancer treatment: promising future prospects. *Front Oncol* 2021; 10: 600573. doi: 10.3389/fonc.2020.600573.
92. Barroso-Sousa R, Jain E, Cohen O. Prevalence and mutational determinants of high tumor mutation burden in breast cancer. *Ann Oncol* 2020; 31(3): 387–394. doi: 10.1016/j.annonc.2019.11.010.
93. Karn T, Denkert C, Weber KE et al. Tumor mutational burden and immune infiltration as independent predictors of response to neoadjuvant immune checkpoint inhibition in early TNBC in GepanNuevo. *Ann Oncol* 2020; 31(9): 1216–1222. doi: 10.1016/j.annonc.2020.05.015.
94. Winer EP, Lipatov O, Im S-A et al. Association of tumor mutational burden (TMB) and clinical outcomes with pembrolizumab (pembro) versus chemotherapy (chemo) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) from KEYNOTE-119. *J Clin Oncol* 2020; 38 (Suppl 15): 1013–1013. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.1013.

# Building capacity for cancer care infrastructure in Karnataka – the present and the future

## Kapacita pro výstavbu infrastruktury onkologické péče v oblasti Karnataka – současnost a budoucnost

Viswanath L.<sup>1</sup>, Palled S.<sup>1</sup>, Venugopal B.<sup>1</sup>, Vijay C. R.<sup>2</sup>, Srinivasan D.<sup>3</sup>, Nishchith V. D.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Department of Radiation Oncology, Kidwai Memorial Institute of Oncology, Bengaluru, Karnataka, India

<sup>2</sup> Department of Biostatistics, Kidwai Memorial Institute of Oncology, Bengaluru, Karnataka, India

<sup>3</sup> Kidwai Memorial Institute of Oncology, Bengaluru, Karnataka, India

<sup>4</sup> Karnataka State Accounts and Audit Dept, Government of Karnataka, India

### Summary

**Background:** Cancer mortality has doubled in India, a lower and middle-income country, from 1990 to 2016, depicting the ever-increasing burden of non-communicable disease. Karnataka, situated in the south of India, is one of the states with a rich medical college and hospital milieu. We present the status of cancer care across the state from the data collected by the investigators through public registries and personal communication to the concerned units to know the distribution of various services across the districts and give probable directives to improve on the present situation with emphasis on radiation therapy. This study may be taken as a bird's eye view of the situation across the country and form a basis based on which future planning of services and areas to emphasize on, may be considered. **Purpose:** The establishment of a radiation therapy center holds the key to the establishment of comprehensive cancer care centers. The existing situation of such centers and the need and scope for inclusion and expansion of cancer units is presented in this article.

### Key words

cancer services – radiation therapy – LMIC

### Souhrn

**Východiska:** Úmrtnost na nádorová onemocnění se v Indii, která patří k zemím s nízkým a středním příjmem, v letech 1990–2016 zdvojnásobila, což značí stále rostoucí zátěž nepřenosiými chorobami. Stát Karnataka na jihu Indie je jednou z oblastí s vysokým počtem lékařských fakult a nemocnic. V článku prezentujeme stav onkologické péče v tomto státu, a to na základě dat shromážděných z veřejných registrů a dat z osobní komunikace se zainteresovanými stranami. Cílem bylo získat přehled o rozložení různých typů onkologické péče v jednotlivých regionech a poskytnout směrnice, které pravděpodobně povedou ke zlepšení situace, především v oblasti radioterapie. Tato studie může být brána jako letmý pohled na situaci v zemi a jako základ pro budoucí plánování onkologické péče v různých oblastech. **Cíl:** Pro založení centra komplexní onkologické péče je klíčové zřídit centrum radioterapie. V tomto článku je popsána současná situace těchto center a potřeba i rozsah zavedení a rozšiřování jednotek onkologické péče.

### Klíčová slova

onkologická péče – radioterapie – země s nízkým a středním příjmem

The authors declare that 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.



**Bindu Venugopal**  
Department of Radiotherapy  
Kidwai Memorial Institute  
of Oncology  
M H Marigowda Road  
Bengaluru- 560029  
Karnataka, India  
e-mail: binduradonc@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 21. 9. 2021

Accepted/Přijato: 4. 11. 2021

doi: 10.48095/ccko202335

## Introduction

Cancer has received considerable attention in the Western countries since there has been a paradigm shift in prevalence of communicable to non-communicable diseases and the consequent shift of focus to the latter. Although relatively less prominent, cancer has been an increasing area of concern in lower- and middle-income countries (LMICs) as well. The LMICs follow the pattern of the high-income countries both in terms of disease incidence and treatment. Hence it is likely that the health behavior seen in the western population is going to soon reflect in the LMICs along with its deleterious effects [1].

India is battling an ever-increasing burden of cancer cases. Annual incidence of cancer in India is 115.6 per 100,000 people; however, this statistic is highly underreported. The incidence is expected to rise to 254 per 100,000 people by 2030. It is the second and fourth leading cause of adult deaths, respectively, in urban and rural India [2] with 1.16 million new cancer cases and 0.78 million cancer related deaths reported in 2018 [3]. Cancer mortality in India has doubled from 1990 to 2016 with a dramatic increase in cancer incidence and trailing public health care facilities [4]. The existing facilities are over-stretched and fall short of resources resulting in private facilities having mushroomed to cater to the demands. However, with poor coverage of health insurance many cancer patients find affordability at private hospitals a hindrance to seeking timely care.

Cancer care in the state of Karnataka is a prime example of the above predicament. According to 2011 census, the total population of the state is 61.1 million. In terms of population, the state ranks ninth in the country. For the sake of administration, the state is divided into 30 districts. There are 27,066 revenue villages and 2,127 inhabited settlements in the state. Bengaluru urban district alone accounts for 15.69% of total population of the state. It is followed by Belgavi (7.82%), Mysuru (4.90%), Tumakuru (4.39%), Kalburgi (4.2%) and Ballari (4.14%). Only Kodugu and Bengaluru rural districts have a population of less than 1 million and all others have

more than 1 million. The state has one public comprehensive cancer care facility in the capital city of Bengaluru. Furthermore, Karnataka has 26 cities across 14 districts, and nearly 50% of cancer care centers are concentrated around the capital, requiring most patients to travel over 8 hours to access care. The lack of easy access to care results in patients delaying seeking help. The cause specific mortality due to cancer in Karnataka is over 65% [5].

Cancer care is a complex inter play of multiple clinical specialties such as medical, surgical and radiation oncology and trained para-clinical supportive branches such as pathology, radio-diagnosis, biochemistry, cytology etc. As a result of the complexity of the establishment, there is a tendency for comprehensive cancer care centers to be concentrated in urban areas because of which the rural population has to travel long distances to avail the specialized care which should ideally be available to them at every district.

Radiation therapy is a critical component in cancer care with approximately 50% of cancer patients requiring it at some point in their treatment [6]. The Global Task Force for Radiotherapy in Cancer Control has estimated that about 50% of patients with indications for radiotherapy do not have access to it in LMICs [7]. With the growing burden of cancer, there will be an increased demand for radiotherapy services which is largely unmet in India. The National Cancer Control Programme has published guidelines and encouraged new as well as existing colleges to upgrade or create oncology wings to resolve these issues. The costs involved in establishing a radiation therapy unit usually determines the feasibility of establishing a comprehensive cancer centre. Although Karnataka is one of the states in India with a robust medical college milieu with 60 out of 542 colleges in the country situated in Karnataka alone (MCIIndia.org), the focus on oncology has been rather low.

The annual incidence of cancers in Karnataka is estimated to be 87,303 in 2021 according to population-based cancer registry. Bangalore urban ranked first with 19.5% (base institute) followed

with Belgaum (7.53%), Mysore (4.76%), Bellary (4.4%) and Kalburgi (4.2%). The remaining 25 districts constituted 60% of the incidence. Considering this, there are no clear recommendations for the number of oncology units required per population of cancer patients in the Indian scenario. This article is an attempt to throw light on this topic and report the present cancer care ecosystem in Karnataka with reference to the need and the availability of resources and compare them with the global counterparts.

## Aims and objectives

The primary aim of this study was to estimate the actual need of oncology services, specifically radiation therapy in the various districts of Karnataka.

Although the distribution of oncology services seems to be adequate in number, many patients travel to the comprehensive cancer care centre in the capital city of Bengaluru to seek proper care. The purpose of this study is to see whether there is an unmet need for establishing radiation therapy units and to identify the geographical areas which would benefit from such establishments.

## Data collection and methodology

### Definitions of oncology services

*Radiation oncology service:* Defined as any set-up equipped with delivering teletherapy treatment under the purview of a qualified radiation oncologist and a radiation safety officer, either by telecobalt or linear accelerator. The availability of brachytherapy was noted but not included as a compulsory requirement.

*Medical oncology service:* Defined as a hospital or clinic with a qualified medical oncologist having completed a three-year super-specialty Doctor of Medicine degree or Diplomate of National Board (DNB) in medical oncology recognized by the Medical Council of India. The requirement of an intensive care unit and a bone marrow transplant unit were noted but not included as a compulsory requirement. Centers which had a practicing surgical oncologist/ radiation oncologist delivering chemotherapy were also included.

*Surgical oncology service:* Defined as a hospital or a unit with an operating

**Tab. 1. Demographics of cancer patient distribution across the state of Karnataka.**

District	Male population in 2021	Female population in 2021	Total population in 2021	Male cancer incidence 2021	Female cancer incidence 2021	Total cancer incidence 2021	Total cancer incidence predicted 2025
<b>Karnataka</b>	<b>36,507,309</b>	<b>35,497,628</b>	<b>72,004,937</b>	<b>37,749</b>	<b>49,555</b>	<b>87,303</b>	<b>90,516</b>
Bangalore-Urban	7,418,844	6,754,336	14,173,180	7,671	9,429	17,100	19,330
Belgaum	2,741,656	2,681,505	5,423,161	2,835	3,743	6,578	6,895
Mysore	1,709,750	1,711,635	3,421,385	1,768	2,389	4,157	4,330
Bellary	1,592,986	1,573,653	3,166,639	1,647	2,197	3,844	4,020
Gulbarga	1,538,564	1,487,547	3,026,111	1,591	2,077	3,667	3,901
Tumkur	1,402,816	1,393,711	2,796,527	1,451	1,946	3,396	3,425
Bijapur	1,337,629	1,282,642	2,620,271	1,383	1,791	3,174	3,400
Dakshina Kannada	1,173,538	1,195,547	2,369,085	1,213	1,669	2,882	2,887
Raichur	1,109,603	1,109,206	2,218,809	1,147	1,548	2,696	2,845
Bagalkote	1,091,761	1,080,288	2,172,049	1,129	1,508	2,637	2,761
Davanagere	1,068,633	1,052,024	2,120,657	1,105	1,469	2,574	2,652
Dharwad	1,072,296	1,057,442	2,129,738	1,109	1,476	2,585	2,719
Mandya	931,771	924,664	1,856,435	963	1,291	2,254	2,272
Bidar	985,417	942,411	1,927,828	1,019	1,316	2,335	2,451
Shimoga	932,092	944,818	1,876,910	964	1,319	2,283	2,335
Hassan	919,770	928,569	1,848,339	951	1,296	2,247	2,254
Chitradurga	917,687	90,233	1,007,920	949	126	1,075	2,281
Haveri	907,496	87,0531	1,778,027	938	1,215	2,154	2,242
Kolar	867,429	846,988	1,714,417	897	1,182	2,079	2,155
Koppal	815,617	802,824	1,618,441	843	1,121	1,964	2,075
Uttara Kannada	770,426	754,918	1,525,344	797	1,054	1,850	1,897
Yadgir	725,713	716,355	1,442,068	750	1,000	1,750	1,880
Chikkaballapura	698,638	678,904	1,377,542	722	948	1,670	1,721
Udupi	642,985	684,133	1,327,118	665	955	1,620	1,549
Chikmagalur	560,726	575,798	1,136,524	580	804	1,384	1,377
Gadag	587,515	580,291	1,167,806	607	810	1,418	1,467
Ramanagara	577,015	570,719	1,147,734	597	797	1,393	1,409
Bangalore Rural	595,055	563,682	1,158,737	615	787	1,402	1,474
Chamarajanagara	539,153	543,390	1,082,543	557	759	1,316	1,340
Kodagu	274,729	286,765	561,494	284	400	684	684

qualified surgeon holding a Master of Chirurgiae (MCh) or DNB degree in surgical oncology recognized by the Medical Council of India. Hospitals with sub-specialty fellows capable of doing site-wise onco-surgeries were included in the study if the patients were given comprehensive cancer care by tumour board

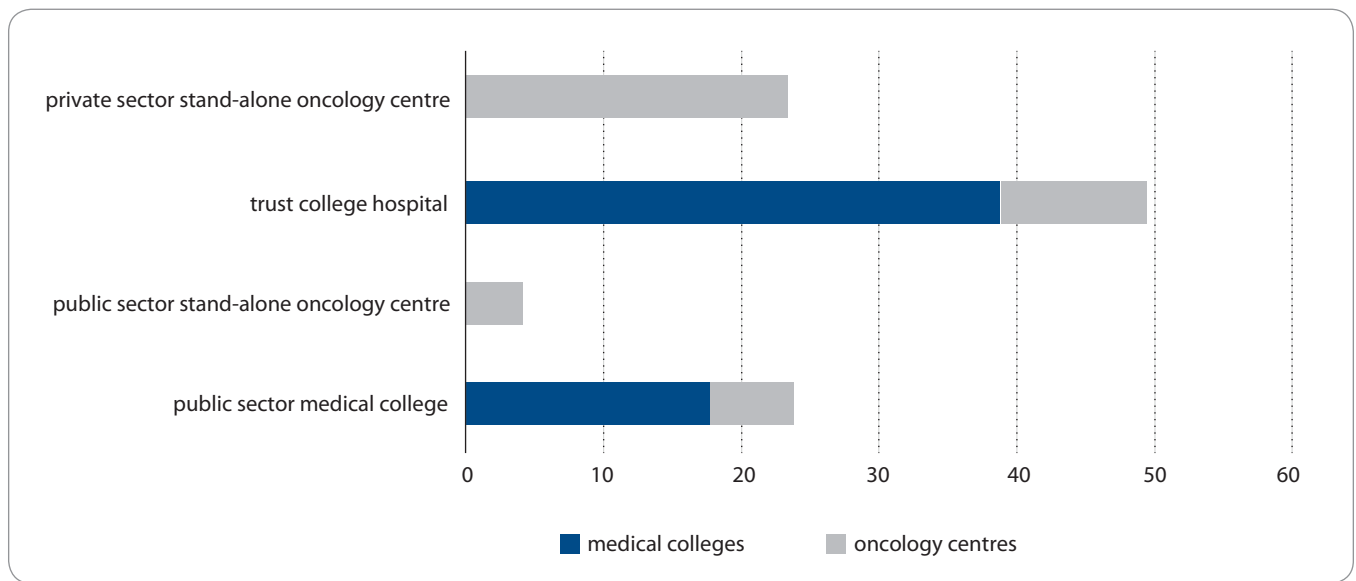
discussions or referrals to near-by centers for chemotherapy and radiation as medically indicated.

#### Data collection

Data with regards to oncology services were collected in May 2019 by personally communicating with practicing doc-

tors, telephonic interviews and site visits to gather the following information:

1. The number of radiotherapy centers in the district, the availability of services and the scope for upgradation;
2. the number of centers doing onco-surgeries, number of centers having qualified onco-surgeons and the



Graph 1. Distribution of oncology services in the public and private sectors.

- patterns of referrals to allied specialties including the availability of an onco-pathologist;
- the number of centers administering chemotherapy and the qualification of the doctors administering them;
  - the availability of palliative care defined as access to narcotic drugs, end of life care and oncology nursing.

The centers were taken into consideration only if they fulfilled the definitions of the oncology services mentioned. The centers with general surgeons and physicians practicing oncology was noted but not counted as an accountable service if they were not collaborating with allied services.

The availability of oncopathologists, nuclear medicine facility, oncology nursing and palliative care delivery were not collected in detail since in hospitals where oncology was being practiced by a qualified physician and surgeon, supporting palliative care was available.

The number of cancer patients were collected from the hospital and population-based cancer registries and tabulated district-wise and site-wise to know the burden of the disease.

### Cancer estimation and projection

Incidence data derived from the most recent report of Population Based Cancer Registry (PBCR) has been taken as refer-

ence. PBCR in Karnataka covers Bruhath Bengaluru Maha nagara palike BBMP) which consists of 196 wards and it covers almost 16% of population of Karnataka. The Crude incidence rate was calculated by using cancer incidence as the numerator and by taking population of a defined area as the denominator. Population estimation census data of the years 2001 and 2011 were used as a base population, and population estimation was done by using different distribution method. Similar methodology was used for each district of Karnataka. For each district of Karnataka, cancer cases were estimated by using the estimated population and crude rate of BBMP area of Bengaluru. The limitation of the methodology is that it assumes constant incidence rate for future and in each district as a conservative approach. PBCR covers close to 14% of the population in Karnataka and all PBCR's (28 in number) covers 10% population of India and many parts of the districts are not covered. The influencing factors such as risk factors/behavior, case finding procedure, screening programme, improved technique for detecting cancer patients are likely to influence the projection of cancer cases.

### Results

#### Status report of cancer centers in Karnataka

Karnataka has a total population of 67,285,794 out of which 34,143,618 are

male and 33,142,176 are female. The total incidence of cancer in 2021 was 87,303 and the prevalence was 235,719. The district-wise male and female population distribution, and number of cancer patients and their projected increase is as shown in Tab. 1 – Karnataka cancer incidence projection using 2012–2014 incidence crude rates, Bengaluru. The projected increase in cancer incidence is around 7% of the incidence of cancer patients. Bangalore urban contributes to 19.6% of the cancer burden while the other districts of Karnataka contribute to 80.4% of the total cancer burden in Karnataka.

Radiation oncology centre distribution in Karnataka is as shown in Graph 1. Out of the 43 radiation oncology centers, 20 are present in Bangalore alone. Only 10 centers are present in the public sector, either as standalone centers or attached to a medical college. The situation is similar with medical and surgical oncology counterparts with only one government manned full-fledged medical and surgical oncology service at Kidwai Memorial Institute of Oncology, Bengaluru, as depicted in Fig. 1. The burden of the disease is largely handled by the private sector in other parts of Karnataka as well as depicted in Graph 2.

Table 2 and 3 depict the availability of radiotherapy machines according to regions and the deficits thereof. Ma-

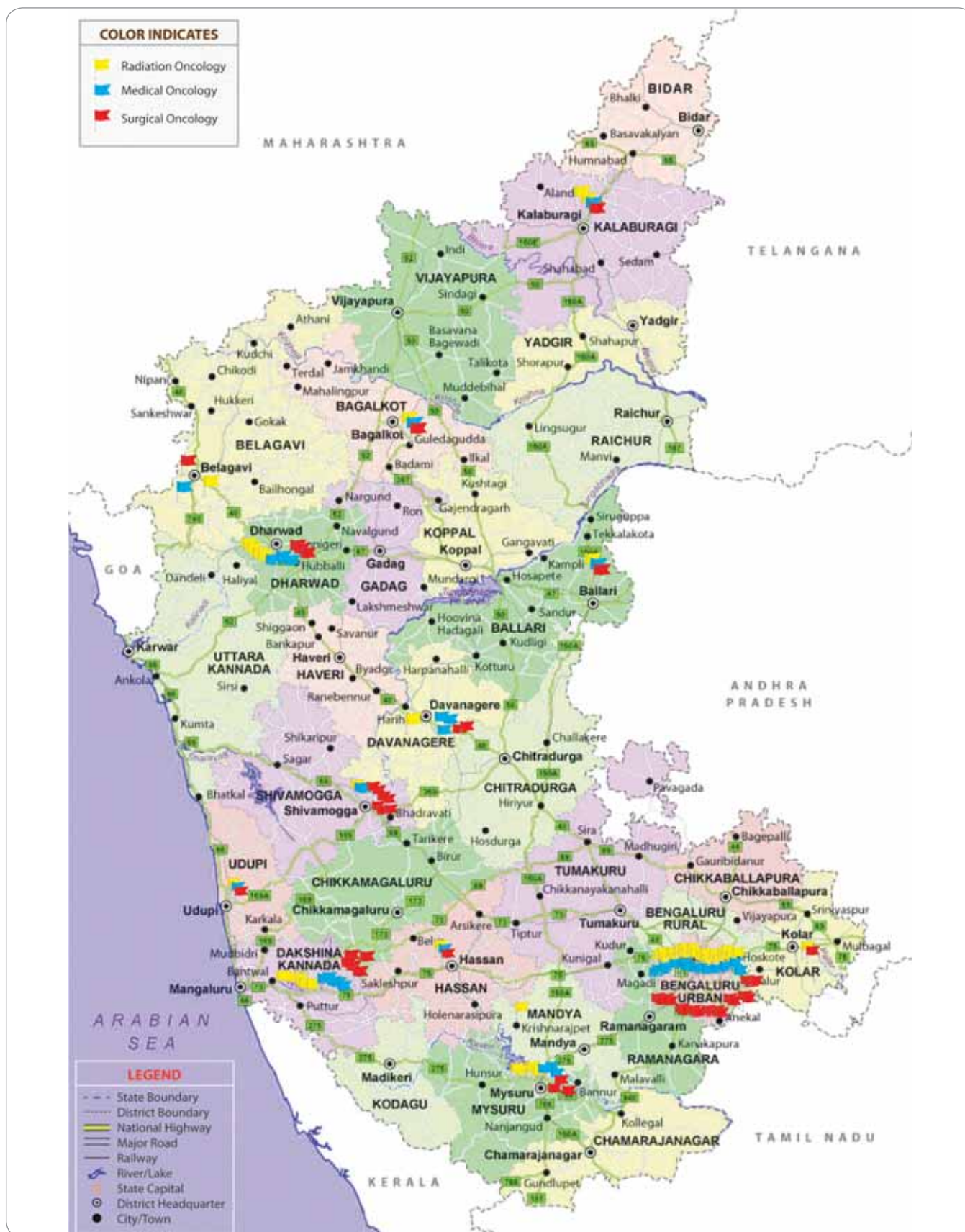
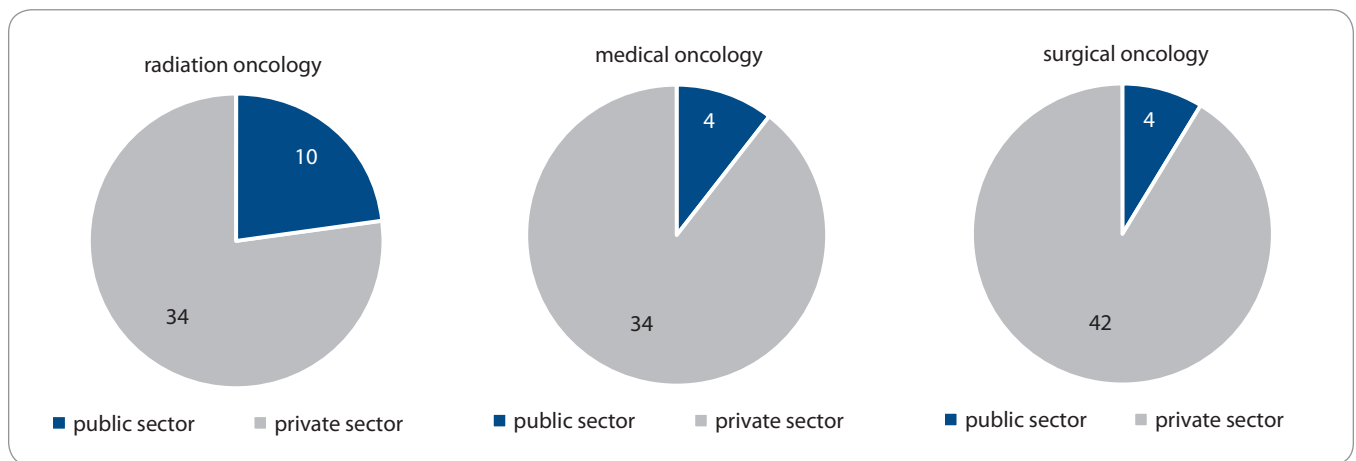


Fig. 1. Mapping of the oncology services available in Karnataka state – red flags – surgical oncology, yellow flags – radiation oncology, and blue flags – medical oncology in the public and private sectors.



**Graph 2. Distribution of oncology services in the public and private sectors.**

majority of the districts in north Karnataka have no access to oncology centers with many districts having zero accessibility. The European School of Therapeutic Radiation Oncology (ESTRO) and the International Atomic Energy Agency (IAEA) have recommended that for every 1.6 to 1.8 lakh population, one linear accelerator is required. Alternately, for every 450 cancer patients per annum, one linear accelerator is required in LMICs.

It is estimated that for a population of 72,004,937 in Karnataka, the annual incidence of cancer is 87,303 in 2021. Presently, Karnataka State requires about 194 radiation therapy machines. By 2025, the projected incidence of cancer in the state is 90,516 and a machine requirement of 201. The state houses 56 radiation therapy machines at present, with a deficit of 138 machines. This deficit will increase to 145 by 2025.

The distribution of medical and surgical oncology services is presented in Tab. 2. Unlike radiation therapy set ups, these were distributed well in the peripheral districts of Karnataka without the backing of a full-fledged oncology unit. Palliative chemotherapies were delivered in the relevant districts whereas for advanced treatments of hematological malignancies, patients travelled to urban centers. The district-wise distribution of oncology services across Karnataka is shown in Fig. 2. The number of surgical oncology set-ups were 43 with more being added every year. We found that there was a lot of heterogeneity in this data and might not represent the

true numbers since many non-oncology units had occasional visits by surgical oncologists and it is difficult to truly fathom the numbers based on this.

The number of exclusive pain and palliative care units were very low. There were four in Bengaluru, one in Shimoga and one in Northern Karnataka.

**Discussion**

Comprehensive cancer care consists of a multidisciplinary approach with surgical, radiation and medical oncology being the three pillars of the triad. Unlike radiation oncology, surgical and medical oncology services are available fulltime or on-call in small hospitals and nursing homes apart from tertiary units, mainly in the private sector based on availability of expertise. Hence, radiation oncology forms the backbone of an oncology unit from which other services fall into place. Patients are referred to major centers in the instance of a complex disease requiring advanced equipment or facility for treatment. Patients with limited financial means are referred to government centers or centers affiliated to government schemes where free treatment can be given.

There is wide variability in the geographical distribution of the centers. It is observed that Bangalore has the highest density of cancer patients as well as radiation therapy facilities. With increasing population and projected cancer incidence by 2025, there is already a deficit in care observed. Dakshina Kannada district follows Bangalore urban in availability of care. The existing private establishments

nearly meet the need of the population. It is expected, however, that the existing telecobalt units in the state will be phased out in favor of linear accelerators which can deliver conformal treatments.

Establishment of radiation oncology wing is the key to any hospital being recognized as an oncology centre. A radiation therapy facility requires sizeable investment in setting up, as one has to account for land area required, bunker construction and machineries like linear accelerator, high dose rate brachytherapy setup along with mandatory qualified manpower to run the centre. The radiation work-force consists of radiation oncologist, radiation physicist, radiotherapy technologist and nursing staff as per Atomic Energy Regulatory Board. This might explain the skewed distribution of radiation therapy centers in Bangalore, mainly in the private sector.

A study conducted by a tertiary cancer centre in India in collaboration with international centers found that the ratio of medical oncologist to cancer patients was an astounding 1 : 3,000. Fifty-nine per cent of medical oncologists worked exclusively in private centers and 84% of them had access to radiotherapy [8]. Organizing the chemotherapy and systemic services can happen at various levels with low-risk chemotherapy being delivered at district hospitals and high risk being catered to at tertiary units [9]. This has been tried in other parts of India like Madhya Pradesh where peripheral chemotherapy units were set-up and manned by trained staff [10].



**Tab. 2. Region wise availability of radiation therapy facility across Karnataka.**

District	GOVT linear accelerator	Private linear accelerator	GOVT telecobalt	PVT telecobalt	Existing teletherapy facility	Region wise need for RT machine 2021	Region wise deficit in RT machine in Karnataka 2021
Bangalore-urban	7	21	3		31	38	7
Belgaum		1			1	15	14
Mysore		3	1		4	9	5
Bellary						9	9
Gulbarga	1	1	1		3	8	5
Tumkur						8	8
Bijapur						7	7
Dakshina Kannada		5			5	6	1
Raichur						6	6
Bagalkote		1			1	6	5
Davanagere		1			1	6	5
Dharwad	1	3			4	6	2
Mandya			1		1	5	4
Bidar						5	5
Shimoga		2			2	5	3
Hassan			1		1	5	4
Chitradurga						2	2
Haveri						5	5
Kolar				1	1	5	4
Koppal						5	5
Uttara Kannada						4	4
Yadgir						4	4
Chikkaballapura						4	4
Udupi		1			1	4	3
Chikmagalur						3	3
Gadag						3	3
Ramanagara						3	3
Bangalore Rural						3	3
Chamarajanagara						3	3
Kodagu						2	2

GOVT – government, PVT – private, RT – radiotherapy

Palliative care can be broadened to include peripheral, non-intensive units which can incorporate routine medical care, prescription of pain medication and end of life care to patients who are unable to travel by training non-oncologists and registered medical practitioners in the vicinity and equipping them with the necessary medications to do so. It is also important to increase aware-

ness amongst physicians about the need for palliative treatments and avoid referrals to far off places.

#### Infrastructure related

Compared to its allied branches, the investment and complexity of establishing and maintaining a radiotherapy unit is substantial. Although the cost of setting up a radiotherapy unit seems huge,

the relative cost of delivering one fraction of radiation over 20 years, which is considered an average lifespan of the machine is cheap [11]. However, purchasing a radiotherapy unit from a manufacturer who is in a different country is not only expensive but involves clearing many regulations. Continued maintenance and servicing of equipment is of utmost importance to avoid

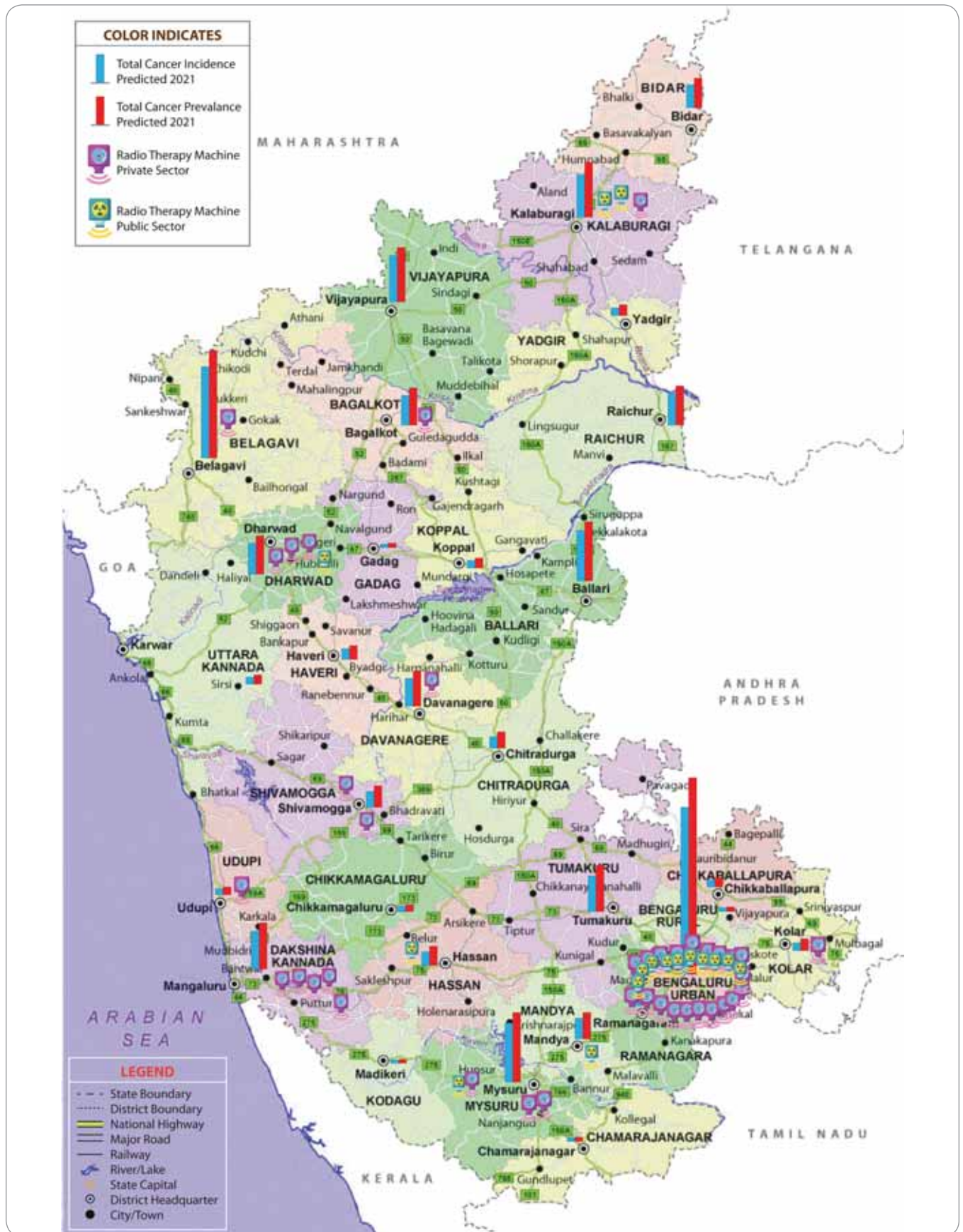


Fig. 2. The blue sticks represent the prevalence and the red ones represent the incidence of cancer in individual districts.

treatment interruptions and machine breakdowns.

Brachytherapy being an inseparable component of curative radiation therapy is fraught with challenges such as frequent source replacement. The procurement and changing of sources involve many clearances legally and requires adequately trained staff and personnel for operation and sustainable functioning of radiotherapy unit. Provision of electricity, cooling stability and high humidity in our part of the world are some of the challenges faced in maintaining a functional linear accelerator.

#### Patient related

With the tertiary cancer care centers being concentrated in the South of Karnataka, the travel times from the central and northern districts is significant. The unequal distribution of radiotherapy units compared to the population statistics is one of the most important hindrances for accessing radiotherapy.

The lack of education and hesitancy in seeking help in early stages of cancer result in the diagnosis of cancer in later stages at which point palliative radiotherapy becomes more relevant. It is estimated that the cost of a single fraction of radiotherapy in a country like ours is less than an equivalent cost of palliative chemotherapy since staff costs are also low [12]. It has been noted that around 80% of telecobalt machines available have concentrated on delivering palliative radiotherapy [13].

For every 1,000 cancer patients, 52% will require radiotherapy at some point and around 60% of these patients will require re-irradiation [11].

The below poverty line (BPL) patients are catered to under government health schemes like Vajpayee Arogyashree now, which is under Ayushman Bharat-Arogya Karnataka, under which all BPL patients are treated free of cost. There are some more central government schemes which provide affordable cancer care such as Employee state Insurance and Central Government Health Scheme.

#### Healthcare related

The diagnosis of cancer is generally made based on clinical examination,

histopathology and base line investigations. After a suspicious lesion or malignant disease is detected, the local physician seeks further investigation himself or generally refers the patient to a known oncologist or an oncology centre in the vicinity. The patient is generally advised to consult and obtain further treatment at an established oncology centre nearest to them.

In the nearest oncology centre or by visiting an oncology consultant visiting the area, the patient undergoes further clinical evaluation, investigation and staging after which multidisciplinary treatment plans are schemed. By principle, if all the above three specialists are not available in one region or centre, which is most often the case, the responsibility of managing the poor and non-affordable patient will lie with the oncologist onsite who will use their skill and training with the available local facilities to deliver the cancer care in the same region. Patients who require further care are advised to obtain care from the allied branches at the nearest centre equipped with those facilities.

In an ideal scenario, all patients of cancer must be treated in a tertiary comprehensive cancer care centre. With the Government of Karnataka having established four such centers across Karnataka, there is a large unmet need to cater to the cancer burden in lower socio-economic strata.

#### The way forward

The cancer centers in LMICs like ours have similarities with the west in that they have a common ground of focus on the burden of the disease. However, they may differ in their approach to the structure and specific components of cancer care. The high-income countries are adequately equipped with infrastructure and human resources and tend to focus on basic research in addition to patient care and outreach programs. The development of systems with focus on cancer care management becomes the primary goal of LMICs. That being said, in places where cancer care is poorly developed, there is a compelling need to establish 'centers of excellence' that act as reference centers, training centers and perform leader-

ship roles, pioneering new treatments and acting as a reference to the entire country.

In Karnataka, many medical colleges which run hospitals are functional. Since the ancillary support is already in place, we recommend public or private medical colleges to establish oncology units in the regional areas so that patients of remote regions get benefit of the services. There are 18 medical colleges in public sector, out of which 4–6 medical colleges should establish comprehensive oncology care wing to handle cancer patients. To start comprehensive cancer care in colleges where post-graduate courses are already established would be one way to expand region-wise patient care. The other medical college should have basic screening, diagnostic and referral system to comprehensive oncology centre. In these medical colleges, there should be a surgeon trained in oncology and oncologic update of the staff should happen.

Closing the gap between the needs and availability of radiotherapy, establishments requires more than speculation of challenges. In a country like ours, it is of paramount importance to innovate according to the inherent specific idiosyncrasies. The major expenditure in establishing and sustaining a radiotherapy unit in Karnataka is the machinery [14]. Dosanj et al in partnership with the International Cancer Expert Corps (ICEC), Science and Technology Facilities Council (STFC) collaborative effort described the design characteristics of a novel linear accelerator for challenging environments. Some of the changes suggested including reduction in the number of energy dependent components, simplifying machine design, training local engineers for servicing, permanent magnet beam delivery, cloud based electronic infrastructure for support and troubleshooting linac based radiotherapy. Indigenous cobalt machines like the Babatron could be the answer to establishing affordable centers.

The most important factor is the initiatives by the government to expand cancer care in a phased and affordable manner across the state. Public-private partnership with tax benefits may

be considered in view of huge purchase and establishment costs for such centers. These rebates and sops will help in reducing the economic burden caused by cancer which is of a much higher magnitude. The data generated from this study may be used as a bird's eye view of cancer care services available in Karnataka state. The regions with high incidence of cancer with deficit in care are zones encouraged to be considered for the development of newer oncology centers. Older centers need to be upgraded with simultaneous focus on the quality of service and increasing manpower. With increase in the awareness of cancer and lifestyles leading to it, it is hoped that the diagnosis of cancer in early stages will go up and this should be a case for developing tertiary centers with robust radiotherapy facilities by a population centre approach in the future.

## References

1. Sloan FA, Gelband H. Cancer control opportunities in low- and middle-income countries. Washington (DC): National Academies Press (US) 2007.
2. Office of the Registrar General and Census Commissioner, India, Ministry of Home Affairs, Government of India. Causes of death statistics. [online]. Available from: <https://censusindia.gov.in/census.website/data/SRSCOD>.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
4. India State-Level Disease Burden Initiative Cancer Collaborators. The burden of cancers and their variations across the states of India: The Global Burden of Disease Study 1990–2016. *Lancet Oncol* 2018; 19(10): 1289–1306. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30447-9.
5. Sharma DC. Cancer data in India show new patterns. *Lancet Oncol* 2016; 17(7): e272. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30202-9.
6. Atun R, Jaffray DA, Barton MB et al. Expanding global access to radiotherapy. *Lancet Oncol* 2015; 16(10): 1153–1186. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00222-3.
7. Zubizarreta E, Van Dyk J, Lievens Y. Analysis of global radiotherapy needs and costs by geographic region and income level. *Clin Oncol* 2017; 29(2): 84–92. doi: 10.1016/j.clon.2016.11.011.
8. Sengar M, Fundytus A, Hopman WM et al. Medical oncology in India: workload, infrastructure, and delivery of care. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2019; 40(1): 121–127. doi: 10.4103/ijmpo.ijmpo\_66\_18.
9. Gulia S, Sengar M, Badwe R et al. National cancer control programme in India: proposal for organization of chemotherapy and systemic therapy services. *J Glob Oncol* 2016; 3(3): 271–274. doi: 10.1200/JGO.2015.001818.
10. Pendharkar D, Ali A, Tripathi CM et al. Rural oncology mission in central Indian state: report from a unique cancer program. *J Clin Oncol* 2015; 33(15): e17526. doi: 10.1200/jco.2015.33.15\_suppl.e17526.
11. International Atomic Energy Agency. Planning national radiotherapy services: a practical tool. [online]. Available from: <https://www.iaea.org/publications/8419/planning-national-radiotherapy-services-a-practical-tool>.
12. Samiei M. Challenges of making radiotherapy accessible in developing countries. [online]. Available from: [http://cancercontrol.info/wp-content/uploads/2014/08/cc2013\\_83-96-Samiei-varian-tpage-incl-T-page\\_2012.pdf](http://cancercontrol.info/wp-content/uploads/2014/08/cc2013_83-96-Samiei-varian-tpage-incl-T-page_2012.pdf).
13. Allen BJ. Comparative cost analyses for Co-60 and linacs in developing countries. [online]. Available from: <https://2018.iupsm.org/wp-content/uploads/2014/08/PalliativeRadioTherapy.pdf>.
14. Dosanjh M, Aggarwal A, Pistenma D et al. Developing innovative, robust and affordable medical linear accelerators for challenging environments. *Clin Oncol* 2019; 31(6): 352–355. doi: 10.1016/j.clon.2019.02.002.

# Prediktory kognitívnych omylov u odliečených onkologických pacientov

## Predictors of cognitive failures in cancer survivors

Boleková V., Chlebcová V.

Fakulta psychológie, Paneurópska vysoká škola, Bratislava, Slovenská republika

### Súhrn

**Východiská:** Pokroky v diagnostike a liečbe rakoviny umožňujú zvýšiť pravdepodobnosť a dĺžku prežitia onkologických pacientov. Súčasný výskum sa zameriava na kvalitu života odliečených onkologických pacientov a neskoré následky liečby, ktoré môžu mať podobu kognitívnych omylov v každodennom živote. Cieľom prezentovaného výskumu bolo skúmať vzťahy medzi subjektívne posúdenou mierou kognitívnych omylov a vybraných sociodemografických, klinických a psychologických charakteristík (vek, absolvovanie hormonálnej liečby, depresia, úzkosť, únava, spokojnosť so spánkom). **Súbor pacientov a metódy:** Výskumný výber tvorilo 102 odliečených pacientov vo veku 25–79 rokov a s priemernou dĺžkou od ukončenia poslednej liečby 17,4 mesiacov (štandardná odchýlka = 15,4). Najväčšiu časť výskumného súboru tvorili odliečené pacientky s rakovinou prsníka (62,4 %). Miera kognitívnych chýb a omylov bola meraná Dotazníkom kognitívnych zlyhaní. Na meranie úrovne depresie, úzkosti a vybraných aspektov kvality života boli použité Dotazník zdravia pacienta PHQ-9, Škála generalizovanej úzkostnej poruchy GAD-7 a dotazník kvality života WHOQOL-BREF. **Výsledky:** Zvýšená miera kognitívnych omylov v bežnom živote bola zistená približne u tretiny odliečených onkologických pacientov. Celkové skóre kognitívnych omylov je v silnom vzťahu s mierou depresie a úzkosti. S klesajúcou mierou energie a spokojnosti so spánkom je zároveň spätý nárast kognitívnych chýb v bežnom živote. Vek a absolvovanie hormonálnej terapie mieru kognitívnych omylov výrazne nediferencujú. V regresnom modeli, ktorý vysvetľoval 34,4 % variancie subjektívne hodnoteného kognitívneho fungovania, bola jediným signifikantným prediktorom depresia. **Záver:** Výsledky výskumu poukazujú na vzťah subjektívneho hodnotenia kognitívneho fungovania a emocionálneho prežívania odliečených onkologických pacientov. Administrácia sebaopisovacích metód na meranie kognitívnych omylov môže byť v klinickej praxi nápomocná pri identifikácii psychologického distresu.

### Kľúčové slová

odliečení onkologickí pacienti – kognícia – kognitívne zlyhanie – depresia – úzkosť – kvalita života

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

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

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

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



PhDr. Veronika Boleková, PhD.

Fakulta psychológie

Paneurópska vysoká škola

Tomášikova 20

821 02 Bratislava

Slovenská republika

e-mail:

veronika.bolekova@gmail.com

Obdržané/Submitted: 31. 5. 2022

Prijaté/Accepted: 30. 8. 2022

doi: 10.48095/ccko202345

## Summary

**Background:** Progress in cancer diagnostic and treatment increases the probability of survival and survival time in cancer patients. Current research focuses on the quality of life of cancer survivors and the late effects of treatment, which can take the form of cognitive failures in daily life. The aim of the presented research was to examine the relationships between subjectively-reported cognitive failures and selected socio-demographic, clinical, and psychological characteristics (age, hormonal treatment, depression, anxiety, fatigue, sleep satisfaction). **Patients and methods:** The research sample consisted of 102 cancer survivors aged 25–79 years and a mean time since the end of the last treatment was 17.4 months (standard deviation = 15.4). The largest part of the sample consisted of breast cancer survivors (62.4%). The level of cognitive errors and failures was measured by the Cognitive Failures Questionnaire. The PHQ-9 Patient Health Questionnaire, the GAD-7 General Anxiety Disorder Scale, and the WHOQOL-BREF Quality of Life Questionnaire were used to measure depression, anxiety, and selected aspects of quality of life. **Results:** An increased level of cognitive failures in daily life was found in approximately one-third of cancer survivors. The overall cognitive failures score is strongly related to the level of depression and anxiety. Decreasing levels of energy and sleep satisfaction are associated with increasing cognitive failures in everyday life. The age and hormonal therapy do not significantly differentiate the level of cognitive failures. In the regression model, which explained 34.4% of the variance of subjectively-reported cognitive functioning, depression was the only significant predictor. **Conclusion:** The study results mention relationship between subjective evaluation of cognitive functioning and emotional experience in cancer survivors. The administration of self-reported methods for measuring cognitive failures can be helpful in clinical practice in identifying psychological distress.

## Key words

cancer survivors – cognition – cognitive failures – depression – anxiety – quality of life

## Úvod

V dôsledku zvyšujúceho sa počtu pacientov, ktorí v minulosti úspešne absolvovali liečbu onkologického ochorenia, sa v posledných dvoch desaťročiach venuje zvýšená pozornosť kvalite života odliečených pacientov [1]. Tá je v mnohých prípadoch narušená oslabením kognitívnych funkcií rôznej závažnosti, ktoré má výrazný vplyv na ich osobnú pohodu a funkčný stav [2].

U onkologických pacientov v predchorobí zrejme nedochádza k žiadnym špecifickým zmenám v kognitívnom fungovaní [3]. S nástupom ochorenia a jeho liečbou sú však spojené mnohé, stále nie dostatočne objasnené, patofyziologické mechanizmy zapríčínajúce pokles kognitívnych schopností [4]. Kognitívny deficit sa môže rozvinúť napr. následkom priameho neurotoxického účinku liečby, spustenia zápalových kaskád, poškodenia progenitorových buniek, abnormalít v bielej hmote či zníženia funkčnej konektivity mozgu [2,3]. Závažnosť kognitívneho oslabenia zväčša variiuje od mierneho až po stredne závažný deficit [2,5]. V najväčšej miere sa prejavuje v oblasti učenia, pamäti, rýchlosti spracovania informácií či exekutívnych funkcií [2, 6–9].

Prevalencia kognitívnej poruchy u onkologických pacientov po ukončení liečby je na úrovni 24 % a po jednom roku je stále prítomná u pomerne veľkého počtu pacientov (21 %) [5,8,10].

Na základe aktuálnej metaanalýzy výskumných štúdií realizovaných v populácii pacientiek s rakovinou prsníka možno konštatovať, že klinicky významné kognitívne oslabenie sa vyskytuje u 1 z 3 pacientiek. Skríninovým testom je zachytený nižší počet prípadov (16 %) ako komplexnou neuropsychologickou batériou (21–34 %). Prevalencia kognitívneho oslabenia je ešte vyššia, ak sa zohľadní subjektívne hodnotenie pacienta (44 %) [11]. Nesúlad v uvedených hodnotách poukazuje na skutočnosť, že subjektívne vnímaný deficit sa u odliečených pacientov vyskytuje častejšie ako deficit zistený objektívnymi výkonovými testami [12]. Závěry viacerých štúdií poukazujú na zanedbateľný vzťah medzi objektívnym a subjektívnym posúdením kognitívneho výkonu [7,8,10,13–15]. Štandardné neuropsychologické testy často nie sú dostatočne senzitivné pre zachytenie kognitívnych symptómov v situáciách každodenného života. Je preto potrebné venovať pozornosť aj subjektívne hodnotenému stavu pacienta a skúmať faktory potenciálne predikujúce či mediujúce vnímaný pokles kognitívnych funkcií [1], ktorý po absolvovaní chemoterapie uvádza takmer 40 % onkologických pacientov [16]. Jean-Pierre et al konštatujú, že u pacientov s rakovinou je pravdepodobnosť výskytu subjektívne vnímaných problémov v oblasti mnestických funkcií vyššia o 40 %

v porovnaní s ľuďmi bez onkologického ochorenia [17].

Na základe záverov výskumných štúdií možno predpokladať, že klinické a sociodemografické premenné predikujú úroveň objektívne hodnoteného kognitívneho fungovania, avšak subjektívne posúdenie ťažkostí je vo vzťahu najmä so psychologickými charakteristikami [18]. Subjektívne vnímané oslabenie kognície môže byť skôr indikátorom emocionálneho distresu ako prítomnosti kognitívneho deficitu [12]. Psychologické faktory, vrátane črtovej a aktuálne prežíanej úzkosti, depresie, únavy či vnímaného stresu, sú prediktormi frekvencie sťažností na kogníciu a spokojnosti s ňou [19].

Úzkosť a depresia sú najčastejšie sa vyskytujúcimi duševnými ochoreniami v populácii pacientov s rakovinou. Údaje o prevalencii depresie sa pohybujú na úrovni 28–38 % prípadov [8,20,21]. Zvýšenú mieru úzkosti možno konštatovať u približne tretiny onkologických pacientov [8,21]. Výskyt depresie (13,6 %) a úzkosti (24,6 %) nie je zanedbateľný ani rok po ukončení liečby [22].

Prežívanie depresie a úzkosti [8,10,14, 16,23], emočná vulnerabilita a miera symptómov posttraumatickej stresovej poruchy [23] či črtová negatívna afektivita [10] sú vo vzťahu so subjektívne vnímaným zhoršením kognitívneho fungovania. Výsledky v objektívnych testoch naopak s mierou úzkosti či depresie ne-

súvisia [10,14]. Prediktorom subjektívne zníženého výkonu po absolvovaní chemoterapie je tiež únava [14,16]. Po ukončení liečby onkologického ochorenia sa vyskytuje u 53–61 % pacientov a u 40 % pretrvávajú aj po jednom roku [24]. Stres a únava v nedávnom výskume Gutenkunstovej et al vysvetľovali 33 % variancie subjektívne vnímaných ťažkostí u pacientov v ranom štádiu ochorenia, po absolvovaní adjuvantnej chemoterapie [18]. O zníženej koncentrácii ďalej referujú pacienti, u ktorých sa vyskytli problémy so spánkom [25].

Vek ako prediktor kognitívneho výkonu je pomerne často predmetom záujmu výskumníkov. Empirická evidencia v tejto oblasti však nie je jednoznačná. Vek je prediktorom objektívneho výkonu v testoch rýchlosti spracovania informácií, exekutívnych funkcií, verbálnej epizodической pamäti a sémantickej fluencie, v ktorých lepšie výkony dosahujú ľudia v mladšom veku [26]. V americkom výskume bol naopak nižší vek spätý s vyšším výskytom subjektívne vnímaných porúch pamäti [17]. O'Farrellová et al zas konštatujú zanedbateľný vzťah medzi vekom a subjektívne vnímanými zmenami v kognícii [14].

Posúdiť špecifické účinky konkrétneho liečebného postupu je náročné, nakoľko pacienti mnohokrát absolujú viacero druhov liečby. U pacientov, ktorí absolvovali chemoterapiu, však možno predpokladať vyššiu pravdepodobnosť vzniku kognitívneho oslabenia alebo deficitu ako u zdravých kontrol a pacientov, ktorí tento typ liečby neabsolvovali [5]. U pacientiek s rakovinou prsníka po ukončení chemoterapie bol zistený významný pokles v kognitívnom výkone, najmä v oblasti verbálneho učenia a pamäti, abstraktného uvažovania, distribúcie pozornosti, motorickej koordinácie a psychomotorického tempa [27–29]. Quesnelová et al uvádzajú, že znížená schopnosť vybavovania informácií z verbálnej pamäti bola identifikovaná v rovnakej miere u pacientov absolvujúcich chemoterapiu a rádioterapiu. U pacientov po liečbe chemoterapiou však bol navyše konštatovaný znížený výkon v oblasti verbálnej fluencie a nárast subjektívne vnímaných ťažkostí [30]. Hormonálna terapia u pa-

cientiek s rakovinou prsníka má za následok deficit v oblasti verbálnej pamäti, verbálnej fluencie, pozornosti a pracovnej pamäti [31]. Závěry štúdie zohľadňujúcej typ liečiva poukazujú na zhoršené verbálne funkcie u užívateľov tamoxifénu. Podanie exemestánu bolo asociované s pomalším psychomotorickým tempom [32].

Vzhľadom na zvyšujúci sa počet odliečených onkologických pacientov je potrebné skúmať vplyv dlhodobých následkov liečby na kvalitu života spojenú so zdravím a mať k dispozícii nástroje na meranie širokého spektra možných komplikácií po liečbe onkologického ochorenia, vrátane prejavov oslabenia kognitívnych funkcií. V zahraničných výskumných štúdiách je preferovaný špecifický nástroj na posúdenie zmien v kognícii a funkčného stavu pacienta po liečbe rakoviny FACT-Cog [7,14,18,23]. V našom výskume sme použili menej využívaný nástroj Dotazník kognitívnych zlyhaní, ktorý umožňuje subjektívne posúdenie kognitívneho oslabenia v podobe chýb a omylov objavujúcich sa počas vykonávania každodenných aktivít v dôsledku krátkodobého zlyhania mnestických funkcií, koncentrácie či distribúcie pozornosti, vnímania alebo dosahovania cieľa iniciovanej činnosti [33,34]. Kognitívne zlyhania sú prejavom obmedzenej kognitívnej kapacity pre vykonanie bežných úloh, nemusia byť nevyhnutne odrazom všeobecných kognitívnych schopností a intelektu [35,36]. Pravdepodobnosť ich výskytu sa zvyšuje v situáciách, v ktorých jednotlivci musia spracovať väčšie množstvo informácií [37]. Sú dôležitým predmetom výskumu, nakoľko výrazne ovplyvňujú kvalitu života odliečených pacientov [15].

Cieľom prezentovaného výskumu bolo skúmať vzťahy medzi subjektívne posúdenou mierou kognitívnych omylov a vybranými sociodemografickými, klinickými a psychologickými charakteristikami (vek, absolvovanie hormonálnej liečby, depresia, úzkosť, únava, spokojnosť so spánkom).

## Výskumný súbor a metódy

### Výskumný súbor

Výskumu sa zúčastnilo 200 odliečených onkologických pacientov, ktorí absolvo-

vali liečbu vo vybraných kúpeľných zariadeniach (Bardejovské Kúpele, Kúpele Lúčky, Kúpele Bojnice), klientky pomáhajúcich organizácií a členky svojpomocných skupín (OZ Amazonky, OZ Venuše, Klub venuše, OZ Nie rakovine, OZ Noktua, Liga proti rakovine). Časť zberu dát prebiehala prostredníctvom online dotazníka. Z uvedeného počtu participantov bolo do analýzy zaradených 102 participantov, ktorí spĺňali stanovené inklúzne kritériá: 1) vek nad 18 rokov; 2) prekonané onkologické ochorenie; 3) liečba chemoterapiou; 4) doba od ukončenia liečby max. 60 mesiacov.

Výskumný výber tvorilo 9 mužov a 93 žien vo veku 25 až 79 rokov (M = 53,9; SD = 11,9), s priemernou dĺžkou od ukončenia poslednej liečby M = 17,4 mesiacov (SD = 15,4). Najväčšiu časť výskumného súboru tvorili odliečené pacientky s rakovinou prsníka (62,4%). V súbore boli ďalej zastúpení pacienti, ktorí prekonali rakovinu hrubého čreva (7,7 %), lymfatických uzlín (7,7 %), vaječníkov (4,3 %), kože (3,4 %), prostaty (1,7 %) a leukémiu (1,7 %). Ostatné diagnózy (rakovina močového mechúra, konečníka, obličiek, štítnej žľazy, hlavy a krku, hrtana, krčka maternice a pľúc) boli prítomné ojedinele (0,9 %). Komorbidita viacerých onkologických ochorení bola zaznamenaná u 12 participantov. U 11 participantov bolo v anamnéze prítomné recidivujúce onkologické ochorenie. Všetci pacienti absolvovali chemoterapiu, príp. súbežne viacero druhov liečby. Informácie o druhoch liečby, vrátane podpornej psychologickú a psychoterapeutickej intervencie, uvádzame v tab 1.

### Nástroje merania

Mieru kognitívnych chýb a omylov v každodennom živote sme merali prostredníctvom 25 položiek Dotazníka kognitívnych zlyhaní [35]. Výskyt omylov prameniacich z vnímaného oslabenia pamäti, pozornosti či vnímania participantmi hodnotili na škále 0–4 (nikdy až veľmi často). Jensen et al uvádzajú 41 bodov ako odporúčané „cut-off“ skóre pre konštatovanie zvýšenej miery kognitívnych zlyhaní [38]. Dotazník bol pôvodne navrhnutý ako jedno-dimenzionálna metóda na meranie všeobec-

**Tab. 1. Distribúcia participantov z hľadiska absolvovanej liečby.**

	n	%
chemoterapia	102	100
rádioterapia	69	67,6
radikálny operatívny zákrok	59	57,8
hormonálna terapia	42	41,2
malý operatívny zákrok	23	22,5
transplantácia kostnej drene	4	3,9
individuálna psychoterapia	18	17,6
alternatívna liečba	11	10,8
skupinová psychoterapia	3	2,9
iné	4	3,9

ného faktora kognitívneho zlyhania, avšak ďalšie výskumy poukazujú na možnosť vytvorenia viacerých faktorov. Wallace na základe konfirmačnej analýzy identifikoval štyri faktory: pamäť (zabúdanie v dôsledku nepozornosti v danom momente), roztržitosť, omyly a pamäť na mená [39]. V slovenskom výskume boli rozlíšené taktiež štyri faktory: problémy s pamäťou a pozornosťou, roztržitosť a zmätenosť, omyly pri zvládaní každodenných úloh v dôsledku neprítomnosti v aktuálnom okamihu a interpersonálna komunikácia [40]. V prezentovanom výskume sme zistili dobrú vnútornú konzistenciu položiek dotazníka ( $\alpha = 0,93$ ).

Miera depresie bola meraná Dotazníkom zdravia pacienta (Patient Health Questionnaire-9 – PHQ-9), ktorý obsahuje 9 položiek so štvorstupňovou odpoveďovou škálou [41]. Jednotlivé položky vyjadrujú symptómy depresie (napr. nezáujem, depresívne prežívanie, pocit zlyhania, samovražedné myšlienky, psychomotorický útlm a pod.). Na základe celkového skóre možno orientačne posúdiť závažnosť depresie (0–4 minimálna depresia, 5–9 ľahká depresia, 10–14 mierna depresia, 15–19 stredne ťažká depresia a 20–27 ťažká depresia). Škála generalizovanej úzkostnej poruchy (General Anxiety Disorder-7 – GAD-7) bola odliečeným onkologickým pacientom administrovaná s cieľom posúdiť mieru symptómov spojených s dlhodobou prítomnou úzkosťou, resp. úzkostlivosťou (napr. prehnané starosti

o rôzne veci, nepokoj či ťažkosti s uvoľnením sa) [42]. Participant zaznamenáva frekvenciu prežívania siedmich symptómov úzkosti za posledné 2 týždne (na škále od 0 – vôbec nie po 3 – takmer každý deň). Na základe skóre možno odlíšiť miernu (5–9 bodov), strednú (10–14 bodov) a silnú úzkosť (15–21 bodov). Pre obidve metódy sme zistili dobré hodnoty Cronbachovej alfy ( $\alpha = 0,87$  pre PHQ-9 a  $\alpha = 0,89$  pre GAD-7).

Úroveň energie a spokojnosti so spánkom hodnotili participanti prostredníctvom dvoch položiek z dotazníka na meranie kvality života WHOQOL-BREF [43]. Teoretické rozpätie položiek bolo 1–5 bodov. Participant tiež vyplnil dotazník zameraný na základné socio-demografické a klinické údaje, vrátane otvorenej otázky dopytujúcej sa na neskoré následky liečby.

#### Metódy analýzy dát

V príspevku sú prezentované výsledky frekvenčných analýz a základné deskriptívne štatistiky. Odhad reliability sme realizovali prostredníctvom analýzy vnútornej konzistencie (Cronbachova alfa). Ukazovateľom sily vzťahu medzi skóre z jednotlivých dotazníkov bol Spearmanov koeficient poradovej korelácie. Multivariačnú analýzu premenných sme realizovali prostredníctvom hierarchickej regresnej analýzy so závislou premennou kognitívne omyly. Výpočet koeficientu determinácie sme realizovali s cieľom zistiť percento variability vy-

svetlenej vzťahom so zaradenými prediktormi. Predpoklad o normalite distribúcie závislej premennej bol testovaný prostredníctvom Kolmogorov-Smirnovho testu. Pred realizáciou regresnej analýzy boli tiež zhodnotené hodnoty štandardizovaných reziduí a prítomnosť multikolinearity bola zisťovaná prostredníctvom korelačnej analýzy a výpočtu variačného inflačného faktora.

#### Etické aspekty výskumu

Výskum bol realizovaný v rámci grantovej úlohy GA/3/2019 Prediktory posttraumatického rozvoja u odliečených onkologických pacientov, ktorá bola schválená Etickou komisiou Paneurópskej vysokej školy. Participantom boli poskytnuté informácie o celi výskumu a podstatných náležitostiach ich participácie.

#### Výsledky

Znížená kognitívna kapacita pre vykonanie bežných úloh sa u najväčšieho počtu participantov (43,1 %) prejavuje neschopnosťou sústrediť sa na mená ľudí, s ktorými sa zoznamujú. Až 38,6 % si nemôže na niečo spomenúť, napriek tomu, že to má na jazyku a 31,4 % si pri čítaní zrazu uvedomí, že textu nevenuje pozornosť a musí ho čítať odznovu. Kognitívne omyly sa u nezanedbateľnej časti odliečených onkologických pacientov prejavujú zabúdaním mien ľudí (29,2 %), dôvodu premiestnenia sa z jednej časti domu do druhej (28,7 %), neplánovaným prerušovaním vykonávanej činnosti iniciovaním inej aktivity (25,7 %) a tiež zabúdaním, kde bol odložený konkrétny predmet (25,5 %). Naopak, zabúdanie na dohodnuté stretnutia, vyhadzovanie vecí a vrážanie do ľudí v dôsledku roztržitosti sa vyskytuje u menej ako 5 % participantov. Zvýšenú mieru kognitívnych omylov (tj. skóre > 41 bodov) možno predpokladať u 33,3 % participantov.

Najvýraznejším indikátorom depresívneho prežívania bol pocit nedostatku energie. Až 54,7 % uviedlo prítomnosť symptómu počas viac ako polovice dní alebo takmer každého dňa v priebehu uplynulých 2 týždňov. Až 47,9 % referovalo o poruchách spánku a 23,2 % o ťažkostiach so sústredením sa. Pocity nešťastia, depresie a beznádeje aspoň raz



Tab. 2. Deskriptívna štatistika skúmaných premenných.

	Kognitívne omyly	Depresia	Úzkosť	Energia	Spokojnosť so spánkom
priemer	36,90	7,97	5,95	3,41	3,06
medián	35,00	7,00	4,00	4,00	3,00
SD	15,78	5,57	4,80	1,02	1,15
šikmosť	0,93	0,99	1,06	-0,54	-0,08
špicatosť	1,46	0,50	0,74	0,06	-0,91
minimum	11,00	0,00	0,00	1,00	1,00
maximum	90,00	25,00	21,00	5,00	5,00
percentily	25	25,25	4,00	3,00	2,00
	50	35,00	7,00	4,00	3,00
	75	44,75	11,00	9,00	4,00

Tab. 3. Vzťah kognitívnych omylov, veku a subjektívne vnímaných problémov.

	Vek	Depresia	Úzkosť	Energia	Spokojnosť so spánkom
kognitívne omyly	-0,15	0,55**	0,54**	-0,41**	-0,40**
problémy s pamäťou a pozornosťou	-0,10	0,56**	0,48**	-0,39**	-0,42**
roztržitosť a zmätenosť	0,05	0,44**	0,41**	-0,28**	-0,26**
omyly pri zvládaní úloh v bežnom živote	-0,14	0,34**	0,34**	-0,31**	-0,27**
interpersonálna komunikácia	-0,21*	0,40**	0,57**	-0,31**	-0,27**

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01

počas posledných 14 dní boli prítomné u 50 % participantov a myšlienky, že by bolo lepšie umrieť alebo si ublížiť sa vyskytli u 18,8 % odliečených onkologických pacientov. Distribúcia z hľadiska závažnosti symptómov depresie bola nasledovná: 30,9 % minimálna depresia, 37,2 % ľahká depresia, 19,1 % mierna depresia, 6,4 % stredne ťažká depresia a 6,4 % ťažká depresia.

Prítomnosť úzkostnej symptomatiky môžeme konštatovať u približne polovice participantov: u 31,6 % participantov bola zistená mierna úzkosť, 9,5 % referovalo o stredne závažnej úzkosti, u 8,4 % bola skriningom zachytená silná úzkosť. Úzkosť sa u participantov prejavovala najmä prehnanými starosťami (25,0 %), ťažkosťami s uvoľnením sa (24,2 %) a neschopnosťou prestať si robiť starosti a dostať ich pod kontrolu (19,8 %).

Približne 16 % participantov nesúhlasilo s tvrdením, že má dosť energie na každodenný život a ďalších 34 % uviedlo strednú úroveň energie. Nespokojnosť so spánkom uviedlo 35 %. Deskriptívnu štatistiku pre jednotlivé premenné uvádzame v tab. 2.

Viac ako polovica odliečených onkologických pacientov (56,9 %) uviedla, že sa u nich vyskytli neskoré následky liečby. Svoju odpoveď špecifikovalo 57 participantov, z ktorých 25 % prežíva zvýšenú únavu a slabosť, 11 % participantov explicitne uviedlo ako neskorý následok liečby nespavosť, 9 % referovalo o zhoršení pamäťových funkcií a nižšom výkone v oblasti kognitívnych funkcií a len 7 % označilo ako problém depresiu a psychické problémy.

Celkové skóre kognitívnych omylov je v silnom vzťahu s mierou depresie ( $r_s = 0,55$ ;  $p < 0,001$ ) a úzkosti ( $r_s = 0,54$ ;

$p < 0,001$ ). S klesajúcou mierou energie ( $r_s = -0,41$ ;  $p < 0,001$ ) a spokojnosti so spánkom ( $r_s = -0,40$ ;  $p < 0,001$ ) je spätý nárast kognitívnych chýb a omylov v bežnom živote. Vzťah medzi kognitívnymi omylmi a vekom je slabý ( $r_s = -0,15$ ;  $p = 0,16$ ). Súvis s absolvovaním hormonálnej terapie bol slabý, avšak nie zanedbateľný ( $\eta = 0,13$ ). Vyššie skóre získali pacienti, ktorí tento typ liečby absolvovali ( $M = 38,77$ ;  $SD = 15,60$  vs.  $M = 34,58$ ;  $SD = 15,86$ ). V tab. 3 uvádzame hodnoty korelačných koeficientov aj pre jednotlivé faktory kognitívnych omylov. Silný vzťah existuje medzi problémami s pamäťou a pozornosťou a depresiou ( $r_s = 0,56$ ;  $p < 0,001$ ) a tiež medzi úzkosťou a problémami v interpersonálnej komunikácii v dôsledku subjektívne vnímaného kognitívneho oslabenia ( $r_s = 0,57$ ;  $p < 0,001$ ).

Prediktory kognitívnych omylov sme identifikovali prostredníctvom hierar-

**Tab. 4. Hierarchická lineárna regresia so závislou premennou kognitívne omyly.**

	Beta	t	p	F	Adjustované R <sup>2</sup> (ΔR <sup>2</sup> )
<b>Krok 1</b>					
vek	-0,10	-0,92	0,36	1,11	0,003
hormonálna terapia	0,13	1,24	0,22		
<b>Krok 2</b>					
vek	-0,06	-0,65	0,52	8,58***	0,343 (Δ = 0,34)
hormonálna terapia	0,01	0,09	0,93		
depresia	0,47	2,80	0,01		
úzkosť	0,03	0,22	0,83		
energia	-0,16	-1,39	0,17		
spokojnosť so spánkom	-0,02	-0,22	0,83		

\*\*\*p < 0,001

chickej viacnásobnej regresnej analýzy, do ktorej sme v prvom kroku zaradili premenné vek a absolvovanie hormonálnej terapie a v druhom kroku boli do analýzy zaradené skúmané psychologické premenné (depresia, úzkosť, únava, spokojnosť so spánkom). Kategorizovaná premenná hormonálna terapia bola rekódovaná podľa kódovacej schémy 0 – neabsolvoval/a hormonálnu terapiu a 1 – absolvoval/a hormonálnu terapiu.

Predpoklad o normalite distribúcie závislej premennej nebol výrazne narušený (D(96) = 0,07; p = 0,20). V súbore sa nenachádzali žiadne extrémne hodnoty. Hodnoty štandardizovaných reziduí pochádzali z intervalu <-3; 3>. Prítomnosť multikolinearity bola zisťovaná prostredníctvom korelačnej analýzy. Na hranici akceptovateľnosti ( $r_s = 0,70$ ) bol zistený vzťah medzi úzkosťou a depresiou. VIF faktor pre jednotlivé premenné sa pohyboval v rozmedzí 1,08–3,79.

Vek a absolvovanie hormonálnej terapie vysvetľovali zanedbateľné percento (0,003 %) variancie kognitívnych omylov. Pridaním psychologických premenných do analýzy stúplo percento vysvetlenej variancie na 34,4 %. Nárast kognitívnych omylov je asociovaný s vyššou mierou depresie ( $\beta = 0,47$ ; p = 0,01). Ostatné premenné neboli vo výslednom modeli

signifikantnými prediktormi kognitívnych omylov (tab. 4).

### Diskusia

Rakovina a jej liečba sú u odbornej aj laickej verejnosti čoraz viac asociované s poklesom kognitívnych funkcií, ktorý je v literatúre označovaný ako kognitívne poškodenie súvisiace s rakovinou (cancer-related cognitive impairment) [2]. Nevyhnutnou súčasťou klinickej praxe a empirického skúmania je tiež mapovanie dopadu ochorenia a liečby na fungovanie pacienta [44]. Za dôležitý zdroj informácií sa považuje názor a hodnotenie samotného pacienta. V súlade s uvedeným trendom sme sa vo výskume zamerali na subjektívne hodnotené kognitívne omyly odliečených onkologických pacientov vyskytujúce sa v každodennom živote. Cieľom výskumu bolo skúmať vzťahy medzi mierou subjektívne hodnotených kognitívnych omylov a vybraných sociodemografických, klinických a psychologických charakteristík (vek, absolvovanie hormonálnej liečby, depresia, úzkosť, únava, spokojnosť so spánkom).

Zistené prejavy kognitívneho oslabenia čiastočne korešpondujú so závermi kvalitatívneho výskumu Shillingovej a Jenkinsovej, ktorý bol zameraný na identifikáciu špecifických problé-

mov onkologických pacientov v oblasti pamäti a pozornosti [25]. V súlade s našimi zisteniami pacienti referovali o zabúdaní mien, zníženej schopnosti sústrediť sa na čítaný text, nájsť odložený predmet, či rozpamätať sa na konkrétne slovo alebo zamýšľanú činnosť. K ďalším problémom, ktoré v našom výskume Dotazníkom kognitívnych zlyhaní identifikované neboli, možno zaradiť zabúdanie na stretnutia, dôležité osobné udalosti, zabúdanie na položky nákupného zoznamu, neschopnosť udržať nič rozhovoru a roztržitosť pri šoférovaní. Uvedené kognitívne omyly môžu byť dôsledkom oslabenia mnestických a exekutívnych funkcií, ktoré sa u odliečených pacientov vyskytujú v najväčšej miere [2,6,7,45]. Subjektívne vnímané problémy s nájdením vhodných slov a vyjadrení sú zas v zhode so závermi objektívneho posúdenia kognície, ktoré poukazuje na zníženu schopnosť verbálnej fluencie u pacientov po absolvovaní chemoterapie [30].

Na základe odporúčaného cut-off skóre v Dotazníku kognitívnych zlyhaní možno zvýšenú mieru kognitívnych omylov predpokladať u približne 33 % odliečených pacientov. Údaj korešponduje so záverom o kognitívnom oslabení vyskytujúcom sa u 1 z 3 odliečených pacientov, avšak je nižší ako predpokla-

daná prevalencia subjektívne vnímaného oslabenia kognitívnych funkcií (44 %) [11]. Keďže do výskumu nebola zahrnutá kontrolná skupina, zistené priemerné hodnoty môžeme len orientačne porovnať s údajmi zo zahraničných štúdií. Odliečení pacienti v našom výskume získali vyššie skóre ( $M = 36,90$ ) v porovnaní so zdravými kontrolami ( $M = 24,92$ ; resp.  $M = 27,90$ ) v dánskych výskumných štúdiách [46,47], avšak porovnateľné skóre s onkologickými pacientami v štúdiu Quesnelovej et al, v ktorej boli kognitívne zlyhania merané po ukončení chemoterapie ( $M = 36,04$ ) a vo follow-up meraní po 3 mesiacoch ( $M = 35,41$ ) [30]. U pacientiek s rakovinou prsníka, ktoré po chemoterapii absolvovali hormonálnu terapiu, nebol zistený rozdiel medzi skupinou, v ktorej bol podávaný tamoxifén ( $M = 33,80$ ) a exemestán ( $M = 36,70$ ) [32].

Prítomnosť kognitívnych omylov však nemožno jednoznačne pripísať existencii kognitívneho deficitu. V našom výskume výkonové testy neboli administrované, no závery viacerých štúdií poukazujú na zanedbateľný vzťah medzi objektívnym a subjektívnym posúdením kognitívneho výkonu [7,8,10,13–15]. Následky liečby onkologického ochorenia v každodennom živote sa prejavujú výraznejšie ako v situácii neuropsychologického vyšetrenia kognície prostredníctvom testov objektívneho výkonu [30]. Neuropsychologické testy môžu mať nízku senzitivitu pre zachytenie drobných zmien v kognícii [18,25]. Zapojenie kompenzačných mechanizmov navyše pomáha pacientom podať relatívne dobrý výkon v štruktúrovanej situácii psychologického testovania bez vonkajších rušivých podnetov [45]. Identifikácia kognitívneho deficitu prostredníctvom neuropsychologických testov je u pacientov po ukončení liečby tiež vo veľkej miere závislá od veľkosti kognitívnej rezervy [6]. Je teda potrebné venovať pozornosť aj tým pacientom, u ktorých kognitívny deficit nebol potvrdený neuropsychologickým vyšetrením výkonovými testami, nakoľko subjektívne vnímané oslabenie môže spôsobovať alebo byť prejavom psychického utrpenia vyžadujúceho intervenciu [13]. Aj podľa našich zistení je úroveň kognitív-

nych omylov v silnom vzťahu s mierou depresie a úzkosti. Zároveň je asociovaná s úbytkom energie a vnímanými problémami so spánkom. Depresia bola tiež jediným signifikantným prediktorom kognitívnych chýb a omylov v každodennom živote.

Uvedené zistenia sú v zhode so závermi zahraničných štúdií, v ktorých bolo kognitívne fungovanie merané dotazníkom FACT-Cog. Únava, úzkosť, depresia a nižšia kvalita života boli asociované s horším subjektívne vnímaným výkonom u pacientov s kolorektálnym karcinómom [15]. Depresia bola prediktorom subjektívne vnímaného, avšak nie objektívne hodnoteného, kognitívneho oslabenia u pacientov po absolvovaní chemoterapie [16]. Vo výskume Pullenovej et al boli depresívne prežívanie a spokojnosť s kognitívnym fungovaním u pacientiek s rakovinou prsníka signifikantnými prediktormi skóre v Dotazníku kognitívnych zlyhaní [19]. Schilderová et al s použitím rovnakého nástroja merania v populácii pacientiek s rakovinou prsníka konštatuje vzťah kognitívnych omylov s úzkosťou, depresiou, únavou a výskytom symptómov menopauzy [32].

Závery výskumu tak korešpondujú s predpokladom, že subjektívne vnímaný pokles kognitívnych schopností môže byť odrazom psychických problémov. Neschopnosť premýšľať alebo sa sústrediť sú možné symptómy depresie. Sprievodným javom úzkosti zas často bývajú problémy s koncentráciou [48]. Negatívna afektivita a záťaž súvisiaca s liečbou môžu v priebehu prvého roka po liečbe spôsobovať pesimistické sebahodnotenie. Občasné kognitívne zlyhania sú súčasťou každodenného fungovania, avšak ľudia s vyššou mierou negatívnej afektivity a pesimistického myslenia problémom pripisujú väčšiu vážnosť a vo väčšej miere o nich referujú [13]. Keďže realizovaná štúdia nebola prospektívna, smer vzťahu medzi subjektívnym posúdením kognitívneho fungovania a emocionálnym prežívaním nevieme jednoznačne určiť. Depresia, úzkosť a únava môžu viesť ku kognitívnym omylom. Je však tiež možné, že kognitívne zlyhania sú zdrojom emocionálneho distresu [12].

Vzťah kognitívnych omylov s vekom bol slabý a záporný. Je pravdepodobné, že pacienti v mladšom veku majú vo väčšej miere zachovaný kritický náhľad na fungovanie kognitívnych funkcií. V dôsledku aktívneho spôsobu života (vykonávanie zamestnania, aktívny sociálny život) majú zároveň viac príležitostí pre uvedomenie si kognitívneho oslabenia [17]. Rozdiely medzi vekovými skupinami preto nemusia byť výrazné. Absolvovanie hormonálnej terapie vo veľkej miere úroveň kognitívnych omylov nediferencovalo.

Prezentované zistenia interpretujeme s ohľadom na viacero limitov realizovaného výskumu. Väčšinové zastúpenie vo výskumnom súbore mali pacientky s rakovinou prsníka, a preto nemožno zistenia zovšeobecňovať na pacientov s rôznymi onkologickými diagnózami. K ďalším metodologickým limitom možno zaradiť nedostatočnú štatistickú silu administrovaných nástrojov merania, meranie kvality spánku a úrovne energie jednou otázkou a absenciu kontrolnej skupiny participantov bez onkologického ochorenia. Vo výskume tiež neboli zohľadnené viaceré dôležité premenné, napr. užívanie antidepresív či nástup predčasnej menopauzy v dôsledku liečby. Do súboru boli zaradení pacienti po absolvovaní chemoterapie. Viacerí pacienti však podstúpili niekoľko druhov liečby, čo mohlo nepriaznivé efekty liečby zvýrazniť. Závery aktuálnych výskumov indikujú, že kognitívne oslabenie sa v pomerne veľkej časti populácie onkologických pacientov vyskytuje už pred zahájením liečby [5,10,30]. Z priezovej štúdie nemožno túto skutočnosť vylúčiť, zároveň nie je možné identifikovať kauzálne vzťahy ani časovú následnosť javov.

V budúcnosti považujeme za prínosné realizovať longitudinálny výskum so zameraním na rôzne trajektórie kognitívneho fungovania odliečených pacientov. Aktuálna empirická evidencia naznačuje rozmanitý priebeh subjektívne vnímaného kognitívneho oslabenia. Časť pacientov po ukončení liečby referuje o pretrvávajúcom kognitívnom poškodení alebo občasnom zhoršení kognitívneho fungovania. U viacerých pacientov možno pozorovať onesko-

rený nástup ťažkostí, napr. v dôsledku adjuvantnej hormonálnej terapie. Opäťtovné zaradenie do bežného života tiež môže prispieť k uvedomeniu si kognitívneho oslabenia a zmien v životnom štýle [49]. Longitudinálny výskum, ale aj skrínigové vyšetrenia či kontrolné komplexné neuropsychologické vyšetrenia považujeme za dôležité realizovať v dlhšom časovom úseku po ukončení liečby. V budúcom výskume je tiež potrebné v súlade s odporúčaniami Vlčkovej et al zohľadniť možnosť komorbidity kognitívneho deficitu a prítomnosť psychiatrických diagnóz, ktoré by mohli prispievať k väčšej miere a intenzite skúmaných problémov [50].

## Záver

Počet vedeckých článkov, záujem o problematiku kognitívneho fungovania po liečbe rakoviny, ako aj povedomie o dôležitosti tejto témy v komunite onkologických pacientov sa v poslednom desaťročí neustále zvyšuje [5]. V kontexte onkológie sa tiež čoraz väčšia pozornosť venuje tzv. kvalite života súvisiacej s onkologickým ochorením, ktorá je definovaná ako individuálne zhodnotenie zvládania každodenných aktivít a osobnej pohody po diagnostikovaní rakoviny a po absolvovaní liečby [51]. Práve každodenné situácie sú často zdrojom uvedomenia si kognitívnych chýb a omylov, ktoré sa u pacientov vyskytujú v dôsledku oslabenia kognitívnych funkcií alebo obmedzenej kognitívnej kapacity pre vykonanie bežných úloh. Kognitívne omyly obmedzujú funkčnú nezávislosť pacientov a vykonávanie bežných povinností [52]. Zistenia prezentovaného výskumu poukazujú na zvýšenú mieru kognitívnych omylov u tretiny odliečených onkologických pacientov a tiež na súvis vnímaných ťažkostí s mierou depresie. Administrácia sebaopisovacích metód zameraných na kognitívne fungovanie tak môže pomôcť lekárom identifikovať prítomnosť psychologického distresu [12]. Včasná sprostredkovanie informácií a odoslanie pacienta k psychológovi v rámci multidisciplinárnej spolupráce umožňuje nastavenie vhodného kognitívneho tréningu, zahájenie kognitívnej rehabilitácie či osvojenie si vhodných kompenzačných me-

chanizmov zmierňujúcich komplikácie prameniace z prejavov kognitívneho oslabenia v bežnom živote [4,45]. Psychológ tiež môže pomôcť pacientom akceptovať ochorenie a následky liečby, redukovať úzkosť a mieru depresívnych symptómov, čo môže prispieť k ich lepšiemu kognitívnemu fungovaniu [53].

## Literatúra

- Hardy SJ, Krull KR, Wefel JS et al. Cognitive changes in cancer survivors. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018; 38: 795–806. doi: 10.1200/EDBK\_201179.
- Wefel JS, Kesler SR, Noll KR et al. Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(2): 123–138. doi: 10.3322/caac.21258.
- van der Willik KD, Hauptmann M, Jóźwiak K et al. Trajectories of cognitive function prior to cancer diagnosis: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2020; 112(5): 480–488. doi: 10.1093/jnci/djz178.
- Fayette D, Gaheřová Ľ, Kozák T et al. Chemotherapy-related cognitive impairment in patients with Hodgkin lymphoma – pathophysiology and risk factors. *Klin Onkol* 2017; 30(2): 93–99. doi: 10.14735/amko201793.
- Dijkshoorn ABC, van Stralen HE, Sloots M et al. Prevalence of cognitive impairment and change in patients with breast cancer: a systematic review of longitudinal studies. *Psychooncology* 2021; 30(5): 635–648. doi: 10.1002/pon.5623.
- Wefel JS, Schagen SB. Chemotherapy-related cognitive dysfunction. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12(3): 267–275. doi: 10.1007/s11910-012-0264-9.
- Vardy JL, Dhillon HM, Pond GR et al. Cognitive function in patients with colorectal cancer who do and do not receive chemotherapy: a prospective, longitudinal, controlled study. *J Clin Oncol* 2015; 33(34): 4085–4092. doi: 10.1200/JCO.2015.63.0905.
- Poppelreuter M, Weis J, Külz AK et al. Cognitive dysfunction and subjective complaints of cancer patients. A cross-sectional study in a cancer rehabilitation centre. *Eur J Cancer* 2004; 40(1): 43–49. doi: 10.1016/j.ejca.2003.08.001.
- Vasiľková Ľ. Impact of treatments to improve cognitive function and quality of life on cancer patients with carcinoma of the testes. *Klin Onkol* 2016; 29(4): 267–273. doi: 10.14735/amko2016267.
- Hermelink K, Untch M, Lux MP et al. Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: results of a prospective, multicenter, longitudinal study. *Cancer* 2007; 109(9): 1905–1913. doi: 10.1002/cncr.22610.
- Whittaker AL, George RP, O'Malley L. Prevalence of cognitive impairment following chemotherapy treatment for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2022; 12(1): 2135. doi: 10.1038/s41598-022-05682-1.
- Hutchinson AD, Hosking JR, Kichenadasse G et al. Objective and subjective cognitive impairment following chemotherapy for cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2012; 38(7): 926–934. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.05.002.
- Hermelink K, Küchenhoff H, Untch M et al. Two different sides of „chemobrain“: determinants and nondeterminants of self-perceived cognitive dysfunction in a prospective, randomized, multicenter study. *Psychooncology* 2010; 19(12): 1321–1328. doi: 10.1002/pon.1695.
- O'Farrell E, Smith A, Collins B. Objective-subjective disparity in cancer-related cognitive impairment: does the use of change measures help reconcile the differ-

- ence? *Psychooncology* 2017; 26(10): 1667–1674. doi: 10.1002/pon.4190.
- Dhillon HM, Tannock IF, Pond GR et al. Perceived cognitive impairment in people with colorectal cancer who do and do not receive chemotherapy. *J Cancer Surviv* 2018; 12(2): 178–185. doi: 10.1007/s11764-017-0656-6.
- Oh PJ. Predictors of cognitive decline in people with cancer undergoing chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs* 2017; 27: 53–59. doi: 10.1016/j.ejon.2016.12.007.
- Jean-Pierre P, Winters PC, Ahles TA et al. Prevalence of self-reported memory problems in adult cancer survivors: a national cross-sectional study. *J Oncol Pract* 2012; 8(1): 30–34. doi: 10.1200/JOP.2011.000231.
- Gutenkunst SL, Vardy JL, Dhillon HM et al. Correlates of cognitive impairment in adult cancer survivors who have received chemotherapy and report cognitive problems. *Support Care Cancer* 2021; 29(3): 1377–1386. doi: 10.1007/s00520-020-05616-5.
- Pullens MJ, De Vries J, Van Warmerdam LJ et al. Chemotherapy and cognitive complaints in women with breast cancer. *Psychooncology* 2013; 22(8): 1783–1789. doi: 10.1002/pon.3214.
- Iconomou G, Mega V, Koutras A et al. Prospective assessment of emotional distress, cognitive function, and quality of life in patients with cancer treated with chemotherapy. *Cancer* 2004; 101(2): 404–411. doi: 10.1002/cncr.20385.
- Tsaras K, Papatathanasiou IV, Mitsi D et al. Assessment of depression and anxiety in breast cancer patients: prevalence and associated factors. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018; 19(6): 1661–1669. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.6.1661.
- Ramalho M, Fontes F, Ruano L et al. Cognitive impairment in the first year after breast cancer diagnosis: a prospective cohort study. *Breast* 2017; 32: 173–178. doi: 10.1016/j.breast.2017.01.018.
- Chapman B, Helmrath S, Derakshan N. Perceived cognitive functioning and its influence on emotional vulnerability in breast cancer. *Health Psychol Open* 2019; 6(2): 2055102919871661. doi: 10.1177/2055102919871661.
- 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.
- Shilling V, Jenkins V. Self-reported cognitive problems in women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2007; 11(1): 6–15. doi: 10.1016/j.ejon.2006.02.005.
- Lykke M, Pottel L, Pottel H et al. Predictors of baseline cancer-related cognitive impairment in cancer patients scheduled for a curative treatment. *Psychooncology* 2017; 26(5): 632–639. doi: 10.1002/pon.4200.
- Vearncombe KJ, Rolfe M, Wright M et al. Predictors of cognitive decline after chemotherapy in breast cancer patients. *J Int Neuropsychol Soc* 2009; 15(6): 951–962. doi: 10.1017/S155617709990567.
- Ahles TA, Saykin AJ, Furstenberg CT et al. Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20(2): 485–493. doi: 10.1200/JCO.2002.20.2.485.
- Wazqar DY. Cognitive dysfunction and its predictors in adult patients with cancer receiving chemotherapy: a cross-sectional correlational study. *J Nurs Res* 2019; 27(6): e56. doi: 10.1097/jnr.0000000000000340.
- Quesnel C, Savard J, Ivers H. Cognitive impairments associated with breast cancer treatments: results from a longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116(1): 113–123. doi: 10.1007/s10549-008-0114-2.
- Bakoyiannis I, Tsigka EA, Perrea D et al. The impact of endocrine therapy on cognitive functions of breast cancer patients: a systematic review. *Clin Drug Investig* 2016; 36(2): 109–118. doi: 10.1007/s40261-015-0364-9.

32. Schilder CM, Eggens PC, Seynaeve C et al. Neuropsychological functioning in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen or exemestane after AC-chemotherapy: cross-sectional findings from the neuropsychological TEAM-side study. *Acta Oncol* 2009; 48(1): 76–85. doi: 10.1080/02841860802314738.
33. Navarra-Ventura G, Fernandez-Gonzalo S, Serra-Blasco M et al. Cognitive failures in healthy middle-aged Spanish adults: a cross-sectional study describing magnitude categories of subjective cognitive deficits. *Eur J Psychiatry* 2019; 33(3): 135–141. doi: 10.1016/j.ejpsy.2019.04.001.
34. Bridger RS, Johnsen SÅ, Brasher K. Psychometric properties of the cognitive failures questionnaire. *Ergonomics* 2013; 56(10): 1515–1524. doi: 10.1080/00140139.2013.821172.
35. Broadbent DE, Cooper PF, FitzGerald P et al. The cognitive failures questionnaire (CFQ) and its correlates. *Br J Clin Psychol* 1982; 21(1): 1–16. doi: 10.1111/j.2044-8260.1982.tb01421.x.
36. Carrigan N, Barkus E. A systematic review of cognitive failures in daily life: healthy populations. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 63: 29–42. doi: 10.1016/j.neubio.2016.01.010.
37. Paiva GC, Fialho MB, Costa DS et al. Ecological validity of the five digit test and the oral trails test. *Arq Neuropsiquiatr* 2016; 74(1): 29–34. doi: 10.1590/0004-282X20150184.
38. Jensen JH, Miskowiak KW, Purdon S et al. Screening for cognitive impairment among patients with work-related stress complaints in Denmark: validation and evaluation of objective and self-report tools. *Scand J Work Environ Health* 2022; 48(1): 71–80. doi: 10.5271/sjweh.3990.
39. Wallace CJ. Confirmatory factor analysis of the cognitive failures questionnaire: evidence for dimensionality and construct validity. *Pers Individ Differ* 2004; 37(2): 307–324. doi: 10.1016/j.paid.2003.09.005.
40. Boleková V, Chlebcová V. Overenie psychometrických charakteristik Dotazníka kognitívnych zlyhaní. In: Quaere. Recenzovaný zborník príspevků interdisciplinární mezinárodní vědecké konference doktorandů a odborných asistentů. Hradec Králové, 2020.
41. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001; 16(9): 606–613. doi: 10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x.
42. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB et al. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med* 2006; 166(10): 1092–1097. doi: 10.1001/archinte.166.10.1092.
43. World Health Organization. Programme on mental health: WHOQOL user manual, 2012 revision. World Health Organization, 1998.
44. Aaronson NK, Bullinger M, Ahmedzai S. A modular approach to quality-of-life assessment in cancer clinical trials. *Recent Results Cancer Res* 1988; 111: 231–249. doi: 10.1007/978-3-642-83419-6\_27.
45. Lange M, Joly F, Vardy J et al. Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. *Ann Oncol* 2019; 30(12): 1925–1940. doi: 10.1093/annonc/mdz410.
46. Eskildsen A, Andersen LP, Pedersen AD et al. Cognitive impairments in former patients with work-related stress complaints – one year later. *Stress* 2016; 19(6): 559–566. doi: 10.1080/10253890.2016.1222370.
47. Dalgaard VL, Hviid Andersen J, Pedersen AD et al. Cognitive impairments and recovery in patients with work-related stress complaints – four years later. *Stress* 2021; 24(3): 294–302. doi: 10.1080/10253890.2020.1797673.
48. Pullens MJ, De Vries J, Roukema JA. Subjective cognitive dysfunction in breast cancer patients: a systematic review. *Psychooncology* 2010; 19(11): 1127–1138. doi: 10.1002/pon.1673.
49. Ng T, Dorajoo SR, Cheung YT et al. Distinct and heterogeneous trajectories of self-perceived cognitive impairment among Asian breast cancer survivors. *Psychooncology* 2018; 27(4): 1185–1192. doi: 10.1002/pon.4635.
50. Vlčková I, Pavelková K, Kepák T et al. Changes of neurocognitive functions as result of cancer treatment in children and adolescents. *Klin Onkol* 2008; 21(5): 294–302.
51. Derogar M, van der Schaaf M, Lagergren P. Reference values for the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire in a random sample of the Swedish population. *Acta Oncol* 2012; 51(1): 10–16. doi: 10.3109/0284186X.2011.614636.
52. Boykoff N, Moieni M, Subramanian SK. Confronting chemobrain: an in-depth look at survivors' reports of impact on work, social networks, and health care response. *J Cancer Surviv* 2009; 3(4): 223–232. doi: 10.1007/s11764-009-0098-x.
53. Kuba K, Weißflog G, Götzea H et al. The relationship between acceptance, fatigue, and subjective cognitive impairment in hematologic cancer survivors. *Int J Clin Health Psychol* 2019; 19(2): 97–106. doi: 10.1016/j.jijchp.2018.12.001.

# Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 17. 1. 2023 ve FN Motol naleznete na [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz).

# Perzistencia pri denosumabe u slovenských pacientov s kostnými metastázami – prospektívna observačná štúdia

Persistence of denosumab in Slovak patients with bone metastases – a prospective observational study

Porubská M.<sup>1</sup>, Nemcová A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava, Slovenská republika

<sup>2</sup> Amgen Slovakia s.r.o., Bratislava, Slovenská republika

## Súhrn

**Východiská:** Integrovaná analýza klinických skúšaní fázy III u pacientov s pokročilými solídnymi nádormi preukázala superioritu denosumabu v porovnaní s kyselinou zoledrónovou v prevencii príhod súvisiacich so skeletom. Klinická účinnosť lieku však závisí od jeho pravidelného a pokračujúceho podávania (tzv. perzistencia); perzistencia pri použití denosumabu v onkologickej indikácii v reálnej klinickej praxi na Slovensku nebola doteraz stanovená. **Súbor pacientov a metódy:** Išlo o prospektívnu, observačnú, neintervenčnú štúdiu s jednou liečebnou skupinou u pacientov s kostnými metastázami zo solídnych nádorov, ktorí boli liečení denosumabom. Denosumab bol podávaný v reálnej klinickej praxi v 5 európskych krajinách raz za 4 týždne. V tomto článku sú prezentované výsledky týkajúce sa 54 pacientov zo Slovenska. Perzistencia bola definovaná ako podávanie denosumabu v  $\leq 35$  dňových intervaloch počas 24 alebo 48 týždňov. **Výsledky:** Predchádzajúce príhody súvisiace so skeletom boli zistené u 5,6 % pacientov. Perzistencia bola preukázaná u 84,8 % pacientov počas 24 týždňov a u 61,4 % pacientov počas 48 týždňov. Medián (95% interval spoľahlivosti – confidence interval (CI)) času do neperzistencie bol 306,5 dňa (Q1 = 151,0; Q3 = 315,0). Najčastejším dôvodom neperzistencie bolo oneskorené podanie denosumabu. V priebehu času bola zistená tendencia k užívaniu slabších analgetík, pričom > 70 % pacientov nepotrebovalo žiadne analgetiká. Hladina vápnika v sére zostala v referenčnom rozpätí počas celej štúdie. Osteonekróza čeluste, ktorá podliehala formálnemu zhodnoteniu, nebola zaznamenaná u žiadneho slovenského pacienta. **Záver:** Väčšina pacientov dostávala denosumab pravidelne raz za 4 týždne počas 24 týždňov liečby. Neperzistencia bola zapríčinená hlavne jeho oneskoreným podaním. Výskyt nežiaducich účinkov lieku zodpovedal očakávaniam vyplývajúcim z predchádzajúcich štúdií, osteonekróza čeluste sa nevykytla u žiadneho z pacientov zúčastnených v štúdiu.

## Kľúčové slová

denosumab – perzistencia – observačná štúdia – kostné metastázy – solídne nádory

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

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

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

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



**MUDr. Miriam Porubská**  
Onkologický ústav sv. Alžbety, s.r.o.  
Interná onkologická klinika  
Heydukova 10  
812 50 Bratislava  
Slovenská republika  
e mail: miriam.porubska@ousa.sk

Obdržané/Submitted: 21. 3. 2022

Prijaté/Accepted: 15. 6. 2021

doi: 10.48095/ccko202354

## Summary

**Background:** An integrated analysis of phase III trials in patients with advanced solid tumors demonstrated superiority of denosumab over zoledronic acid in preventing skeletal-related events. A drug's clinical efficacy, however, depends on regular and continued administration (persistence); persistence in Slovak real-life is yet undetermined for denosumab in the oncology indication. **Patients and methods:** This was a single-arm, prospective, observational, non-interventional study in patients with bone metastases from solid tumors treated with denosumab every 4 weeks in real-world clinical practice in 5 European countries. The results of the 54 patients from Slovakia are presented here. Persistence was defined as denosumab administration at  $\leq 35$ -day intervals over 24 or 48 weeks, respectively. **Results:** Previous skeletal-related events were found in 5.6% of patients. 84.8% were persistent over 24 weeks and 61.4 % over 48 weeks. The median (95% confidence interval (CI)) time to non-persistence was 306.5 days (Q1 = 151.0; Q3 = 315.0). The most frequent reason for non-persistence was delayed administration of denosumab. There was a trend towards weaker analgesics over time, with > 70% of patients not requiring any analgesics. Serum calcium remained within the normal range throughout the whole study. Adjudicated osteonecrosis of the jaw was not documented in any Slovak patient. **Conclusion:** Most patients received denosumab regularly once every 4 weeks over 24 weeks of treatment. Non-persistence was mainly due to delayed administration. The incidence of adverse drug reactions was in line with expectations from previous studies, osteonecrosis of the jaw did not occur in any of the patients involved in the study.

## Key words

denosumab – persistence – observational study – bone metastases – solid tumors

## Úvod

Kostné metastázy a následné skeletálne komplikácie predstavujú významnú záťaž pre pacientov s nádorovými ochoreniami a často vedú k závažnej bolesti, zníženej kvalite života, nestabilite a k zhoršeniu neurologických funkcií [1]. Kostné metastázy sú časté u pacientov s pokročilým karcinómom prsníka, prostaty alebo pľúc. Kostné lézie sa často vyskytujú aj u pacientov s mnohopočetným myelómom. Farmakologický manažment kostných metastáz na Slovensku zahŕňa antiresorpčnú liečbu bisfosfonátmi alebo biologickú liečbu denosumabom [2–4].

Denosumab je plne humánna monoklonálna protilátka, ktorá inhibuje ligand receptora aktivujúceho nukleárny faktor  $\kappa B$  (receptor activator of nuclear factor  $\kappa B$  ligand – RANKL) na kostných bunkách. Na Slovensku je denosumab (v jeho onkologickej indikácii) schválený na prevenciu príhod súvisiacich so skeletom (skeletal-related events – SRE), definovaných ako patologická fraktúra, ožarovanie kosti, kompresia miechy alebo chirurgický zákrok na kosti, u dospelých s pokročilým nádorovým ochorením postihujúcim kosti a na liečbu dospelých a dospievajúcich s vyvinutým skeletom s obrovskobunkovým kostným nádorom, ktorý je neresekovateľný, alebo kde chirurgická resekcia bude mať pravdepodobne za následok závažnú morbiditu [5].

V integrovanej analýze priamych (head to head) porovnávacích klinických

skúšaní fázy III sa preukázalo, že denosumab je superiorný oproti kyseline zoledronovej v prevencii SRE [6]. V reálnej klinickej praxi sa však účinnosť preukázaná v kontrolovaných klinických skúšaníach nemusí dosiahnuť z dôvodu nepravidelného podávania, neplánovaného prerušenia alebo ukončenia liečby. Zistilo sa, že SRE vzniknuté v dôsledku kostných metastáz sú spojené s ďalšími hospitalizáciami a so zvýšenou potrebou chirurgických alebo iných výkonov [7]. To ukazuje, že hoci nízka miera kompliance a/alebo perzistencie znižuje náklady na liečbu, následne môže zvyšovať využívanie zdravotnej starostlivosti. Výhodnosť subkutánnej formy podávania a priaznivý pomer prínosu a rizika denosumabu môžu viesť k vysokej miere perzistencie nielen v kontrolovaných klinických skúšaníach, ale aj v reálnej klinickej praxi. Cieľom tejto štúdie bolo získať relevantné informácie o používaní denosumabu v podmienkach reálnej klinickej praxe a o perzistencii pri tomto lieku. Celkové výsledky tejto štúdie publikovali Haslbauer et al [8]. Tento článok sa podrobne zaoberá subpopuláciou slovenských pacientov z tejto štúdie.

## Súbor pacientov a metódy

### Dizajn štúdie

Išlo o prospektívnu, observačnú, neinterventčnú, multicentrickú kohortovú štúdiu s jednou liečebnou skupinou vykonanú u pacientov so solídnyimi nádormi a s kostnými metastázami. Hlavná

štúdia sa uskutočnila v Rakúsku, v Českej republike, v Maďarsku, na Slovensku a v Bulharsku; v tomto článku je prezentovaný podsúbor pacientov zo Slovenska. Nevyžadovali sa žiadne laboratórne, diagnostické alebo terapeutické postupy nad rámec bežnej starostlivosti o pacientov. Pacienti boli pozorovaní od zaradenia do štúdie až do podania poslednej dávky denosumabu. Prvá dávka denosumabu bola podaná v priebehu 28 dní pred zaradením. Pacienti boli pozorovaní počas maximálne 48 týždňov po podaní prvej dávky denosumabu a počas 30 dní následného sledovania (follow-up) zameraného na bezpečnosť lieku.

### Kritériá vhodnosti

Dospelí pacienti ( $\geq 18$  rokov), ktorí boli vhodní na zaradenie do štúdie, boli liečení denosumabom v dávke 120 mg podávanej subkutánne raz za 4 týždne z dôvodu potvrdených kostných metastáz z karcinómu prsníka, prostaty, pľúc alebo z iných solídnych nádorov. Hodnota výkonnostného stavu podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) musela byť 0–2. Z účasti na štúdiu boli vylúčení pacienti, ktorým bol diagnostikovaný mnohopočetný myelóm, ktorí predtým v rámci prevencie SRE dostávali bisfosfonáty alebo iné antiresorpčné látky dlhšie ako 6 mesiacov, alebo u ktorých bol denosumab kontraindikovaný. Podrobnejšie kritériá vhodnosti je možné nájsť v publikácii Haslbauera et al [8].

### Ciele štúdie

Primárnym cieľom štúdie bolo odhadnúť perzistenciu pri liečbe denosumabom v bežnej klinickej praxi po 24 týždňoch. Sekundárne a exploračné ciele zahŕňali odhad perzistencie po 48 týždňoch, čas do neperzistencie a dôvody neperzistencie, demografické charakteristiky pacientov, charakteristiky ochorenia, lekársku anamnézu a súbežne podávanú liečbu, ako napr. protinádorovú liečbu, liečbu bolesti a suplementáciu vápnikom/vitamínom D, pacientmi oznamované výsledky (patient reported outcomes) a dôvody uprednostnenia denosumabu pred inými terapeutickými možnosťami.

### Hlásenie nežiaducich účinkov lieku

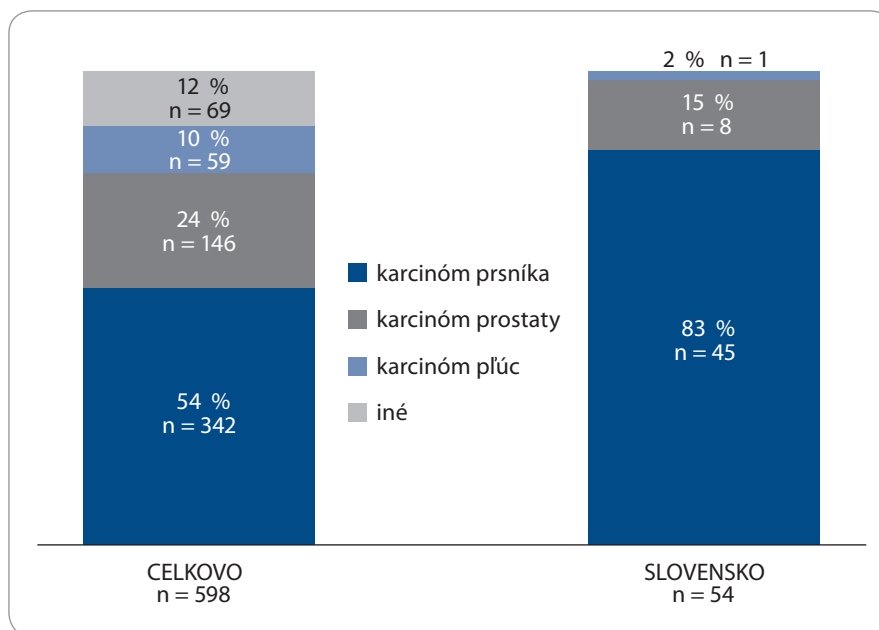
Údaje o bezpečnosti týkajúce sa denosumabu boli zbierané počas 30 dní po podaní poslednej dávky denosumabu. Osteonekróza čeluste (osteonecrosis of the jaw – ONJ) sa považovala za nežiaducu udalosť osobitného záujmu. Všetky prípady podozrenia na ONJ boli zdokumentované a hlásené ako závažné nežiaduce účinky lieku (serious adverse drug reaction – SADR) bez ohľadu na priradené kritérium závažnosti a kauzálny vzťah s denosumabom. Každý prípad podozrenia na ONJ bol posúdený nezávislou hodnotiacou komisiou, aby sa potvrdila alebo vyvrátila súvislosť ONJ s denosumabom.

### Etické aspekty

Táto štúdia bola vykonaná v súlade so všetkými príslušnými národnými požiadavkami. Od pacienta alebo jeho zákonného zástupcu bol získaný písomný informovaný súhlas. Pred náborom pacientov alebo zberom akýchkoľvek údajov bol získaný súhlas národnej etickej komisie.

### Štatistická analýza

Podrobný opis použitých metód štatistických analýz a definícií je možné nájsť v publikácii Haslbauer et al [8]. Testovaná nebola žiadna formálna hypotéza. Štatistické analýzy zahŕňali všetkých zaradených pacientov, ktorí spĺňali kritériá vhodnosti a dostali aspoň jednu dávku denosumabu. Perzistencia bola definovaná ako podávanie denosumabu v  $\leq 35$  dňových intervaloch počas 24 alebo 48 týždňov.



Graf 1. Distribúcia typov nádorového ochorenia, celkovo a pre Slovensko.

Pri kontinuálnych premenných bola prezentovaná deskriptívna štatistika vrátane priemeru, štandardnej (smerodajnej) odchýlky (standard deviation – SD), mediánu, prvého (Q1) a tretieho (Q3) kvartilu, minimálnej a maximálnej hodnoty (rozmedzie), ako aj 95% obojstranných intervalov spoľahlivosti (confidence interval – CI), keď to bolo vhodné. Chýbajúce hodnoty kontinuálnych premenných boli započítané ako "chýbajúce" (missing). Pri kategorických premenných bol uvádzaný počet a percento pacientov v každej kategórii. Pri binárnych premenných bol uvádzaný počet a percento pacientov spolu s presnými obojstrannými intervalmi spoľahlivosti, keď to bolo vhodné. Chýbajúce výsledky boli vylúčené z výpočtu CI, avšak počet a percento pacientov s chýbajúcimi výsledkami boli uvedené pre kategorické dáta. Na analýzu údajov týkajúcich sa času do neperzistencie bola použitá metóda podľa Kaplan-Meiera a Coxov model proporcionálnych rizík. Na štatistickú analýzu bol použitý systém SAS 9.4.

### Výsledky

#### Opis toku pacientov

Analyzovaných bolo celkovo 54 slovenských pacientov (schéma 1). Celková populácia v štúdiu pozostávala z 598 pacientov.

Z 54 pacientov, u ktorých sa začala liečba denosumabom, 40 (74,1 %) ab-

solvovalo celých 24 týždňov sledovania a 14 (25,9 %) predčasne ukončilo účasť na štúdiu. Hlavnými dôvodmi predčasného ukončenia účasti na štúdiu boli úmrtie (13,0 %, n = 7), ukončenie liečby denosumabom (5,6 %, n = 3), nedostupnosť pacienta („strata zo sledovania“) a iné dôvody (3,7 % pri každom, n = 2). V 48. týždni bolo ešte stále sledovaných 35 pacientov (64,8 %) a 19 (35,2 %) pacientov predčasne ukončilo účasť na štúdiu. Medián (Q1; Q3) trvania sledovania súvisiaceho so štúdiom bol 48,6 týždňa (24,7; 49,9). Po skončení sledovaného obdobia súvisiaceho so štúdiom pokračovalo v liečbe denosumabom 35 pacientov (64,8 %). Liečbu denosumabom ukončilo celkovo 8 pacientov (14,8 %), 6 pacientov počas sledovania a 2 pacienti po skončení sledovaného obdobia. Uvedené dôvody ukončenia liečby denosumabom boli rozhodnutie lekára (n = 3, 5,6 %), rozhodnutie pacienta (n = 4, 7,4 %) alebo iné dôvody (n = 1, 1,9 %). Žiadny pacient neukončil liečbu z dôvodu nežiaducich účinkov lieku ani neprešiel na liečbu inou antiresorpčnou látkou. Celkový počet úmrtí počas sledovaného obdobia vrátane následného sledovania zameraného na bezpečnosť lieku bol 9 (16,7 %), pričom úmrtie bolo vo všetkých prípadoch zapríčinené základným nádorovým ochorením. Podrobný opis toku pacientov podľa typu



Tab. 1. Opis toku pacientov.

Parameter, n (%)	Karcinóm			
	prsníka (n = 45)	prostaty (n = 8)	plúc (n = 1)	celkovo (n = 54)
Počet pacientov v kompletnom analyzovanom súbore	45 (100,0)	8 (100,0)	1 (100,0)	54 (100,0)
Počet pacientov, ktorí absolvovali celých 24 týždňov sledovania	34 (75,6)	5 (62,5)	1 (100,0)	40 (74,1)
Počet pacientov, ktorí ukončili účasť na štúdiu pred 24. týždňom	11 (24,4 %)	3 (37,5)	0 (0,0)	14 (25,9)
Dôvody predčasného ukončenia účasti na štúdiu:				
úmrtie	6 (13,3)	1 (12,5)	0 (0,0)	7 (13,0)
nedostupnosť pacienta („strata zo sledovania“)	2 (4,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,7)
odvolanie informovaného súhlasu	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
ukončenie liečby denosumabom	1 (2,2)	2 (25,0)	0 (0,0)	3 (5,6)
závažné nežiaduce účinky lieku	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
iné	2 (4,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,7)
Počet pacientov, ktorí absolvovali celých 48 týždňov sledovania	30 (66,7)	4 (50,0)	1 (100,0)	35 (64,8)
Počet pacientov, ktorí ukončili účasť na štúdiu pred 48. týždňom	15 (33,3)	4 (50,0)	0 (0,0)	19 (35,2)
Dôvody predčasného ukončenia účasti na štúdiu:				
úmrtie	8 (17,8)	1 (12,5)	0 (0,0)	9 (16,7)
nedostupnosť pacienta („strata zo sledovania“)	2 (4,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,7)
odvolanie informovaného súhlasu	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
ukončenie liečby denosumabom	3 (6,7)	3 (37,5)	0 (0,0)	6 (11,1)
závažné nežiaduce účinky lieku	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
iné	2 (4,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,7)
Počet pacientov, ktorí absolvovali celé následné sledovanie zamerané na bezpečnosť lieku*	35 (77,8)	7 (87,5)	1 (100,0)	43 (79,6)
Počet pacientov, ktorí neabsolvovali celé následné sledovanie zamerané na bezpečnosť lieku*	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Počet pacientov, ktorí zomreli	8 (17,8)	1 (12,5)	0 (0,0)	9 (16,7)
Príčina úmrtia:				
súvisiaca s nádorovým ochorením	8 (17,8)	1 (12,5)	0 (0,0)	9 (16,7)
iné	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pokračovanie v liečbe denosumabom po skončení štúdie?				
nie	2 (4,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,7)
áno	30 (66,7)	4 (50,0)	1 (100,0)	35 (64,8)
nie je známe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dôvody ukončenia liečby denosumabom:				
závažné nežiaduce účinky lieku	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
rozhodnutie lekára	1 (2,2)	2 (25,0)	0 (0,0)	3 (5,6)
rozhodnutie účastníka	3 (6,7)	1 (12,5)	0 (0,0)	4 (7,4)
prechod na inú antiresorpčnú liečbu	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
iné	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)

\*V tejto časti sú zahrnutí iba účastníci, ktorí nezomreli a nestali sa nedostupnými („nestratili sa zo sledovania“).

nádorového ochorenia je uvedený v tab. 1.

### Demografické charakteristiky pacientov

Zaradených bolo 83,3 % (n = 45) pacientov s karcinómom prsníka, 14,8 % (n = 8) pacientov s karcinómom prostaty a 1,9 % (n = 1) pacientov s karcinó-

mom pľúc (graf 1). Väčšina pacientov bola ženského pohlavia (83,3 %, n = 45), čo bolo dôsledkom veľkého počtu žien s karcinómom prsníka (tab. 2). Medián veku bol 60,0 rokov (rozmedzie 39–85); 33,3 % (n = 18) bolo vo veku 65 rokov alebo starších. Výkonnostný stav podľa ECOG bol 0 u 75,9 % pacientov (n = 41), 1 u 22,2 % (n = 12) a 2 u 1,9 % (n = 1).

### Charakteristiky ochorenia

Medián (Q1; Q3) času od diagnostikovania nádorového ochorenia bol 16,1 mesiaca (1,8; 39,4), pričom u 46,3 % pacientov (n = 25) bolo nádorové ochorenie diagnostikované pred menej ako jedným rokom pred zaradením do štúdie. Medián času od stanovenia diagnózy sa pohyboval od 0,8 me-

Tab. 2. Demografické charakteristiky pacientov a charakteristiky ochorenia. Percentá sú založené na počte pacientov v kompletnom analyzovanom súbore.

Charakteristika	Karcinóm prsníka (n = 45)	Karcinóm prostaty (n = 8)	Karcinóm pľúc (n = 1)	Celkovo (n = 54)
<b>Vek (roky)</b>				
priemer (SD)	57,7 (10,5)	72,0 (6,3)	61,0 (N/A)	59,9 (11,1)
medián (Q1; Q3)	57,0 (50,0; 65,0)	73,0 (66,0; 77,5)	61,0 (61,0; 61,0)	60,0 (52,0; 68,0)
rozmedzie	39–85	64–79	61–61	39–85
<b>Veková kategória, n (%)</b>				
< 65 rokov	33 (73,3)	2 (25,0)	1 (100,0)	36 (66,7)
≥ 65 rokov	12 (26,7)	6 (75,0)	0	18 (33,3)
< 75 rokov	43 (95,6)	4 (50,0)	1 (100,0)	48 (88,9)
≥ 75 rokov	2 (4,4)	4 (50,0)	0	6 (11,1)
<b>Pohlavie, n (%)</b>				
mužské	0	8 (100,0)	1 (100,0)	9 (16,7)
ženské	45 (100,0)	0	0	45 (83,3)
<b>Výkonnostný stav podľa ECOG, n (%)</b>				
0	36 (80,0)	4 (50,0)	1 (100,0)	41 (75,9)
1	8 (17,8)	4 (50,0)	0	12 (22,2)
2	1 (2,2)	0	0	1 (1,9)
<b>Čas od diagnostikovania nádorového ochorenia, mesiace</b>				
priemer (SD)	29,3 (39,4)	21,1 (17,4)	0,8 (N/A)	27,6 (36,7)
medián (Q1; Q3)	16,4 (1,8; 39,4)	20,4 (5,3; 37,3)	0,8 (0,8; 0,8)	16,1 (1,8; 39,4)
rozmedzie	0,3–201,3	1,5–41,6	0,8–0,8	0,3–201,3
<b>Kategórie pre čas od diagnostikovania nádorového ochorenia, n (%)</b>				
< 1 rok	20 (44,4)	4 (50,0)	1 (100,0)	25 (46,3)
1 až < 2 roky	6 (13,3)	0	0	6 (11,1)
2 až < 5 rokov	14 (31,1)	4 (50,0)	0	18 (33,3)
5 až < 10 rokov	4 (8,9)	0	0	4 (7,4)
10 až < 20 rokov	1 (2,2)	0	0	1 (1,9)
≥ 20 rokov	0	0	0	0

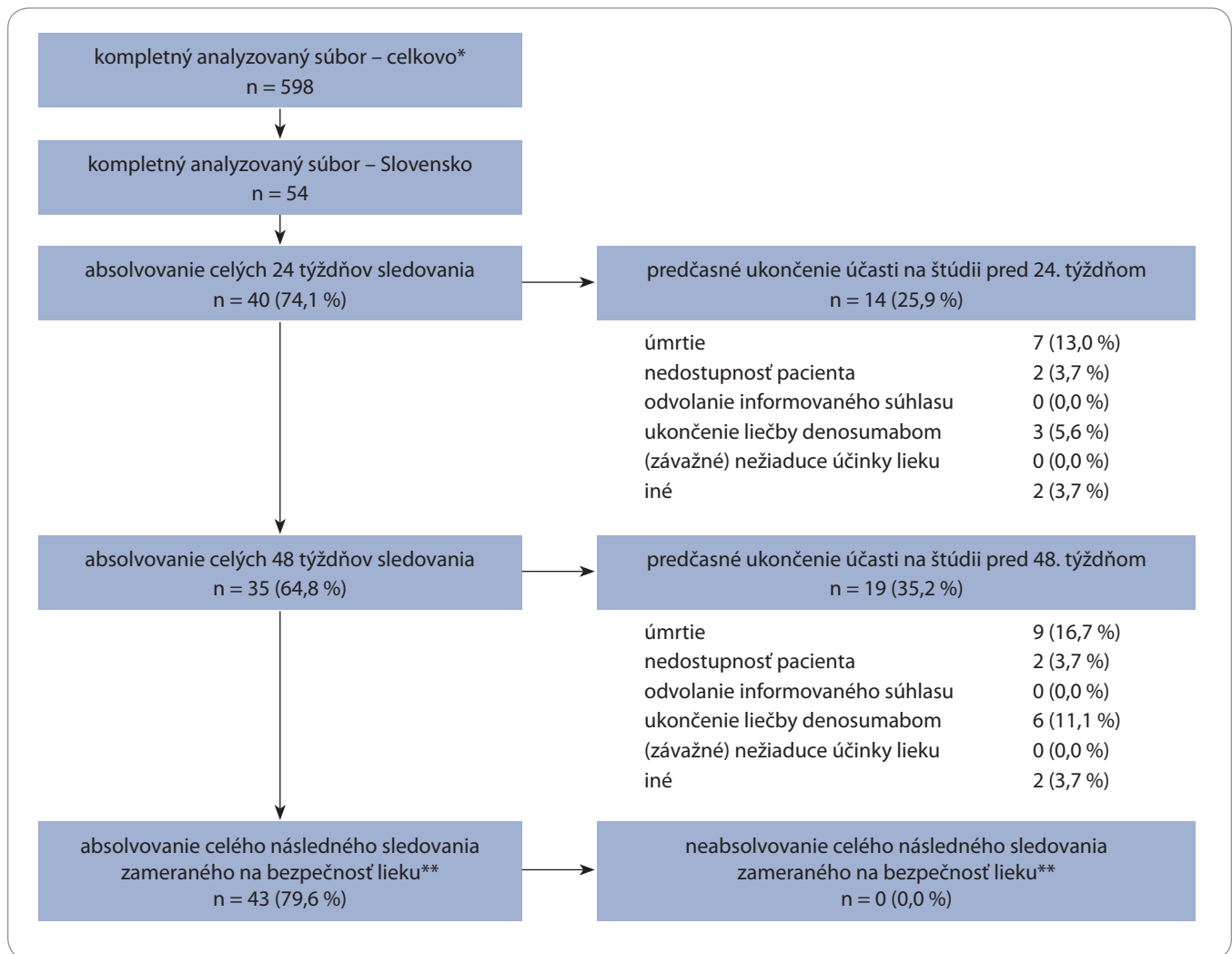
\*Percentá v tejto časti môžu dosiahnuť viac ako 100 %, pretože jeden pacient môže mať rozličné miesta metastáz. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, Q1 – prvý kvartil, Q3 – tretí kvartil, SD – štandardná odchýlka

Tab. 2 – pokračování. Demografické charakteristiky pacientov a charakteristiky ochorenia. Percentá sú založené na počte pacientov v kompletom analyzovanom súbore.

Charakteristika	Karcinóm prsníka (n = 45)	Karcinóm prostaty (n = 8)	Karcinóm pľúc (n = 1)	Celkovo (n = 54)
<b>Miesto metastáz, n (%)</b>				
iba kosti	23 (51,1)	5 (62,5)	0	28 (51,9)
kosti a iné	22 (48,9)	3 (37,5)	1 (100,0)	26 (48,1)
<b>Kategórie pre počet kostných metastáz, n (%)</b>				
1	8 (17,8)	1 (12,5)	1 (100,0)	10 (18,5)
2-4	3 (6,7)	0	0	3 (5,6)
> 4	30 (66,7)	6 (75,0)	0	36 (66,7)
nie je známe	4 (8,9)	1 (12,5)	0	5 (9,3)
<b>Miesto metastáz iné než kosti*, n (%)</b>				
pečeň	11 (24,4)	0	0	11 (20,4)
pľúca	9 (20,0)	0	0	9 (16,7)
mozog	2 (4,4)	0	0	2 (3,7)
iné	11 (24,4)	3 (37,5)	1 (100,0)	15 (27,8)
<b>Čas od diagnostikovania metastáz, mesiace</b>				
priemer (SD)	5,4 (15,7)	13,9 (13,8)	1,0 (N/A)	6,6 (15,5)
medián (Q1; Q3)	1,5 (0,8; 3,1)	9,2 (1,7; 27,4)	1,0 (1,0; 1,0)	1,5 (0,9; 4,5)
rozmedzie	0,0–99,8	0,4–34,4	1,0–1,0	0,0–99,8
<b>Kategórie pre čas od diagnostikovania metastáz, n (%)</b>				
< 1 rok	42 (93,3)	5 (62,5)	1 (100,0)	48 (88,9)
1 až < 2 roky	1 (2,2)	0	0	1 (1,9)
2 až < 5 rokov	1 (2,2)	3 (37,5)	0	4 (7,4)
5 až < 10 rokov	1 (2,2)	0	0	1 (1,9)
10 až < 20 rokov	0	0	0	0
≥ 20 rokov	0	0	0	0
<b>Čas od diagnostikovania kostných metastáz, mesiace</b>				
priemer (SD)	2,5 (5,9)	13,9 (13,8)	0,8 (N/A)	4,2 (8,4)
medián (Q1; Q3)	1,1 (0,6; 2,5)	9,2 (1,7; 27,4)	0,8 (0,8; 0,8)	1,2 (0,7; 3,0)
rozmedzie	0,0–39,8	0,4–34,4	0,8–0,8	0,0–39,8
chýbajúci údaj	1	4	0	6
<b>Kategórie pre čas od diagnostikovania kostných metastáz, n (%)</b>				
< 1 rok	44 (97,8)	5 (62,5)	1 (100,0)	50 (92,6)
1 až < 2 roky	0	0	0	0
2 až < 5 rokov	1 (2,2)	3 (37,5)	0	4 (7,4)
5 až < 10 rokov	0	0	0	0
10 až < 20 rokov	0	0	0	0
≥ 20 rokov	0	0	0	0
<b>Metóda diagnostiky kostných metastáz, n (%)</b>				
podľa príznakov	17 (37,8)	1 (12,5)	0	18 (33,3)
asymptomatické metastázy/zobrazovacie vyšetrenie	27 (60,0)	7 (87,5)	1 (100,0)	35 (64,8)
nie je známe	1 (2,2)	0	0	1 (1,9)

\*Percentá v tejto časti môžu dosiahnuť viac ako 100 %, pretože jeden pacient môže mať rozličné miesta metastáz.

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, Q1 – prvý kvartil, Q3 – tretí kvartil, SD – štandardná odchýlka



**Schéma 1. Zobrazenie toku pacientov.**

\* Zaradených bolo 634 pacientov: 319 z Rakúska, 130 z Bulharska, 109 z Českej republiky, 58 zo Slovenska a 18 z Maďarska. Z analýzy bolo vylúčených 36 pacientov. Dôvody vylúčenia z analýzy boli nedodržanie inklúzy alebo exklúzy kritérií, chybný duplicitný údaj v databáze alebo údaj vložený omylom, napr. súbor výcvikových dát chybné vložený do reálnej databázy namiesto do výcvikovej databázy.

\*\* V tejto časti sú zahrnutí iba pacienti, ktorí nezomreli a nestali sa nedostupnými („nestratili sa zo sledovania“).

siaca u pacienta s karcinómom pľúc do 20,4 mesiaca u pacientov s karcinómom prostaty (tab. 2). Pacienti museli mať potvrdené metastatické ochorenie. Medián času od diagnostikovania metastatického ochorenia bol 1,5 mesiaca (interkvartilové rozpätie (IQR): 0,9; 4,5) a u 88,9 % pacientov (n = 48) bolo metastatické ochorenie diagnostikované pred menej ako jedným rokom pred zaradením do štúdie. Podľa miesta metastáz malo 51,9 % pacientov (n = 28) iba kostné metastázy a 48,1 % pacientov (n = 26) malo metastázy okrem v kostiach aj na iných miestach. Ďalšími miestami metastáz boli pečeň u 20,4 %

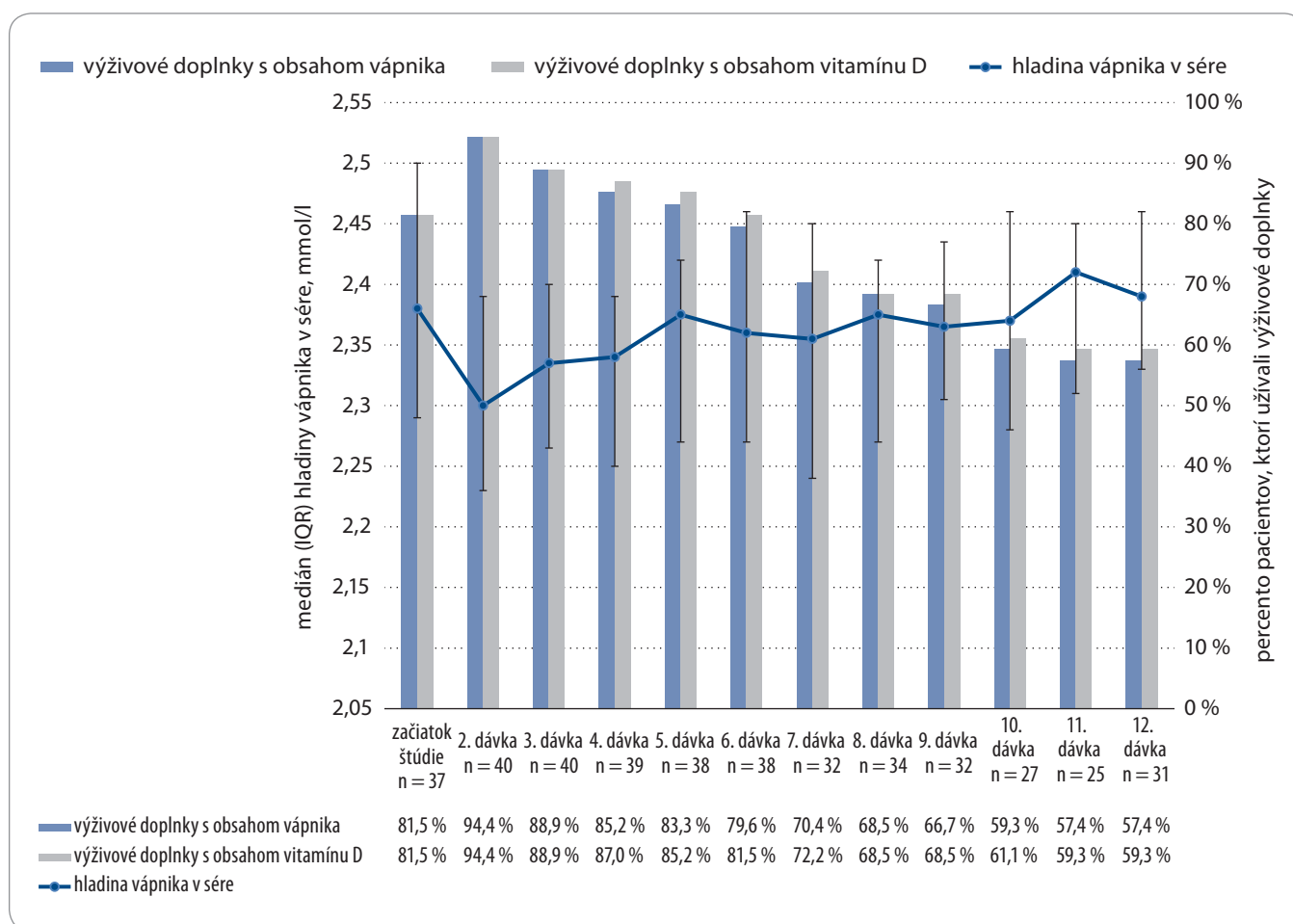
pacientov (n = 11), pľúca u 16,7 % pacientov (n = 9) a mozog u 3,7 % pacientov (n = 2) a 27,8 % pacientov (n = 15) malo metastázy na iných miestach. Pacienti mohli mať metastázy na viac než jednom mieste. Kostné metastázy boli diagnostikované pred menej ako jedným rokom pred zaradením do štúdie u 92,6 % pacientov (n = 50) a väčšinou boli asymptomatické a diagnostikované zobrazovacím vyšetrením (64,8 %, n = 35; tab. 2). Medián času, ktorý uplynul medzi diagnostikovaním kostných metastáz a začiatkom liečby denosumabom, bol 1,2 mesiaca (IQR 0,7; 3,0).

#### **Predchádzajúce príhody súvisiace so skeletom**

Výskyt SRE pred zaradením do štúdie bol potvrdený u 5,6 % pacientov (n = 3): u 3,7 % (n = 2) pacientov sa vyskytli patologické fraktúry a u 1,9 % (n = 1) pacientov sa vyskytla kompresia miechy. Čas, ktorý uplynul medzi diagnostikovaním SRE a zaradením do štúdie, bol kratší ako 3 mesiace u 1,9 % pacientov (n = 1) a 3–6 mesiacov u 3,7 % (n = 3).

#### **Protinádorové terapie**

Ešte pred začatím liečby denosumabom dostalo, v rámci liečby metastatického ochorenia, 50,0 % pacientov



**Graf 2. Hladiny vápnika v sére a suplementácia vápnikom a vitamínom D v priebehu času.**  
IQR – interkvartilové rozpätie

(n = 27) chemoterapiu, 35,2 % (n = 19) endokrinnú liečbu, 18,5 % (n = 6) rádioterapiu a 11,1 % (n = 6) podstúpilo operáciu. Počas obdobia sledovania a súbežne s liečbou denosumabom dostávalo 66,7 % pacientov (n = 36) chemoterapiu, 59,3 % (n = 32) endokrinnú liečbu, 20,4 % (n = 11) rádioterapiu a 11,1 % (n = 6) podstúpilo operáciu.

#### Zdôvodnenie liečby denosumabom a dĺžka jej trvania

Pred začatím liečby denosumabom dostávalo 5,6 % pacientov (n = 3) iné antiresorpčné látky, pričom u všetkých to bola kyselina zoledrónová podávaná intravenózne raz za 4 týždne. Všetci pacienti dostávali antiresorpčnú liečbu 6 mesiacov alebo kratšie, ako to vyžadovali inklúzne kritériá. U všetkých troch pacientov bola liečba kyselinou zoledrónovou ukončená na základe rozhodnutia lekára, a to

z dôvodu formy podávania (n = 1), renálnej insuficiencie (n = 1) alebo z iných nešpecifikovaných dôvodov (n = 1).

Najčastejšie lekárom uvádzané dôvody voľby denosumabu boli prevencia prvej SRE (70,4 %, n = 38; prvý najdôležitejší dôvod) a superiorna účinnosť denosumabu (40,7 %, n = 22, druhý najdôležitejší dôvod; 27,8 %, n = 15, tretí najdôležitejší dôvod).

Medián (Q1; Q3) počtu podaných dávok denosumabu bol 12 (6,0; 12,0) a pacienti ich dostali počas obdobia 310 dní (150,0; 319,0).

#### Suplementácia vápnikom a vitamínom D

Medián (Q1; Q3) hladiny vápnika v sére pri zaradení do štúdie bol 2,38 (2,29; 2,50) mmol/l. Pri druhej dávke denosumabu dosiahla hladina vápnika v sére najnižšiu hodnotu (tzv. nadir) 2,30 (2,23;

2,39) mmol/l. Hladina vápnika v sére sa udržala nad touto najnižšou hodnotou od tretej dávky až do konca štúdie. Pri zaradení do štúdie dostávalo 81,5 % pacientov (n = 44) suplementáciu vápnikom a vitamínom D. Toto percento pacientov sa zvýšilo na 94,4 % (n = 51) pri 2. dávke a potom neustále klesalo (graf 2).

#### Perzistencia po 24 a 48 týždňoch

Perzistencia v 24. týždni bola celkovo 84,8 % (95% CI 71,1–93,7), pričom u pacientov s karcinómom prostaty bola 57,1 %, u pacientov s karcinómom prsníka bola 89,5 % a u pacienta s karcinómom pľúc bola 100,0 %. Graf 3 zobrazuje perzistenciu po 24 týždňoch podľa typu nádoru. Perzistencia na Slovensku v porovnaní s ďalšími krajinami, ktoré boli zapojené do hlavnej štúdie, je uvedená v publikácii Haslbauera et al [8]. Perzis-

tencia po 48 týždňoch bola 61,4 % (95% CI 45,5–75,6).

**Čas do neperzistencie**

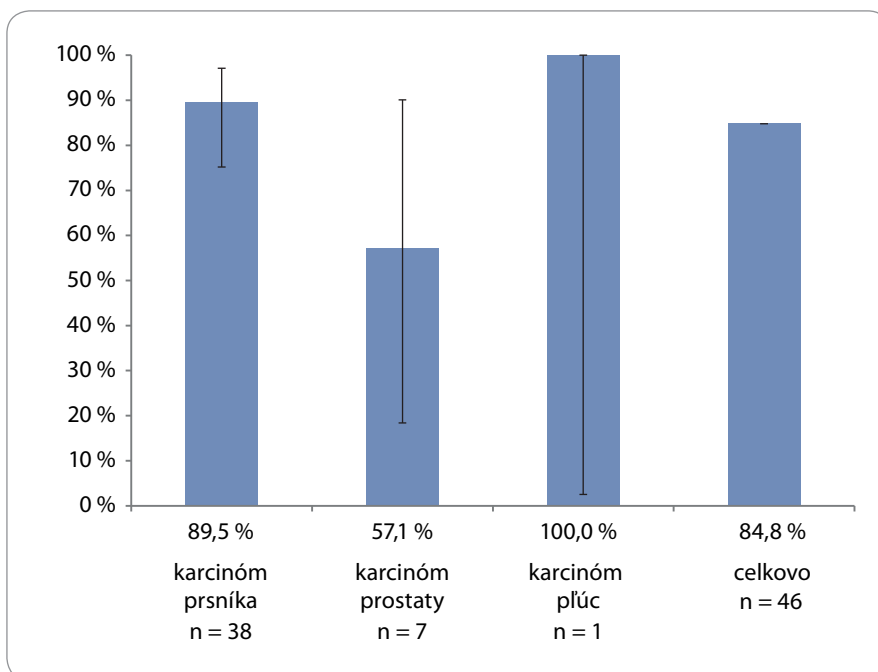
Medián (Q1; Q3) času do neperzistencie bol 306,5 (151,0; 315,0) dňa, pričom u pacientov s karcinómom prsníka bol 308,0 (168,0; 315,0) dní, u pacientov s karcinómom prostaty bol 186,0 (71,5; 309,5) dní a u pacienta s karcinómom pľúc bol 328,0 (328,0; 328,0) dní.

Analýza mediánu času do neperzistencie podľa predchádzajúcej antiresorpčnej liečby (áno/nie) ukázala medián (Q1; Q3) 146,0 dní (56,0; 168,0) u 3 pacientov s predchádzajúcou antiresorpčnou liečbou a 308,0 dní (162,0; 315,0) u 51 pacientov bez predchádzajúcej antiresorpčnej liečby.

Pomocou Coxovho modelu proporcionálnych rizík sa zistilo, že vek v čase diagnostikovania nádorového ochorenia < 65 rokov vs. ≥ 65 rokov významne súvisí s časom do neperzistencie pri denosumabe (p < 0,05, Waldov test).

**Dôvody neperzistencie**

Prekročenie prípustného intervalu medzi jednotlivými injekciami bolo uvádzané ako najčastejší dôvod neperzistencie v 24. týždni, ako aj v 48. týždni (definície nájdete v časti Súbor pacientov a metódy). Ďalšie uvádzané dôvody boli



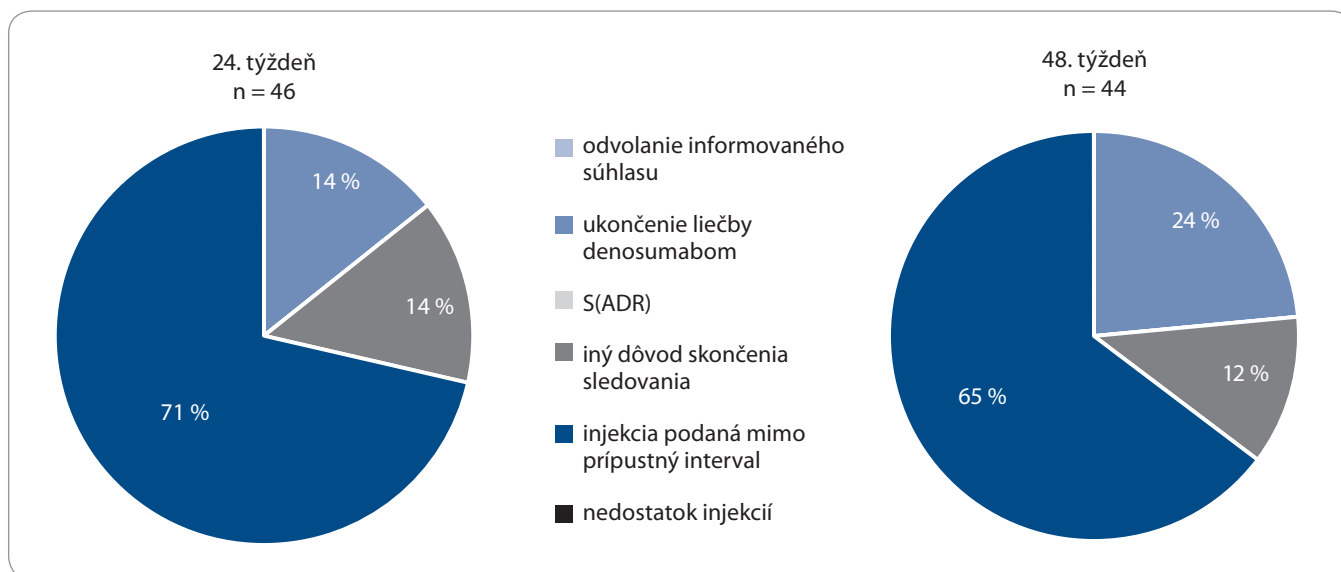
Graf 3. Perzistencia pri denosumabe po 24 týždňoch podľa typu nádoru (95% CI).

predčasné ukončenie liečby denosumabom a iné dôvody. V grafe 4 sú zobrazené dôvody neperzistencie v 24. týždni a v 48. týždni.

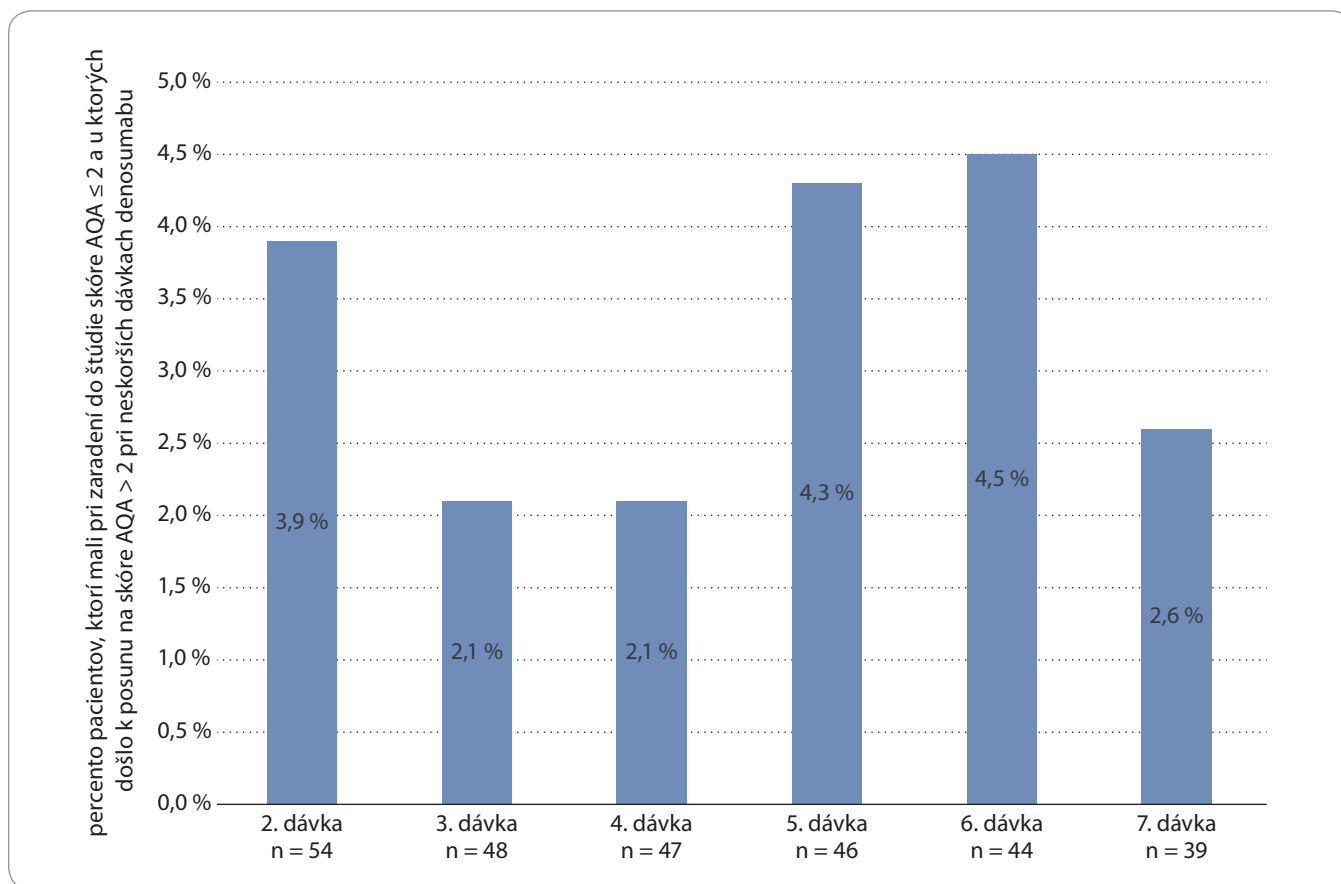
**Liečba bolesti**

Celkovo možno konštatovať, že potreba silných analgetík bola vo všeobecnosti veľmi nízka. Percento pacientov, ktorí

nepotrebovali žiadne analgetiká, zostávalo stabilné a predstavovalo > 70 % pacientov s dostupnými údajmi v príslušných časových bodoch. Väčšina pacientov, ktorí pri zaradení do štúdie užívali lieky proti bolesti, užívala neopioidné analgetiká (14,8 %, n = 8; skóre Analgesic Quantification Algorithm“ (AQA) = 1) alebo silné opioidy v nízkej



Graf 4. Dôvody neperzistencie pri denosumabe po 24 a 48 týždňoch. Protokol štúdie definoval 6 dôvodov neperzistencie, ale 3 z nich sa v slovenskej subpopulácii nevyskytli, konkrétne odvolanie informovaného súhlasu, závažné nežiaduce účinky lieku ((S)ADR) a nedostatok injekcií. Protokolom definovaný prípustný časový interval medzi jednotlivými injekciami bol maximálne 35dňový.



**Graf 5.** Percento pacientov, ktorí mali pri zaradení do štúdie skóre „analgesic quantification algorithm“ (AQA)  $\leq 2$  a u ktorých došlo k posunu na skóre AQA  $> 2$  pri neskorších dávkach denosumabu. Zo všetkých možných stupňov posunu sa u slovenských pacientov vyskytol iba posun na skóre AQA = 3.

dennej dávke  $< 75$  mg perorálneho ekvivalentu morfiínu (7,4 %,  $n = 4$ ; skóre AQA = 3). Hodnotenie posunu v užívaní analgetík (v zmysle potreby užívania silnejších analgetík) u pacientov, ktorí pri zaradení do štúdie neužívali žiadne alebo užívali iba slabé opioidné analgetiká (AQA skóre  $\leq 2$ ), ukázalo, že u veľmi malého percenta pacientov došlo v neskorších časových bodoch k posunu na skóre AQA = 3 a u žiadneho pacienta nedošlo k posunu na ešte vyššie skóre AQA (graf 5).

### Bezpečnosť

Zaznamenávané boli iba nežiaduce účinky lieku (adverse drug reactions – ADR), ktoré ošetrojúci lekár považoval za súvisiace s denosumabom. ADR sa vyskytol celkovo u 3,7 % pacientov ( $n = 2$ ). Hláseným ADR bola hypokalciémia u oboch pacientov, ktorá nevedla k ukončeniu liečby denosumabom. Hlásené neboli žiadne závažné ani fatálne

ADR a najmä ani žiadne prípady ONJ. Celkovo bola miera incidencie nežiaducich účinkov lieku, upravená vzhľadom na dĺžku expozície, 0,055 (95% CI 0,007–0,199) na 100 pacientorokov.

### Diskusia

V slovenskej subpopulácii z hlavnej štúdie sa u 84,8 % pacientov preukázalo pravidelné a pokračujúce používanie denosumabu, tj. perzistencia, počas 24 týždňov a u 61,4 % pacientov počas 48 týždňov. Najčastejším dôvodom neperzistencie bolo oneskorené podanie lieku. Iba šesť pacientov ukončilo liečbu denosumabom počas sledovaného obdobia.

V hlavnej štúdií zahŕňajúcej pacientov z Rakúska, Českej republiky, Maďarska, Slovenska a Bulharska bola celková miera perzistencie nižšia, a to 62,6 % (95% CI 58,4–66,7) po 24 týždňoch a 40,1 % (95% CI 35,9–44,4) po 48 týždňoch. Medzi krajinami sa perzis-

tencia po 24 týždňoch pohybovala na úrovni 56,0 % (Rakúsko) až 84,8 % (Slovensko) [8]. V nemeckej štúdií X-TREME s podobným dizajnom [9] bola perzistencia pri denosumabe v 24. týždni 61,5 %. Perzistencia v 48. týždni bola 37,7 %. V hlavnej štúdií (v celkovej populácii) ako aj v štúdií X-TREME sa zistila značná variabilita v perzistencii medzi jednotlivými typmi nádorov a relatívne zastúpenie jednotlivých typov nádorov v populácii skúmanej v danej krajine aspoň sčasti vysvetľuje celkovú mieru perzistencie zistenú v danej krajine. V celkovej populácii v štúdií bola perzistencia po 24 týždňoch najvyššia u pacientov s karcinómom prsníka (69,5 %) a u pacientov s karcinómom prostaty (69,3 %) a najnižšia u pacientov s karcinómom pľúc (26,1 %) [8]. V subpopulácii skúmanej na Slovensku mali takmer všetci pacienti karcinóm prsníka alebo karcinóm prostaty, ktoré sú spájané s vysokou mierou perzistencie. Ďalší roz-

diel medzi krajinami spočíva v spôsobe výdaja denosumabu. Na Slovensku bol počas prvej časti štúdie denosumab vydávaný vo verejnej lekárni a od októbra 2016 bol k dispozícii iba v nemocničnej lekárni. Hlavne v tých krajinách, v ktorých bol denosumab vydávaný vo verejnej lekárni a nepodával sa výlučne v nemocnici, môžu byť údaje, ktoré pacienti zaznamenávali do denníka účastníka štúdie, nepresné.

Počas realizácie tejto štúdie na Slovensku nebol hlásený žiadny prípad ONJ. V celkovej populácii v štúdiu bola incidencia osteonekrózy 0,5 % (n = 3), pričom išlo o dva potvrdené prípady ONJ a o jeden prípad osteonekrózy s nešpecifikovanou lokalizáciou. V nemeckej štúdiu X-TREME bol výskyt prípadov podozrenia na ONJ 1,3 % [9] a randomizované kontrolované štúdie s denosumabom hlásili incidencia ONJ medzi 1,1 % až 2,3 % [10–12].

Táto štúdia je vystavená všetkým obmedzeniam, ktoré sú neoddeliteľne späté so samotným dizajnom observačnej štúdie, a to najmä vychýleniu (predpojatosti) pri výbere pacientov a pri prezentovaní výsledkov (selection and reporting bias) a chýbaniu zaslepenia a kontrolnej skupiny. Uskutočnili sa analýzy senzitivity, aby sa určilo, či pacienti, ktorí vypadli zo štúdie z dôvodu ukončenia liečby denosumabom, majú vplyv na odhadnutie perzistencie a podrobne sú opísané v článku venovanom hlavnej štúdiu [8]. Stručne možno zhrnúť, že predĺženie prípustného časového intervalu

bolo jediným faktorom, ktorý mal vplyv na výsledky v analýzach senzitivity.

### Záver

Perzistencia pri liečbe denosumabom podávaným raz za mesiac počas 24 týždňov sa preukázala u väčšiny slovenských pacientov. Získané dáta nasvedčujú, že perzistencia ovplyvňoval vek. Najčastejším dôvodom neperzistencie bolo nedodržanie intervalu podávania. Väčšina pacientov užívala výživové doplnky s obsahom vápnika a vitamínu D v súlade s odporúčaným dávkovaním. Výskyt ADR zodpovedal očakávaniam vyplývajúcim z predchádzajúcich štúdií a neboli hlásené žiadne prípady ONJ.

### Podakovanie

Margit Hemetsberger z Hemetsberger medical services, Viedeň, Rakúsko, asistovala pri písaní medicínskeho textu. Autori by chceli poďakovať všetkým pacientom a pracovníkom z participujúcich centier.

### Finančná podpora

Táto štúdia bola sponzorovaná spoločnosťou Amgen.

### Vyhlásenie o konflikte záujmov

Miriám Porubská deklaruje, že nemá žiadny konflikt záujmov.

Alena Nemcová je zamestnankyňou spoločnosti Amgen. Spoločnosť Amgen uchováva zdrojové údaje a autori mali k týmto údajom prístup. Kvalifikovaní výskumníci môžu požiadať o údaje z klinických štúdií spoločnosti Amgen. Úplné podrobnosti sú dostupné na internetovej stránke: <http://www.amgen.com/datasharing>.

### Literatúra

1. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol* 2005; 16(4): 579–584. doi: 10.1093/annonc/mdi122.

2. Škripeková A. Prevencia skeletálnych komplikácií v protinádorovej liečbe s využitím biologickej liečby. *MediNEWS* 2014; 1: 45–46.

3. Špánik S, Špániková B. Súčasné odporúčania na liečbu bisfosfonátmi pri nádorových ochoreniach. *Onkológia* 2013; 8(6): 368–373.

4. Križanová K. Využitie biologickej liečby v prevencii bolesti a komplikácií kostných metastáz pri nádorových ochoreniach. *Paliat Med Liec Boles* 2013; 6(2): 48–52.

5. Ema.europa.eu. Súhrn charakteristických vlastností lieku. [online]. Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xgeva-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xgeva-epar-product-information_sk.pdf).

6. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomized, phase 3 trials. *Eur J Cancer* 2012; 48(16): 3082–3092. doi: 10.1016/j.ejca.2012.08.002.

7. Pereira J, Body JJ, Gunther O et al. Cost of skeletal complications from bone metastases in six European countries. *J Med Econ* 2016; 19(6): 611–618. doi: 10.3111/13696998.2016.1150852.

8. Haslbauer F, Petzer A, Safanda M et al. Prospective observational study to evaluate the persistence of treatment with denosumab in patients with bone metastases from solid tumors in routine clinical practice: final analysis. *Support Care Cancer* 2020; 28(4): 1855–1865. doi: 10.1007/s00520-019-04988-7.

9. Diel I, Ansorge S, Hohmann D et al. Denosumab and bisphosphonates persistence, compliance and switch in patients with solid tumors (ST) and bone metastases (BM). [online]. Available from: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(17\)30702-7/fulltext](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(17)30702-7/fulltext).

10. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet* 2011; 377(9768): 813–822. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62344-6.

11. Henry DH, Costa L, Goldwasser F et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011; 29(9): 1125–1132. doi: 10.1200/JCO.2010.31.3304.

12. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28(35): 5132–5139. doi: 10.1200/JCO.2010.29.7101.



# Raritný prípad obrovského mucinózneho cystadenómu vaječníka zapríčiňujúceho akútnu renálnu insuficienciu a kompartment syndróm

A unique case of a giant ovarian mucinous cystadenoma causing an acute renal failure and compartment syndrome

Bartoš V.<sup>1</sup>, Krištofik M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Martinské bioptické centrum, s.r.o., Martin, Slovenská republika

<sup>2</sup> Gynekologicko-pôrodné oddelenie, Nemocnica s poliklinikou, Považská Bystrica, Slovenská republika

## Súhrn

**Východisko:** Mucinózny cystadenóm vaječníka je častý gynekologický nádor, ktorý zvyčajne nemá vážnejší prognostický dopad. Ak však nie je včas odhalený a odstránený, môže dorásť do veľkých rozmerov a spôsobiť závažné zdravotné komplikácie. **Prípad:** Šesťdesiatpäťročná žena bola privezená do nemocnice rýchlou zdravotnou službou pre celkovú slabosť, výrazne zväčšené brucho imponujúce ako ascites, sťažené dýchanie a opuchy predkolení s inflamovanými defektami. V laboratórnom obraze dominovali známky akútnej renálnej insuficiencie. Zobrazovacie vyšetrenia odhalili obrovskú solídno-cystickú tumoróznou masu vyplňujúcu celú abdominopelvíckú dutinu, ktorá zapríčiňovala kompartment syndróm dolných končatín. Po odľahčujúcej punkcii a drenáži cesty s evakuáciou 6 l tekutiny bola realizovaná laparotómia. Celú brušnú dutinu vyplňoval objemný cystický tumor pochádzajúci z ľavého vaječníka. Počas operácie sa z neho odsalo 17 l tekutiny a po zmenšení objemu bola vykonaná adnexektómia. Bioptický resekát pozostával z nepravidelne tvarovaného, arteficiálne potrhaneho multicystického nádoru najväčších rozmerov cca 60 cm. Histologicky išlo o benígny mucinózny cystadenóm. Po odstránení tumoru sa stav pacientky zlepšil a laboratórne parametre sa upravili. **Záver:** V našej kazuistike sme opísali raritný prípad obrovského mucinózneho cystadenómu ovária, ktorý viedol až k život ohrozujúcemu stavu pacientky. Snažili sme sa v nej poukázať, že aj „bežný“ benígny nádor môže viesť ku klinicky malígnym následkom a jeho manažment si vyžaduje multidisciplinárny prístup.

## Kľúčové slová

mucinózny cystadenóm – vaječník – obrovská veľkosť – život ohrozujúci stav

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

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

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

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



MUDr., PhDr. Vladimír Bartoš,  
PhD., MPH

Martinské bioptické centrum, s.r.o.  
Prieložtek 1  
036 01 Martin  
Slovenská republika  
e-mail: vladim.bartos@gmail.com

Obdržané/Submitted: 6. 5. 2022

Prijaté/Accepted: 15. 6. 2022

doi: 10.48095/ccko202365

## Summary

**Background:** Mucinous cystadenoma of the ovary is a common gynecologic tumor that usually has a very favorable prognosis. However, if it is not early detected and removed, it can grow to a large size and may cause serious health complications. **Case:** A 65-year-old woman was transported to the hospital by the emergency medical service due to overall weakness, markedly enlarged abdomen reminiscent of ascites, breathing difficulties, and swollen legs with eczematous ulcers. Laboratory parameters showed an acute renal insufficiency. Imaging scans revealed a giant solid cystic tumor mass filling the whole abdominopelvic cavity, which caused a compartment syndrome of the lower limbs. After relieving puncture and drainage of 6 L of fluid from the cyst, laparotomy had been performed. Grossly, the entire abdominal cavity was filled with a huge cystic tumor originating from the left ovary. During its surgical preparation, a total of 17 L of fluid was evacuated from it. Then, adnexectomy was made. A biopsy sample consisted of an irregular, artificially teared multicystic tumor about 60 cm in the largest dimension. Histology confirmed a benign mucinous cystadenoma. After tumor removal, the patient's health condition and laboratory parameters improved. **Conclusion:** We described a unique case of an extremely huge ovarian mucinous cystadenoma that led to a life-threatening event of the patient. We tried to point out that even a „common“ benign tumor may lead to clinically malignant consequences and its management requires a multidisciplinary approach.

## Key words

mucinous cystadenoma – ovary – huge size – life-threatening event

## Úvod

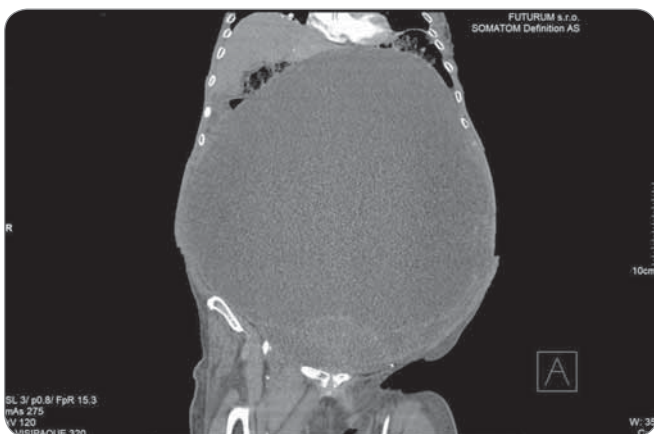
Epitelové nádory vaječníkov tvoria približne 60 % všetkých ovariálnych tumorov [1]. Ich incidencia sa zvyšuje vekom a vrchol dosahuje v 6–7. dekáde života [1]. Histologicky sa rozdeľujú na serózne, mucinózne, seromucinózne, endometrioidné, svetlobunkové tumory a Brennerov tumor [2]. Z uvedených sú najčastejšie serózny a mucinózny typ [1]. Mucinózne epitelové nádory predstavujú asi 10–15 % všetkých ovariálnych neoplázií [3]. Podľa biologického správania sa klasifikujú na benígne, hraničné (borderline) a malígne [2,3]. Väčšinu z nich (asi 80 %) tvoria benígne formy, ktoré zahrňujú mucinózny cystadenóm a zriedkavejší mucinózny adenofibróm [2,3]. Mucinózne cystadenómy sa môžu vyskytovať v rôznom období života, ale najčastejšie postihujú ženy vo veku 20–40 rokov [3]. Makroskopicky majú vzhľad multilokulárnej cystickej tumoróznehoj masy [2,3]. V prevažnej väč-

šine prípadov (95 %) sú unilaterálne [2]. Histologicky pozostávajú z množstva početných cýst lemovaných jednoduchým hlienotvorným epitelom, ktorý má vzhľad gastrointestinálneho epitelu a môže obsahovať pohárikové, neuroendokrinné alebo Panetove bunky [2,3]. Mucinózne cystadenómy sú spočiatku asymptomatické a často diagnostikované náhodne v rámci rutinného gynekologického vyšetrenia [2,3]. Ich priemerná veľkosť v čase diagnostiky je 10 cm [2,3]. Ak nie sú včas odhalené a chirurgicky odstránené, môžu dorásť do veľkých rozmerov a spôsobiť aj závažné zdravotné komplikácie. V prezentovanom príspevku opisujeme prípad obrovského mucinózneho cystadenómu vaječníka u staršej ženy, s ktorým sme sa stretli v našej praxi.

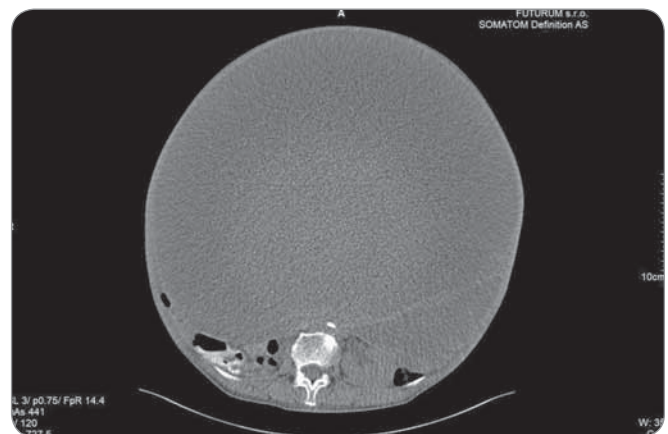
## Opis prípadu

Šesťdesiatpäťročná pacientka bola privedená rýchlou zdravotnou službou do

nemocnice na jednotku intenzívnej starostlivosti pre celkovú slabosť, výrazne zväčšené brucho, sťažené dýchanie a bolestivé opuchy dolných končatín. Pri prijatí uviedla, že tieto ťažkosti má dlhodobo, ale nenavštívila lekára, pretože sa musí starať o chorého muža. Fyzikálne vyšetrenie preukázalo výrazne zväčšené, palpačne nebolestivé brucho s napnutou stenou, rozšírenou cievnu kresbou a caput Medusae, ktoré imponovalo ako masívny ascites. Ďalej boli prítomné edémy predkolení so secer-nujúcimi inflamovanými defektami. V laboratórnom obraze dominovali známky renálnej insuficiencie s vysokými hodnotami močoviny (35,71 mmol/l) a kreatinínu (201,0 μmol/l) v sére, hyponatriémia (131 mmol/l), hyperkaliémia (6,18 mmol/l), ťažký pokles glomerulárnej filtrácie (Pt eGF 0,36 ml/s), acidóza (pH 7,34), nízka saturácia kyslíkom (SpO<sub>2</sub> 84,4 %, pO<sub>2</sub> 7,2 kPa) a vysoké hodnoty CRP (109,0 mg/l). Vzhľadom na



Obr. 1. CT snímka, koronárna projekcia.



Obr. 2. CT snímka, axiálna projekcia.

obehovú instabilitu bola zahájená medikamentózna vazopresorická podpora. Zobrazovacie vyšetrenia (USG, CT) brucha odhalili obrovskú komplexnú tumoróznou masu vyplňujúcu celú abdominopelvickú dutinu (obr. 1,2). Tumor mal solídno-cystickú štruktúru so zahusteným obsahom, početnými septami a nástennými proliferáciami. Origo tumoru sa predpokladalo v malej panve. Pečeň bola vytlačená vysoko ku bránici. Renálny kalichovo-panvičkový systém bol obojstranne dilatovaný. Ostatné abdominálne orgány sa nedali objektívne hodnotiť. RTG hrudníka zobrazilo výraznú eleváciu bránice s ľavostranným fluidothoraxom. Tumorózna masa zapríčiňovala kompartment syndróm dolných končatín. Pacientka bola preložená na gynekologicko-pôrodnické oddelenie. Podrobnejšou anamnézou sa zistilo, že gynekológa nenavštívila viac ako 10 rokov. V minulosti 2x spontánne rodila, abortus ani umelé prerušenie tehotenstva neprekonalala. Pred vyše rokom mala diagnostikovaný cystoidný tumor v malej panve, ktorý ale ostal bez ďalšej diagnostiky a liečby. Recentné USG panvy potvrdilo, že celú panvovú dutinu vyplňoval anechogénny solídno-cystický septovaný tumor, pravdepodobne ovariálneho pôvodu. Uterus mal primeranú veľkosť aj tvar. Vzhľadom na celkový nález bol indikovaný urgentný operačný zákrok. Najprv sa vykonala odľahčujúca punkcia a drenáž cystickej lézie s frakcionovanou evakuáciou 6 litrov tekutiny. Neskôr bola v celkovej anestézii vykonaná stredná laprotómia. Po otvorení prednej brušnej steny vyplňoval celú abdominálnu dutinu objemný cystický útvar pochádzajúci z ľavého vaječníka. Cysta plošne adherovala k parietálnemu peritoneu. Počas manuálnej adheziolýzy praskla a odsalo sa z nej 17 l hnedastej tekutiny. Po zmenšení objemu tumoru bola vykonaná ľavostranná adnexektómia. Uterus a pravé adnexá mali primeraný vzhľad, ale pre plošné krvácanie z pravého mezosalpingu sa vykonala aj pravostranná adnexektómia. Operácia prebehla bez komplikácií a bioptický materiál bol po fixácii vo formalíne zaslaný na histopatologické vyšetrenie. Makroskopicky išlo o resekát veľkého, nepravidelne tvarova-



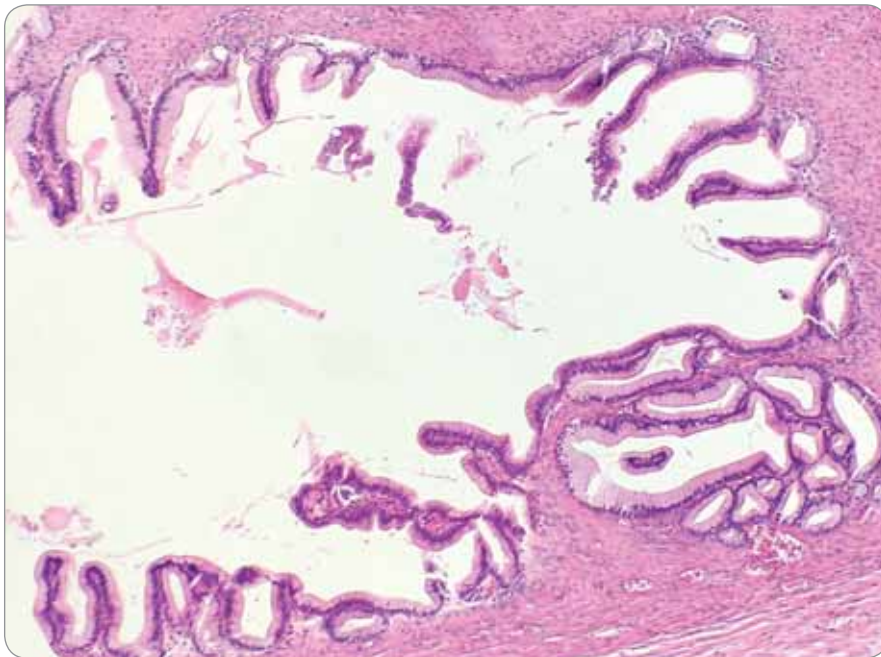
Obr. 3. Resekát tumoru (po fixácii vo formalíne).



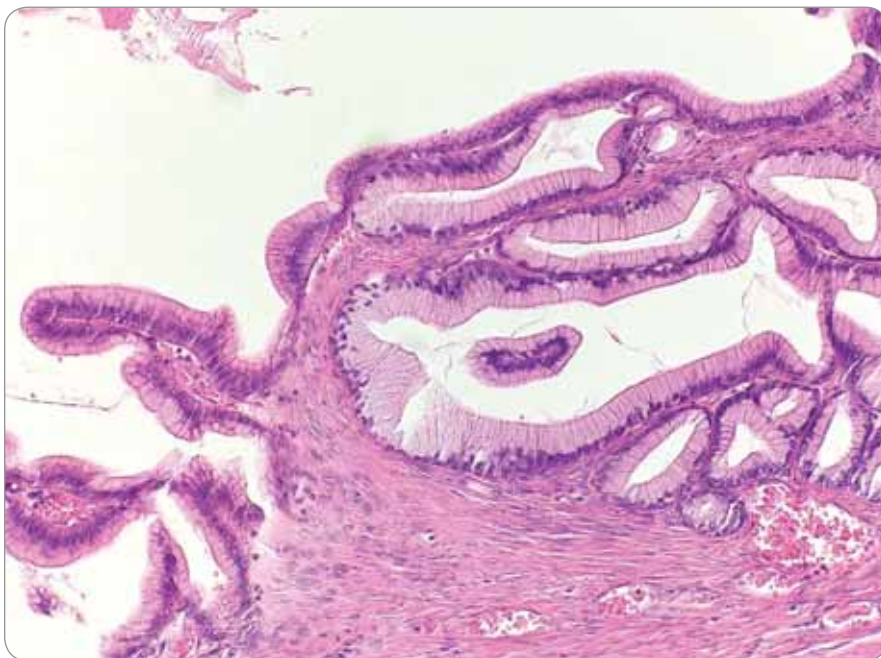
Obr. 4. Resekát tumoru po rozstrihnutí (po fixácii vo formalíne).

ného a arteficiálne potrhaneého multicystického nádoru najväčších rozmerov cca 60 cm a váhy 3,5 kg (obr. 3). Na rezoch pozostával z mnohopočetných splývajúcich cýst vyplnených hlienom a starým hemoragickým obsahom (obr. 4). Histologicky išlo o benígny mucinózny cystadenóm (obr. 5) s nešpecifickými regresívnymi zmenami, ložiskami de-

komponovaného krvného obsahu a depozitmi hemosiderínu. Nádorový cylindrický epitel (imunohistochemicky CK7+, CK20-, SATB2-, cytoplazma pozitívna pri farbení PAS (periodická kyselina a Schiffovo reagens) a alcianovou modrou) (obr. 6, 7) bol bez atypií s nízkou proliferáčnou aktivitou (Ki-67 index < 5 %) a bez známkov malignity.



Obr. 5. Luminálna výstelka tumoru tvorená jednovrstvovým hlienotvorným epitelom (farbenie hematoxylín & eozín, zväčšenie 20×).



Obr. 6. Detail na nádorový epitel bez atypii (farbenie hematoxylín & eozín, zväčšenie 40×).

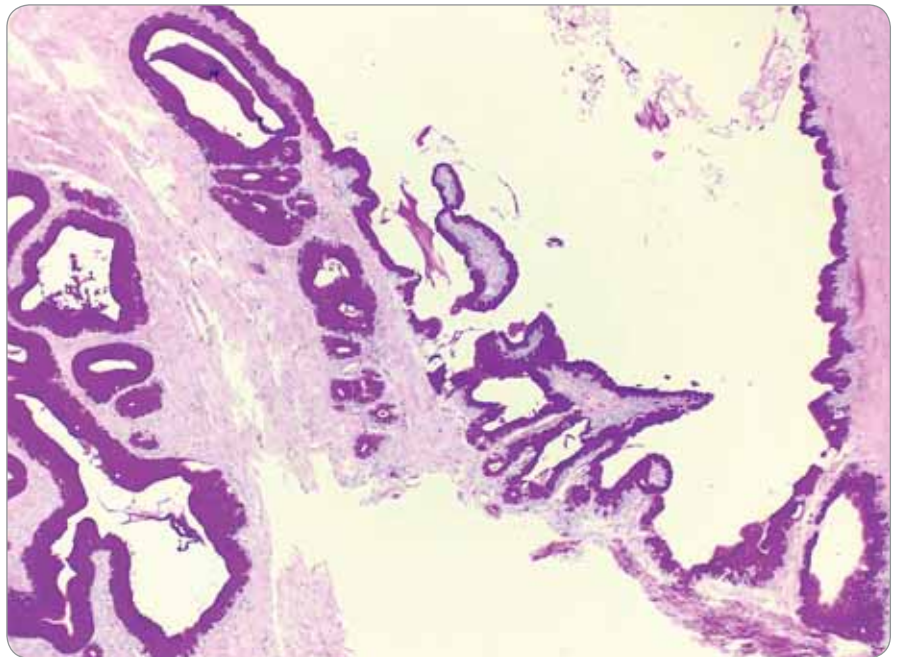
Pooperačný priebeh pacientky bol primeraný a postupne došlo k úprave laboratórnych parametrov k fyziologickým hodnotám. Kontrolné USG vyšetrenie brucha potvrdilo anatomickejšiu pozíciu viscerálnych orgánov a malé množstvo voľnej tekutinovej kolekcie, miestami s plávajúcimi echogénnymi pruhovitými štruktú-

rami. Pre inflamované defekty predkolení bolo realizované dermatologické konzílium s aplikovanou lokálnou liečbou. Počas hospitalizácie sa zdravotný stav pacientky zlepšoval, brucho bolo voľne priehmatné, nebolestivé, fyziologické funkcie mala v norme. Na 12. deň bola prepustená do ambulantnej starostlivosti.

## Diskusia

Mucinózný cystadenóm vaječníka je v gynekologickej praxi častý a prognosticky priaznivý benígny nádor, ktorý väčšinou nemá závažnejšie dôsledky. Lézie sú spočiatku asymptomatické a často sa diagnostikujú incidentálne v rámci zobrazovacích vyšetrení brušnej či panvovej dutiny [2,3]. Pri dosiahnutí väčších rozmerov sa začínajú prejavovať nešpecifickými príznakmi ako sú bolesť brucha a abdominálny dyskomfort súvisiaci s útlakovým syndrómom [2]. Výnimočne môžu spôsobiť závažné až život ohrožujúce stavy. Najčastejšími komplikáciami veľkých mucinózných epitelových ovariálnych tumorov je torzia, hemorágia a ruptúra s extrúziou hlienu do brušnej dutiny, ktorá môže zapríčiniť vznik peritoneálneho pseudomyxómu [4–6]. V našej kazuistike sme prezentovali prípad pacientky s obrovským mucinóznym cystadenómom vaječníka, ktorý mechanickým útlakom spôsobil akútnu renálnu insuficienciu, metabolický dysbalans a kompartment syndróm. Odhadovaná hmotnosť tumoru (po sčítaní objemu odsatej tekutiny a hmotnosti bioptického resekátu) bola > 25 kg. Mucinózný ovariálny cystadenóm takýchto rozmerov je raritný nález. V literatúre sme našli iba niekoľko prípadov, ktoré presahovali hmotnosť 20 kg [6–12]. Za úplne rekordné možno považovať tri tumory presahujúce až 100 kg [13–15]. Z nich historicky najstarší a doposiaľ najväčší prípad pochádza z roku 1905 [13], ktorý predstavuje 43ročnú ženu s mucinóznym cystadenómom vážiacim 148,6 kg. V roku 1994 opísal O'Hanlan 35ročnú pacientku s mucinóznym cystadenómom dosahujúcim hmotnosť 134,7 kg [14]. Histologicky obsahoval aj benígny teratóm. Autori zo Saudskej Arábie [15] nedávno opísali 53ročnú postmenopauzálnu ženu s mucinóznym cystadenómom merajúcim 73 × 51 × 42 cm a vážiacim 108 kg. Z klinického hľadiska je vhodné spomenúť, že veľký rozmer unilaterálne rastúceho cystického tumoru vaječníka napovedá o mucinóznom epitelovom type a skôr favorizuje benígny pôvod. Základné diferenciálno-diagnostické rozdiely medzi seróznymi a mucinóznymi epitelovými nádormi ovárií, ktoré sú nápo-

mocné pred samotným biopsickým vyšetrením tkaniva, sú uvedené v tab. 1 [1]. V rámci histopatologickej diferenciálnej diagnostiky je dôležité odlíšiť benígne mucinózne cystadenóm, mucinózny borderline tumor/atypický mucinózny proliferatívny tumor a mucinózny karcinóm [2]. Tieto jednotky totiž predstavujú kontinuálne spektrum nádorovej transformácie mucinózných epitelových ovariálnych tumorov a mucinózny karcinóm často obsahuje všetky uvedené komponenty [2,16]. Hoci ich histopatologické kritériá sú pomerne jasne definované [2], pri excidovaní tumorov obrovských rozmerov sa nemusí zachytiť prípadná malígna zložka. Okrem toho približne 10 % mucinózných cystadenómov vaječníka koliduje s dermoidnou cystou alebo Brennerovým tumorom [2,3]. Preto je pri takýchto veľkých léziách dôležité extenzívne spracovanie tkaniva v početných bločkoch za účelom odhalenia prípadnej malígnej nádorovej transformácie či inej asociovanej nádorovej lézie. V rámci diferenciálnej diagnostiky je taktiež dôležité odlíšiť primárny mucinózny epitelový nádor vaječníka od sekundárneho metastatického postihnutia mucinóznym karcinómom iného pôvodu, najčastejšie žalúdka a hrubého



Obr. 7. Hlien v cytoplazme nádorových buniek vizualizovaný farbením metodikou PAS (periodická kyselina a Schiffovo reagens) (zväčšenie 20×).

čreva [1,2]. To sa nezaobíde bez imunochemickej analýzy nádorového tkaniva a korelácie patologického nálezu s klinickou anamnézou, ale nápomocným znakom je, že metastázy v ovariách sú zvyčajne bilaterálne a menších rozmerov [2,3].

#### Záver

Mucinózny cystadenóm vaječníka je častý gynekologický nádor, ktorý môže niekedy dosiahnuť veľké rozmery a spôsobiť závažné zdravotné komplikácie. V našom príspevku sme opísali raritný prípad obrovského mucinózneho cysta-

Tab. 1. Diferenciálno-diagnostické rozdiely medzi seróznymi a mucinóznymi epitelovými nádormi vaječníka. Prevzaté z [1].

	Serózný typ	Mucinózny typ
<b>Klinické znaky</b>		
benígne ovariálne tumory	25 %	20 %
malígne ovariálne tumory	50 %	10 %
proporcia prípadov	benígne 60 %	benígne 80 %
	borderline 15 %	borderline 10–15 %
	malígne 25 %	malígne 5–10 %
<b>Zobrazovacie vyšetrenia</b>		
veľkosť tumoru	menšie než mucinózne	často veľké, môžu dosiahnuť enormnú veľkosť
stena, lokuly	tenkostenné cysty, zvyčajne unilokulárne	multilokulárne, „honey-comb like“ vzhľadu
opacita, intenzita signálu	stabilná	variabilná
papilárne projekcie	časté	zriedkavé
kalcifikácie	časté, psammomatózný typ	zriedkavé, lineárny typ
bilateralita	častá	zriedkavá
karcinomatóza	omnoho častejšia	pseudomyxoma peritonei

denomómu ovária, ktorý viedol až k život ohrozujúcemu stavu pacientky. Snažili sme sa v ňom poukázať, že aj „bežný“ benígny nádor môže viesť ku klinicky malígnym následkom a jeho manažment si vyžaduje multidisciplinárny prístup.

### Literatúra

- Jung SE, Lee JM, Rha SE et al. CT and MR imaging of ovarian tumors with emphasis on differential diagnosis. *Radiographics* 2002; 22(6): 1305–1325. doi: 10.1148/rg.226025033.
- Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S et al. WHO classification of tumours of female reproductive organs. IARC: Lyon 2014.
- Marko J, Marko KI, Pachigolla SL et al. Mucinous neoplasms of the ovary: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2019; 39(4): 982–997. doi: 10.1148/rg.2019180221.
- Bartoška P, Antoš F, Vítek P et al. Pseudomyxoma peritonei. *Klin Onkol* 2019; 32(5): 329–332. doi: 10.14735/amko2019329.
- Ben Oun M, Janáč P, Redecha M et al. Pseudo-myxoma peritonei secondary to ovarian mucinous cystadenoma as a form of extra-appendicular origin, a case report and review of literature. *Gynekol Prax* 2021; 19(4): 191–195.
- Akhras LN, Akhras LN, Faroog S et al. A 27-kg giant ovarian mucinous cystadenoma in a 72-year-old postmenopausal patient: a case report. *Am J Case Rep* 2019; 20: 1601–1606. doi: 10.12659/AJCR.917490.
- Nwobodo EI. Giant mucinous cystadenoma: case report. *Niger J Clin Pract* 2010; 13(2): 228–229.
- Gwanzura C, Muyotcha AF, Magwali T et al. Giant mucinous cystadenoma: a case report. *J Med Case Rep* 2019; 13(1): 181. doi: 10.1186/s13256-019-2102-z.
- Zanini P, Cavalca A, Benatti E et al. Benign giant ovarian cystadenoma. Description of a clinical case. *Minerva Gynecol* 1996; 48(5): 215–219.
- Posabella A, Galetti K, Engelberger S et al. A huge mucinous cystadenoma of ovarian: a rare case report and review of the literature. *Rare Tumors* 2014; 6(2): 5225. doi: 10.4081/rt.2014.5225.
- Madhu YC, Hariš K, Gotam P. Complete resection of a giant ovarian tumour. *Gynecol Oncol Case Rep* 2013; 6: 4–6. doi: 10.1016/j.gynor.2013.05.001.
- Jones DR, Vasilakis A, Pillai L et al. Giant, benign, mucinous cystadenoma of the ovary: case study and literature review. *Am Surg* 1992; 58(7): 400–403.
- Spohn AE. Multicystic ovarian tumor weighing 328 lb. *Tex State J Med* 1905–1906; 1: 273–274.
- O'Hanlan KA. Resection of a 303.2-pound ovarian tumor. *Gynecol Oncol* 1994; 54(3): 365–371. doi: 10.1006/gyno.1994.1225.
- Alobaid A, Elamir H, Abuzaid M et al. An extremely giant ovarian mucinous cystadenoma. *Gulf J Oncolog* 2019; 1(29): 83–86.
- Müllerová Z, Müller T, Křivánková K et al. Molekulární podstata kancerogeneze epiteliálních ovariálních karcinómů. *Klin Onkol* 2016; 29(Suppl 4): 46–53. doi: 10.14735/amko20164546.

## Poděkování recenzentům

Redakce časopisu *Klinická onkologie* děkuje všem laskavým recenzentům, kteří v průběhu roku 2022 posuzovali práce doručené do redakce. Velmi si vážime Vaší nezištné pomoci a času, který jste věnovali hodnocení příspěvků a snaze zvýšit odbornou úroveň našeho časopisu. Pevně věříme, že Vašich odborných vědomostí a zkušeností budeme moci využívat při přípravě publikací i v dalším období.

### Seznam recenzentů, kteří aktivně spolupracovali s časopisem *Klinická onkologie* v roce 2022:

Radka Alexandrová  
Simona Bořilová  
Richard Feranec  
Peter Grell  
Luboš Holubec  
Miloš Holánek  
Roman Hrstka  
Josef Chovanec

Václav Jedlička  
Tomáš Kazda  
Martin Klabusay  
Marta Krásenská  
Ivo Kocák  
Radek Lakomý  
Adéla Mišove  
Rudolf Nenutil

Libor Němec  
Jiří Novák  
Anna Ondračková  
Jiří Petera  
Katarína Petraková  
Denis Princ  
Vladimír Rak  
Ondřej Slabý

Tatána Šrámková  
Jiří Šána  
Leoš Ševčík  
Sabina Ševčíková  
Pavel Šlampa  
Ivo Šlapák  
Petr Vaňhara  
Michal Zábrodský

# Unique natural history of an EGFR mutated adenocarcinoma

## Unikátní přirozená historie EGFR mutovaného adenokarcinomu

Okauchi S., Satoh H.

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

### Summary

**Background:** Supportive care alone cannot be indicated for cancers for which established standard therapy exists unless there is a specific reason. Due to the refusal of standard therapy by the patient after proper explanation of the therapy, we experienced a long-term follow-up of >10 years with supportive care alone in an epidermal growth factor receptor (EGFR) mutated lung cancer patient. **Case:** A 70-year-old woman was referred due to the right lung with some ground glass opacities (GGOs). One of the GGOs which was resected in another hospital had been confirmed to be EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma. Although EGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI) was explained to be the standard therapy, the patient refused receiving the therapy and wished to follow up imaging of the remaining GGOs. During the follow-up period of 13 years, the each GGO showed a gradual increase. The doubling time of the largest GGO and that of serum carcinoembryonic antigen was > 2,000 days, respectively. **Conclusion:** Although very rare, some of EGFR mutated lung adenocarcinoma might have a very slow progression. Clinical course of this patient provides useful information to the clinical practice of future patients who may have similar clinical courses.

### Key words

natural history – epidermal growth factor receptor – lung adenocarcinoma – standard therapy – supportive care

### Souhrn

**Východiska:** U nádorů, pro něž je stanovena standardní léčba, nelze indikovat samotnou podpůrnou léčbu, pokud pro to neexistuje zvláštní důvod. Protože pacientka s adenokarcinomem plic a mutací receptoru epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor receptor – EGFR) odmítla standardní terapii, získali jsme zkušenost s dlouhodobým sledováním pacientky pouze na podpůrné léčbě, které trvalo > 10 let. **Případ:** Sedmdesátiletá žena k nám byla odeslána pro výskyt opacit mléčného skla (ground glass opacities – GGO) v pravé plicí. U jedné z GGO, která byla resekována v jiné nemocnici, byl potvrzen EGFR mutovaný adenokarcinom plic. Ačkoli jí bylo vysvětleno, že standardní terapií je EGFR tyrozinkinázový inhibitor (TKI), pacientka tuto terapii odmítla a přála si zbylé GGO sledovat pomocí zobrazovacích technik. Během dlouhodobého sledování, které trvalo 13 let, bylo u každé GGO pozorováno mírné zvětšení. Zdvojnásobovací čas největší GGO a karcinoembryonálního antigenu v séru byl > 2 000 dní. **Závěr:** I když je to velmi vzácné, některé EGFR mutované adenokarcinomy plic mohou mít velmi pomalou progresi. Klinický průběh u této pacientky poskytuje užitečnou informaci pro klinickou praxi u budoucích pacientů, u kterých může být klinický průběh podobný.

### Klíčová slova

přirozená historie – receptor epidermálního růstového faktoru – adenokarcinom plic – standardní terapie – podpůrná léčba

The authors declare that 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 zaslané do biomedicínských časopisů.



Hiroaki Satoh, MD, PhD

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

Submitted/Obdrženo: 11. 6. 2022

Accepted/Přijato: 30. 8. 2022

doi: 10.48095/ccko202371

## Introduction

Patients with cancer for which standard therapy has been established rarely receive supportive care alone without standard therapy, unless there might be special reasons. The most common reasons for agonizing the choice of supportive care alone might be impairment of important organs such as the heart, lung, liver and kidneys. This may also apply to patients who refuse standard therapy, even though they have been properly informed and understood the therapy. Many of these patients might not wish to follow up imaging studies. Therefore, it could be difficult to obtain information on the natural history of cancer for which standard treatment have been established.

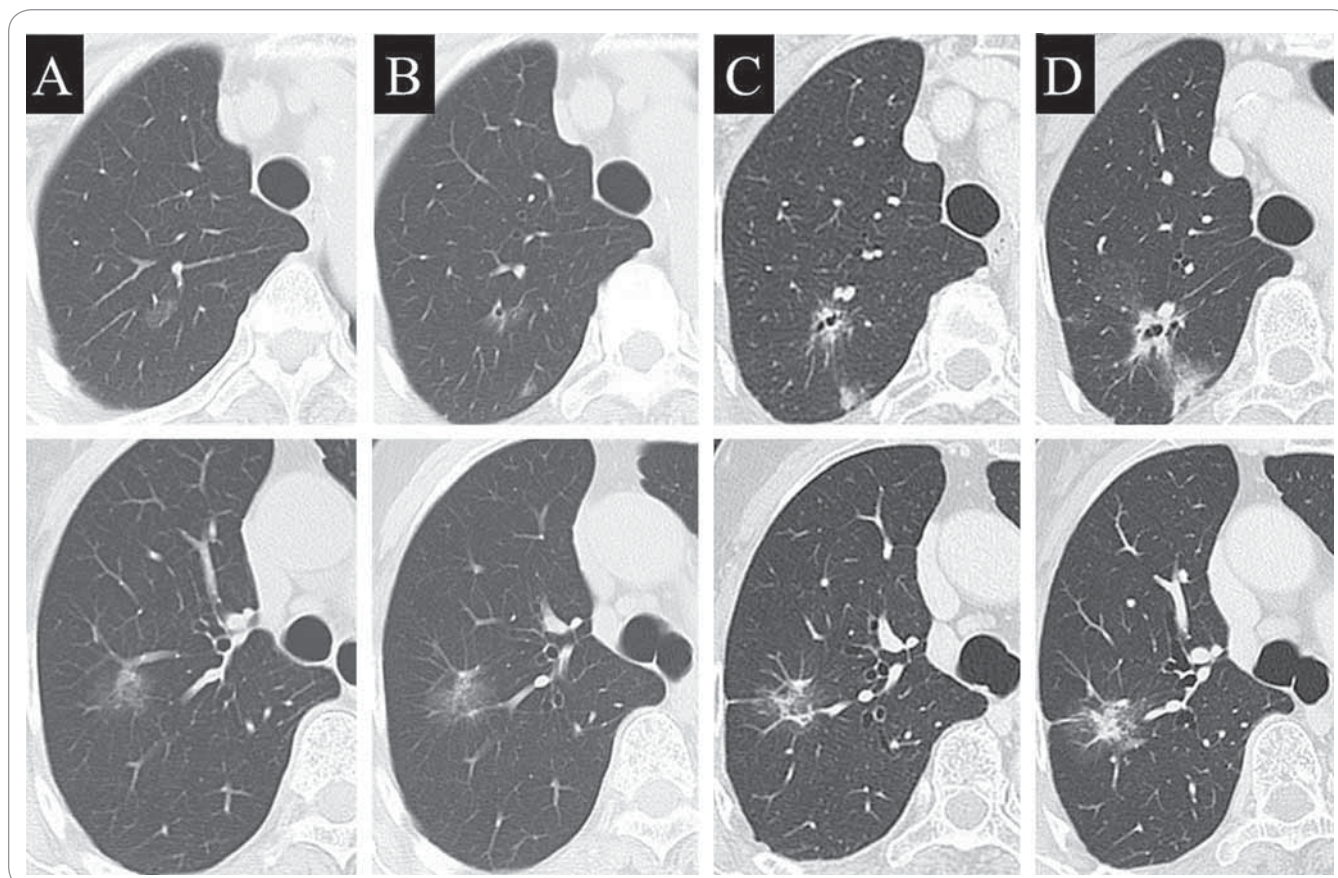
Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation is the most common driver gene of non-small cell lung cancer (NSCLC) [1]. For patients with this gene mutation, EGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI) treatment is the established stand-

ard therapy [1]. Consented follow-up of clinical status without standard EGFR-TKI therapy appeared to be performed only for selected patients with reasons such as refusal of treatment or serious complications. To our best knowledge, there has been no report of the long-term natural history of EGFR mutated NSCLC patient who had been well informed for standard therapy. We show herein a case with a consented 13-year follow-up observation of EGFR-mutated NSCLC.

## Case report

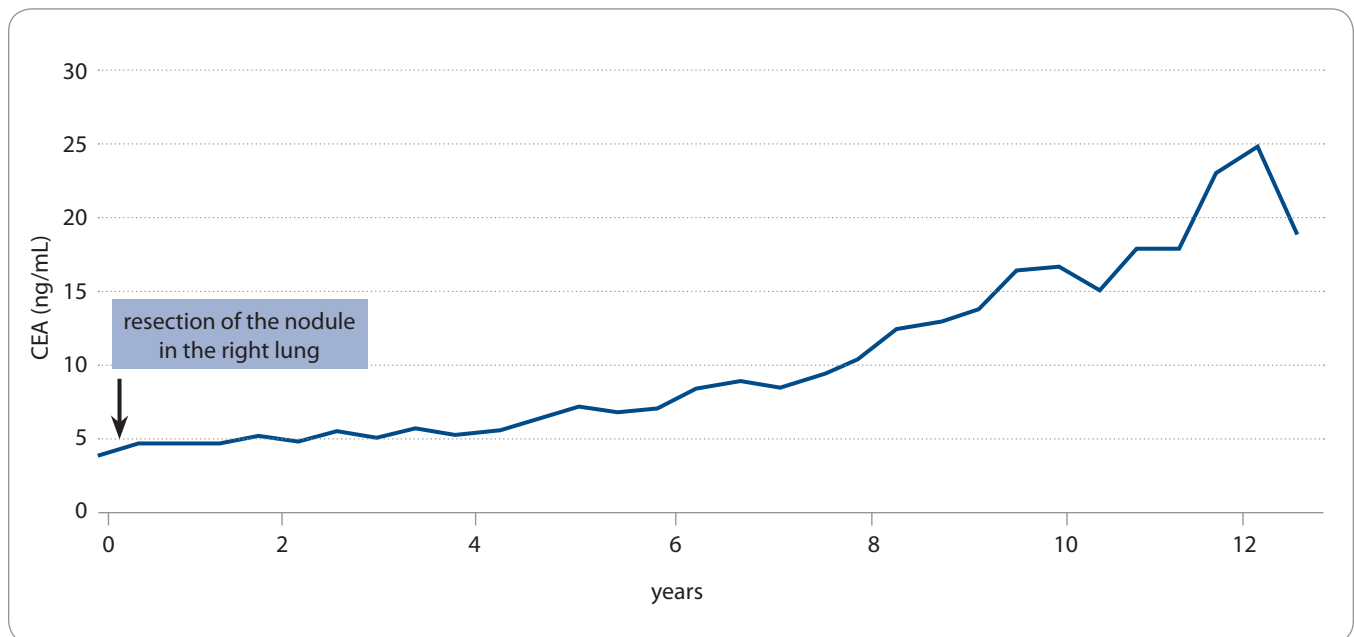
A 69-year-old was referred to a hospital because of some ground glass opacities (GGOs) in the upper lobe of the right lung 7 years ago. These GGOs were incidentally detected by annual mass-screening. The patient had no smoking history. For the purpose of pathological diagnosis, the largest GGO located in the right upper lobe was surgically resected. Pathologically, the tumor cells proliferated while replacing the alveolar struc-

tures without destroying them. Moderate thickening of alveolar septa was accompanied. Pathological diagnosis was well-differentiated lung adenocarcinoma T1bN0M0. Driver gene examination of the resected specimen revealed Exon 21 L858R of epidermal growth factor receptor (EGFR). Eight months after the resection, the patient was referred to our hospital. The patient had no sign and symptom. Physical examination was unremarkable. Serum carcinoembryonic antigen (CEA) level was slightly elevated to 5.2 ng/mL (normal range 0–5.0 ng/mL), although pretreatment CEA level was 3.9 ng/mL. Chest CT scan taken at the time of initial visit revealed two GGOs in the right upper lobe of the lung (Fig. 1A). These GGOs were irregular, heterogeneous size, had a small portion of dense areas. Imaging studies showed no lesions except for lung GGOs. At this time and afterwards, the patient was advised to be treated with EGFR-TKI, however, she refused to have the stand-



**Fig. 1.** Chest CT taken 3 months after the largest ground glass opacity (GGO) was resected (A), CT taken at 5 years (B), 10 years (C), and 13 years after the resection (D), showed slowly progression in the remaining GGOs.





Graph 1. Clinical course and serum carcinoembryonic antigen (CEA).

ard therapy based on her own beliefs. In spite of her refusal of taking EGFR-TKI, she agreed to receive follow-up CT scans. Each GGO revealed a gradual increase in the size and proportion of high density areas from year to year (Fig. 1B, C). Regular physical examinations and serum CEA measurements were also performed on a regular basis. There were no physical examination findings suggestive of metastasis. Thirteen years after the initial diagnosis, the maximum diameter of each GGOs was  $\geq 30$  mm, and the increase in the proportion of high density parts became more remarkable (Fig. 1D). Serum CEA gradually increased up to 25.0 ng/mL (Graph 1), but the patient is fine without any symptoms.

## Discussion

EGFR mutation is the most common driver gene of NSCLC [1]. Similar to NSCLC without driver genes, standard treatment has been surgical resection for resectable EGFR mutated NSCLC patients. For those with locally advanced and metastatic EGFR mutated NSCLC, on the other hand, EGFR-TKI has been the standard drug for the last 20 years [1]. Natural history and active surveillance have been reported in some malignant diseases other than EGFR mutated NSCLC [2–4]. To our best knowledge,

however, long-term follow-up EGFR mutated NSCLC has never been reported except for exon 20 insertions, uncommon types for which standard therapy has not been established [5]. From an ethical point of view, long-term follow-up of EGFR mutated NSCLC patients without standard therapy should not be performed without any specific reasons. In our patient, her clinical course has been monitored for 13 years because the patient did not wish to receive EGFR-TKI therapy. Since the patient's consent was obtained for active surveillance, detailed progress could be recorded. This is the first report to describing the natural history of EGFR mutant NSCLC over a decade.

There are some methods to assess the tumor growth. As one of them, assessment of volume doubling time (VDT) on images has been used [6,7]. VDT of the largest GGO in the upper lobe of the right lung was 2,273 days when calculated using Schwartz's formula assessing that it was spherical [6,7]. In our previous study on VDT in 140 patients with lung adenocarcinoma detected in a chest radiograph mass screening program, the mean VDT was 177 days, and 5.0% of these patients had a VDT of  $> 400$  days [8]. In a recent study of 268 lung adenocarcinomas detected on

chest CT scan, Park et al reported that the median VDT was 529 days (interquartile range 278–872 days) for lung adenocarcinomas [9]. Compared to the results of these reports, the VDT of the GGO in our patient was evaluated to be very long. Another method to assess tumor progression is to evaluate serum levels of tumor markers over time. Even in EGFR mutated NSCLC patients, serum CEA has been evaluated to reflect the extent and prognosis of lesions [10–13]. In other words, high CEA levels are generally associated with disease progression and poor prognosis [10–13]. This patient underwent CEA measurements prior to surgical resection, and she had the measurements several times during the 13 years after resection. Serum CEA was within normal limits at diagnosis, but serum CEA did not return to normal after surgical resection and increased levels almost consistently during subsequent follow-up (Graph 1). In this patient, the doubling time of serum CEA was calculated to be 2,109 days. It was a very interesting result; the doubling time of this serum CEA was almost the same as the above-mentioned VDT of the largest GGO in the upper lobe of the right lung.

In general, elevated serum levels of CEA represent „the presence of cancer cells capable of producing CEA“, „in-

creased total number of cancer cells producing CEA", or both. That is, in a cancer cell population with a low ability to produce CEA, there may be an increase in CEA if there is a rapid increase in cancer cells. On the other hand, in a cancer cell population with a high ability to produce CEA, there may be an increase in CEA even if there is a slow increase in cancer cells. Taking the changes of GGOs in imaging studies into consideration, it was speculated that the increase in serum CEA was likely the latter.

An additional point to discuss in this patient was whether the multiple lung nodules were synchronous primary lung adenocarcinomas or multiple lung metastases. At the time of initial presentation, two or more nodules were detected in chest CT scan. It was difficult to determine exactly whether they are simultaneous lung cancers or lung metastases, but it was presumed to be the former, considering the features on the image. Progression of GGO-based inhomogeneous synchronous lung adenocarcinomas seems to be very slow and the prognosis of them to be relatively good among those with lung adenocarcinomas [14,15]. On the other hand, it is known that there is a group of EGFR mutated lung adenocarcinoma patients whose metastases are localized in the lung [16], and it has been reported that the prognosis of these patient groups is relatively good [17]. Whether the lesion might be synchronous lung adenocarcinoma or, unlikely, lung metastases, the course of this patient, whose lesions are long-term confined to the lung, were notable.

It is not possible to discuss all the natural history of EGFR mutant NSCLC by showing the clinical course of this patient. However, we showed the presence of EGFR mutant NSCLC which progresses relatively slowly. The elucidation of the natural history in EGFR mutated NSCLC might contribute to clinical strategies, judgment of treatment efficacy, and prognosis estimation for patients with this type of NSCLC.

#### Author contributions

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

#### Funding

None declared.

#### Ethics

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

#### References

- Hayashi H, Nadal E, Gray JE et al. Overall treatment strategy for patients with metastatic NSCLC with activating EGFR mutations. *Clin Lung Cancer* 2022; 23(1): e69–e82. doi: 10.1016/j.clcc.2021.10.009.
- Galia M, Albano D, Tarella C et al. Whole body magnetic resonance in indolent lymphomas under watchful waiting: the time is now. *Eur Radiol* 2018; 28(3): 1187–1193. doi: 10.1007/s00330-017-5071-x.
- Garisto JD, Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: how to do it right. *Oncology (Williston Park)* 2017; 31(5): 333–340.
- Ho AS, Daskivich TJ, Sacks WL et al. Parallels between low-risk prostate cancer and thyroid cancer: a review. *JAMA Oncol* 2019; 5(4): 556–564. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5321.
- Oxnard GR, Lo PC, Nishino M et al. Natural history and molecular characteristics of lung cancers harboring EGFR

exon 20 insertions. *J Thorac Oncol* 2013; 8(2): 179–184. doi: 10.1097/JTO.0b013e3182779d18.

6. Nakamura R, Inage Y, Tobita R et al. Epidermal growth factor receptor mutations: effect on volume doubling time of non-small-cell lung cancer patients. *J Thorac Oncol* 2014; 9(9): 1340–1344. doi: 10.1097/JTO.000000000000022.

7. Schwartz M. A biomathematical approach to clinical tumor growth. *Cancer* 1961; 14: 1272–1294. doi: 10.1002/1097-0142(196111/12)14:6<1272::aid-cnrcr2820140618>3.0.co;2-h.

8. Kanashiki M, Tomizawa T, Yamaguchi I et al. Volume doubling time of lung cancers detected in a chest radiograph mass screening program: comparison with CT screening. *Oncol Lett* 2012; 4(3): 513–516. doi: 10.3892/ol.2012.780.

9. Park S, Lee SM, Kim S et al. Volume doubling times of lung adenocarcinomas: correlation with predominant histologic subtypes and prognosis. *Radiology* 2020; 295(3): 703–712. doi: 10.1148/radiol.2020191835.

10. Jin B, Dong Y, Wang HM et al. Correlation between serum CEA levels and EGFR mutations in Chinese non-smokers with lung adenocarcinoma. *Acta Pharmacol Sin* 2014; 35(3): 373–380. doi: 10.1038/aps.2013.164.

11. Cai Z. Relationship between serum carcinoembryonic antigen level and epidermal growth factor receptor mutations with the influence on the prognosis of non-small-cell lung cancer patients. *Oncotargets Ther* 2016; 9: 3873–3878. doi: 10.2147/OTT.S102199.

12. Han J, Li Y, Cao S et al. The level of serum carcinoembryonic antigen is a surrogate marker for the efficacy of EGFR-TKIs but is not an indication of acquired resistance to EGFR-TKIs in NSCLC patients with EGFR mutations. *Biomed Rep* 2017; 7(1): 61–66. doi: 10.1186/s12885-017-3474-3.

13. Gao Y, Song P, Li H et al. Elevated serum CEA levels are associated with the explosive progression of lung adenocarcinoma harboring EGFR mutations. *BMC Cancer* 2017; 17(1): 484. doi: 10.1186/s12885-017-3474-3.

14. Kakinuma R, Ohmatsu H, Kaneko M et al. Progression of focal pure ground-glass opacity detected by low-dose helical computed tomography screening for lung cancer. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28(1): 17–23. doi: 10.1097/00004728-200401000-00003.

15. Gandara DR, Aberle D, Lau D et al. Radiographic imaging of bronchioloalveolar carcinoma: screening, patterns of presentation and response assessment. *J Thorac Oncol* 2006; 1(9 Suppl): S20–S26.

16. Watanabe H, Okauchi S, Yamada H et al. Application of cluster analysis to distant metastases from lung cancer. *Anticancer Res* 2020; 40(1): 413–419. doi: 10.21873/anticancer.13968.

17. Okauchi S, Watanabe H, Yamada H et al. The prognosis of lung cancer with different metastatic patterns. *Anticancer Res* 2020; 40(1): 421–426. doi: 10.21873/anticancer.13969.



# NOVINKY V ČLENSKÉ EVIDENCI ČLS JEP

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

## NOVÁ ON-LINE PŘIHLÁŠKA NA WEBOVÝCH STRÁNKÁCH

- \* rychlá registrace pro nové členy
- \* propojení s administrátorem organizační složky
- \* on-line schvalování nových členů

## PŘIHLÁŠENÍ DO PROFILU ČLENA

- \* možnost rychlé aktualizace kontaktních údajů člena
- \* přehled evidovaných odborných společností
- \* možnost rozšíření členství o další společnosti, sekce, spolky
- \* přehled uhrazených a neuhrazených členských příspěvků
- \* možnost on-line platby prostřednictvím QR kódu
- \* doklad o úhradě členského příspěvku ke stažení

Pro přihlášení do profilu člena je nutné znát e-mail člena (zaevidovaný v členské evidenci ČLS JEP) a evidenční číslo (variabilní symbol).

Při potížích s přihlášením vám rádi pomůžeme.

Kontaktujte Centrální evidenci členů ČLS JEP [cle@cls.cz](mailto:cle@cls.cz)

# Vzácné choroby provázené hypergamaglobulinemií a zánětlivými projevy

Zdeněk Adam, Luděk Pour, David Zeman a kol.

Grada 2022, 1. vyd., 336 s. ISBN: 978-80-271-3709-1.

Kniha prof. Adama a kolektivu autorů, která právě vychází, poměrně obsáhle pojednává o vzácných chorobách, jejichž podkladem je získaná porucha imunity, která však nemá znaky autoimunitních nemocí.

V úvodu knihy autoři zdůrazňují skutečnost, že v běžné klinické praxi se můžeme setkat s pacienty se zvýšenou hodnotou celkové bílkoviny, která je součástí panelu biochemických laboratorních vyšetření. V tomto případě je nutno doplnit analýzu koncentrace imunoglobulinů IgA, IgG a IgM. Diferenciálně diagnosticky pak odlišujeme monoklonální a polyklonální zvýšení imunoglobulinů, přitom příčin polyklonálního zvýšení imunoglobulinů je mnohem více než je tomu u monoklonálních imunoglobulinů.

Autoři se ve své publikaci zaměřili na pět vzácných chorob, které jsou provázeny zvýšenou tvorbou polyklonálních imunoglobulinů a mohou imitovat malignitu – Castlemanovu chorobu, onemocnění asociované s imunoglobulinem IgG4, idiopatickou retroperitoneální fibrózu, Rosaiovu-Dorfma-

novu chorobu a syndrom Schnitzlerové. Uvedené patologické stavy se vyskytují zřídka a mohou mít některé společné charakteristiky. Jejich rozpoznání může být relativně obtížné, přesto však nesmírně důležité pro diagnostiku, včetně té diferenciální, a pro léčbu.

V publikaci je nejprve podrobně rozebrána diferenciální diagnostika hypergamaglobulinemie, která by neměla uniknout pozornosti kliniků, a to nejen hematologů či klinických onkologů, ale i internistů. V dalších kapitolách jsou u jednotlivých diagnóz velmi podrobně rozebrány možnosti diagnostiky a moderní léčby v roce 2022. Nedílnou součástí knihy jsou pak kapitoly věnované mnohočetnému myelomu a Waldenströmově makroglobulinemii, jejichž časná diagnostika, jak sami autoři zdůrazňují, je zásadní pro optimalizaci léčby i prognózu nemocných.

Tato kniha zkušených autorů se jistě stane vhodnou pomůckou pro klinické lékaře, kteří se ve své praxi setkávají s hematologickými poruchami. Naleznou v ní nejnovější možnosti dia-



gnostiky a léčby vzácných chorob v hematologii a také jejich diferenciální diagnostiku.

MUDr. Andrea Jurečková  
Masarykův onkologický ústav, Brno

# Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi

Lenka Foretová, Eva Macháčková,  
Renata Gaillyová a kol.

Grada 2022, 1. vyd., 504 s. ISBN: 978-80-271-1293-7.

Hereditární nádorová onemocnění tvoří významnou část maligních onemocnění. U některých nádorů jsou hereditární příčiny vzácné, ale např. u nádorů ovarií mohou být dědičné příčiny zjištěny až u 20 % procent pacientek. Existuje více než 200 různých nádorových syndromů. V dnešní době, s rozvojem molekulární genetiky, je diagnostika nádorové predispozice důležitá jak v onkologii a lékařské genetice, tak v mnoha dalších oborech medicíny. Zájem o testování u svých pacientů mají i praktičtí lékaři, gynekologové, pediatři, gastroenterologové, ale i chirurgové, plastičtí chirurgové, neurologové, kožní, oční lékaři a další specializace. Ve všech těchto oborech je nutné znát možnosti diagnostiky, rizika nádorové predispozice a možnosti preventivní péče.

Kniha je zaměřena právě na praktické aspekty v rozhodování o genetic-

kém testování u onkologických pacientů nebo u jejich rodinných příbuzných, na orientaci ohledně dosud známých rizikových aspektů jednotlivých syndromů, a především na to, jakým způsobem je možné provádět preventivní sledování u vysoce rizikových osob, kde je prevence založena jak na pravidelných specializovaných kontrolách, tak na primární prevenci nádorů, mimo jiné pomocí profylaktických operací.

V odborných kruzích je nejvíce diskutovaný hereditární syndrom nádorů prsu a ovarií, který je denně diagnostikován u desítek pacientek a jejich příbuzných. V současné době je v ČR několik tisíc osob sledovaných pro vysoká rizika. Další syndromy jsou sice vzácnější, ale tvoří také významné procento častých nádorů, jako např. nádory kolorekta, dělohy nebo ledvin.



Kniha je určena široké lékařské veřejnosti, především pak onkologům, gynekologům, pediatrům, gastroenterologům, chirurgům, dermatologům a praktickým lékařům.

# Komplikace onkologických pacientů a možnosti jejich řešení v primární péči

Samuel Vokurka a kol.

Grada 2022, 1. vyd., 154 s. ISBN: 978-80-271-3556-1.

Monografie prakticky zpracovává základní komplikace a postižení u onkologických pacientů v aktivní léčbě nebo po jejím ukončení. Zahrnuje specifické problémy, se kterými může být konfrontován lékař prvního kontaktu (praktický lékař, ambulantní specialista). Jednotlivé kapitoly přinášejí základní informace k projevům a diferenciální diagnostice konkrétní komplikace, jsou uvedeny základní postupy pro farmakologickou a nefarmakologickou intervenci.

Autorský kolektiv vedený zkušeným autorem prof. Vokurkou zpracoval široký

okruh témat od kožní toxicity přes onkologické rány, postižení dutiny ústní, nevolnost a zvracení, horečky při infekci nebo malignitě, výživu a malnutrici, průjem a zácpu, bolest, únavu, krvácení, ascites, problematiku stomií, problematiku sexuality až po možnosti fyzické aktivity, rehabilitace, fyzioterapie a řešení akutních stavů v paliativní a domácí péči.

Publikace je určena především pro denní praxi praktických lékařů a ambulantních specialistů, ale užitečná je i pro ošetrovatelskou praxi a domácí péči.



Recenzentka knihy prim. MUDr. Katarína Petráková, Ph.D. (Masarykův onkologický ústav, Brno) oceňuje kvalitu textu, uvedení diferenciální diagnostiky komplikací, přehlednost a srozumitelnost, zařazení témat v jiných, méně diskutovaných publikacích, návody na medikamentózní řešení a odbornou úroveň publikace. MUDr. Otto Herber (všeobecný praktický lékař, Kralupy nad Vltavou) uvádí, že v době „informační exploze“, kdy je lékařská veřejnost zaplavována množstvím informací z řady zdrojů, je komplexní odborná knižní publikace příjemnou změnou. Mgr. Monika Labudíková (Hemato-onkologická klinika, FN Olomouc) kladně hodnotí praktické zpracování komplikací, s kterými se lze setkat jak v průběhu léčby, tak po jejím ukončení a rovněž v paliativní péči, velmi praktické a přehledné zpracování, obrazovou dokumentaci a magistraliter receptury.

# Snížení rizika užívání tabáku – mýtus, nebo realita?

**Kouření je vážným rizikem pro zdraví a příčinou vzniku nádorových onemocnění – nejen plic, ale také gastrointestinálního či uropoetického traktu. Jsou ale lidé, kteří kouřit přestat nedokážou. Je tím jediným, co jim lze poskytnout, věta „buď přestanete kouřit, nebo umřete“? Existuje i jiné řešení, jak jim snížit riziko užívání tabáku, kterého se nedokážou nebo z nějakého důvodu nechtějí vzdát?**

Nové vědecky zdůvodněné názory na tyto a další otázky zazněly na letošním 14. onkologickém mezioborovém kolokviu PragueONCO v úvodní sekci State of the Art v přednášce Dr. Petera G. Harpera, britského onkologa, který působil více než 25 let jako primář onkologického oddělení nemocnice Guy's and St Thomas' Hospital v Londýně. Od konce 70. let minulého století se podílel na vzniku klinik pro odvykání kouření a je spoluzakladatelem centra klinické excelence London Oncology Clinic.

Dr. Harper úvodem připomněl, že kouření je příčinou 9 z 10 karcinomů plic u mužů a 8 z 10 u žen. Kromě něj se na jejich vzniku podílí také rodinná anamnéza, působení radonu, azbestu nebo jiných karcinogenů z prostředí a také např. užívání doplňků stravy s obsahem betakarotenu u lidí, kteří vykouří více než jednu krabičku cigaret denně.

Pro pochopení účinnosti stávajících opatření proti kouření je podle Dr. Harpera důležité sledovat jak prevalenci, tak incidenci kouření. Prevalence označuje podíl jedinců s určitou diagnózou nebo chováním ve vztahu k celé populaci – a z tohoto úhlu pohledu lze hovořit o úspěchu. Předpokládaná celosvětová prevalence kouření klesne v roce 2025 oproti roku 2000 z necelých 30 na 15,5 %, z toho mezi muži ze 43,5 na 26,5 % a mezi ženami z 10,5 na 4,5 %. Pohled na data o incidenci, tedy počet nových případů v daném časovém období, ale už tak povzbudivý není. Absolutní čísla kuřáků starších 15 let totiž klesají jen velmi zvolna – z 1,1 miliardy v roce 2020 na 0,95 miliardy v roce 2025 (*WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000–2025, fourth edition 16 November 2021*).

I když se v souladu s celosvětovým trendem prevalence kuřáků snížila i v populaci ČR, při porovnání údajů z roku 1990 a 2019 zůstává kouření z hlediska vzniku zhoubných nádorů rizikovým faktorem číslo jedna. Na dalších příčkách jsou vysoké hladiny glukózy v krvi, obezita a konzumace alkoholu (*Institute for Health Metrics and Evaluation, November 2020*).

Nezpochybnitelně nejlepší možností, jak předcházet vzniku karcinomu plic a řady dalších onkologických onemocnění, je zcela zanechat kouření, resp. s ním nikdy nezačít. Pokud se nezmění počet kuřáků, nezmění se počet zhoubných nádorů plic ani jiných onemocnění spojených s kouřením.

Podle Dr. Harpera ale není možné ignorovat jedince, kteří s kouřením přestat nedokážou nebo nechtějí. „*Pokud se ve svém přístupu k nim budeme bránit inovacím, k čemu to povede? Je prokázáno, že zhruba 8 % kuřáků dříve či později onemocní karcinomem plic, což při jedné miliardě kuřáků na celém světě představuje přibližně 80 milionů pacientů, z nichž 64 milionů na své onemocnění zemře. V tuto chvíli jsme sice schopni jim život o něco prodloužit, ale za cenu toho, že budou po zbytek života užívat imunoterapii. Neznám zdravotní systém, který by si to mohl ekonomicky dovolit,*“ uvedl Dr. Harper.

Cestu vidí v uplatnění konceptu „harm reduction“, tedy snižování rizika. Nejedná se o převratnou novinku posledních let, tento termín vstoupil do širšího povědomí již v souvislosti s programem výměny použitých jehel u uživatelů drog. „*Určitá míra rizikového chování je každému člověku vlastní – cílem je minimalizovat následky. Proto máme v autech bezpečnostní pásy a airbagy, při opa-*

*lování používáme krémy s UV filtry a při sexu používáme kondom a očkujeme se proti lidským papilomavirům. A proto také našim pacientům kompenzujeme následky jejich nezdravého stravování antidiabetiky, statiny nebo stenty, aniž bychom je jakkoli stigmatizovali,*“ zdůraznil Dr. Harper.

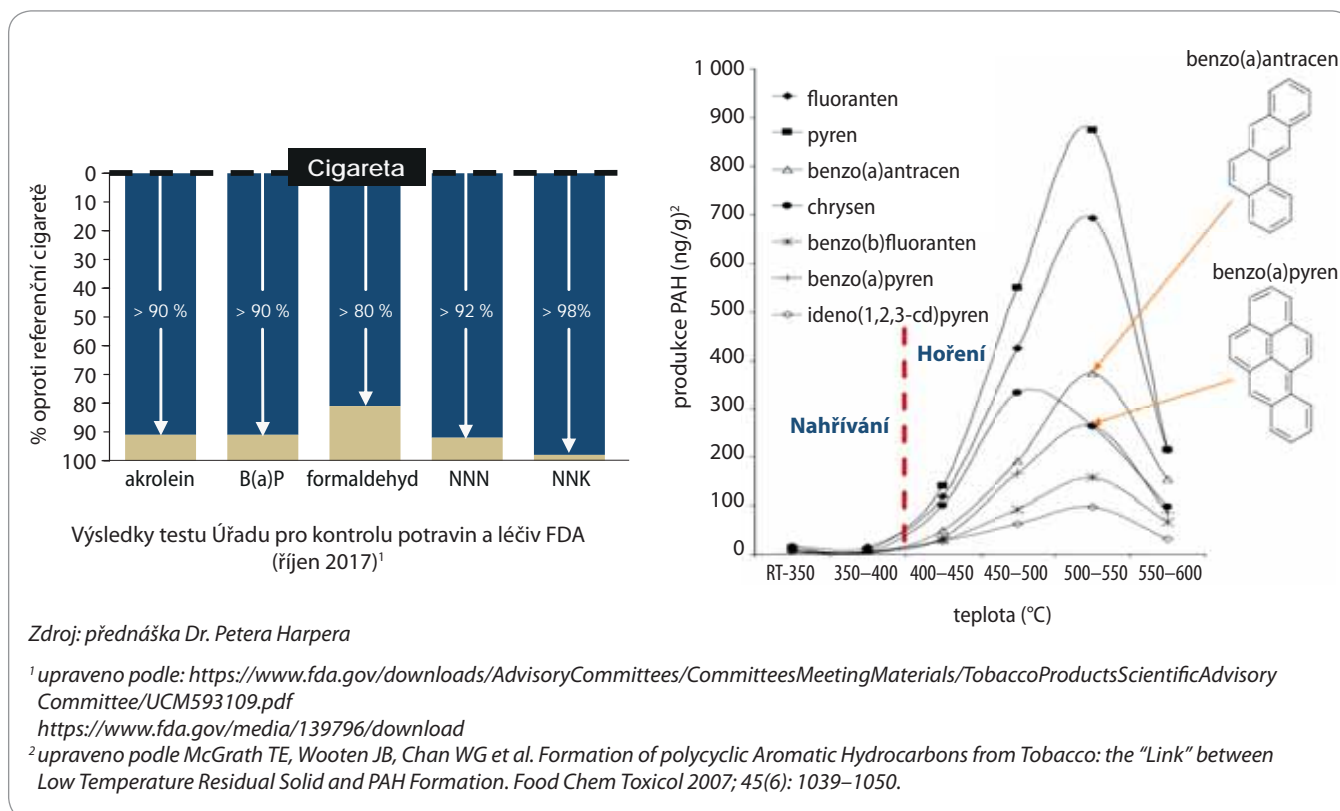
## Nikotin působí závislost, zplodiny hoření karcinomy a další nemoci

Látkou, která způsobuje závislost na kouření, je nikotin – ten ale není přímou příčinou nemocí spojených s kouřením. Podle amerického Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration – FDA) je nikotin na seznamu látek s nepříznivým působením na reprodukci a vývoj plodu, ale není karcinogenní. Proto je i substituční léčba nikotinem z dlouhodobého hlediska bezpečná (*Murray et al., Nicotine & Tobacco Research 2009*).

To, co vyvolává zhoubné nádory plic, jsou karcinogeny a další škodliviny obsažené v tabákovém kouři. Bylo v něm identifikováno více než 6 000 chemických složek a ultrajemných částic, z nichž 93 je na seznamu nebezpečných a potenciálně nebezpečných látek vydaném FDA a většinu z nich (téměř 80) představují karcinogeny nebo potenciální karcinogeny. Pro jejich tvorbu je klíčové hoření tabáku při teplotě zhruba 500 °C, kdy je jejich produkce nejvyšší.

## Tabák, ale bez kouře

Naskytá se tedy otázka, nakolik mohou bezdýmnné alternativy užívání tabáku snížit riziko, kterému se vystavují lidé závislí na nikotinu tím, že inhalují tabákový kouř. Dr. Harper se postupně věnoval poznatkům o třech alternativách – žvýka-



**Obr. 1. Produkce polycyklických aromatických uhlovodíků a dalších škodlivin – hoření vs. nahřívání tabáku.**

cím tabáku, e-cigaretách a nahříváním tabáku.

Žvýkácký tabák (snus) je dnes v EU k dispozici pouze ve Švédsku, kde byl uveden na trh před více než 50 lety. Faktem je, že dnes má Švédsko z celé EU v kategorii mužů starších 30 let nejnižší míru úmrtnosti na choroby spojené s užíváním tabáku (152/100 000, průměr v celé EU je 373/100 000) a také nejnižší počet kuřáků cigaret (v kategorii mužů starších 30 let méně než 5 %). Snus byl v roce 2019 úřadem FDA zařazen do kategorie tabákových výrobků s modifikovaným rizikem – s odůvodněním, že „jeho užívání je v porovnání s cigaretami spojeno s nižším rizikem rakoviny ústní dutiny, onemocnění srdce, rakoviny plic, cévní mozkové příhody, emfyzému a chronické bronchitidy“.

Inovací v užívání nikotinu je e-cigareta. Neobsahuje tabák, pouze z něj extrahovaný nikotin, který se nahříváním odpařuje z kapaliny (e-liquidu) – pro inhalování vzniklého aerosolu se vžilo označení „vaping“ neboli „vapování“. Dr. Harper citoval ze stanoviska úřadu pro veřejné zdraví Public Health of England, který na

základě vědeckých dat potvrdil, že v e-cigaretách vzniká o 95 % méně škodlivých a potenciálně škodlivých látek než při kouření běžné cigarety a že i pro lidi v okolí představuje aerosol z e-cigaret jen zanedbatelné riziko. „Přesto se více než polovina britských kuřáků mylně domnívá, že e-cigarety jsou stejně škodlivé jako běžné cigarety. Kdyby se v Anglii po dobu 10 let snižovala prevalence kouření cigaret o pouhé 1 % ročně, zabránilo by se tím více než 69 000 předčasných úmrtí lidí ve věku 35–74 let. Bylo by tedy tragické, kdyby kuřáci od možnosti odvykat za pomoci e-cigaret odradily neopodstatněné obavy,“ citoval ze stanoviska Public Health England Dr. Harper.

Dosud technologicky nejpokročilejší inovací jsou pak zařízení pro nahřívání tabáku. Jak z názvu vyplývá, v náplních, které se v nich užívají, je obsažen přírodní tabák, který se však nespaluje, ale nahřívá při teplotě max. 400 °C, kdy škodlivé a potenciálně škodlivé látky téměř nevznikají, ale uvolňování nikotinu zůstává zachováno. Jak připomněl Dr. Harper, v říjnu 2017 byl nahřívání tabáku podroben zkoumání v laboratoři

FDA Southeast Tobacco Laboratory a byl prokázán podstatně nižší podíl karcinogenů v aerosolu než v běžném cigaretovém kouři (obr. 1).

V červnu 2020 FDA svým rozhodnutím označil nahřívání tabáku za tabákový výrobek s modifikovaným rizikem (Modified Risk Tobacco Product – MRTP) s tím, že „tabákový výrobek s modifikovaným rizikem se sníženou mírou expozice je vhodný k podpoře ochrany veřejného zdraví a má potenciál prospět zdraví populace jako celku“.

Dalšímu nezávislému výzkumu byl nahřívání tabáku podroben v Nizozemsku. Tamní Národní institut pro veřejné zdraví a životní prostředí (RIVM) vytvořil metodu pro srovnávání rizik tabákových výrobků a potvrdil, že užívání nahřívání tabáku je spojeno s 10–25násobně nižší expozicí karcinogenům než kouření cigaret. RIVM konstatoval, že „takto snížená expozice může přinést i významné zvýšení průměrného věku uživatelů nahřívání tabáku v porovnání s kuřáky cigaret, i když nejvyšší pravděpodobnost delšího života přináší pouze úplné zanechání užívání tabáku“.



Dr. Harper informoval i o recentní analýze z Cochranovy databáze (Tattan-Birch, 2022). Cílem bylo vyhodnotit z 11 studií účinnost a bezpečnost nahřívání tabáku z hlediska ukončení kouření (ve smyslu přechodu od cigaret na nahřívání tabák) a dopad na prevalenci kouření. Dr. Harper citoval ze závěrů analýzy: „U lidí, kteří přešli na nahřívání tabák, v porovnání s těmi, kteří stále kouří běžné cigarety, došlo ke snížení expozice škodlivým látkám, která je ale vyšší než u lidí, kteří přestali kouřit úplně. Dá se předpokládat, že při přechodu z cigaret na nahřívání tabák by bylo možno snížit pravděpodobnost onemocnění chorobami, které vznikají v důsledku kouření, ale není pro to ještě dostatek dat. Pokud by však uží-

vání nahřívání tabáku snižovalo rizika a pomáhalo lidem přestat kouřit běžné cigarety, aniž by přitahovalo nové uživatele z řad nekuřáků, mohlo by být pro veřejné zdraví přínosem.“

Zemí, kde je nahřívání tabák na trhu nejdéle (od roku 2014), je Japonsko. Z analýzy, kterou vypracoval Public Health England vyplývá, že mezi lety 2015–2019 zde výrazně poklesl prodej běžných cigaret (cca o 40 miliard kusů). Dr. Harper připomněl, že ve sledovaném období byly z japonských populačních registrů vyhodnoceny i údaje o počtech hospitalizací pro chronickou obstrukční plicní nemoc a ischemickou chorobu srdeční s tím, že v roce 2017 se v zemi zastavil do té doby kontinuální nárůst

hospitalizací, které od té doby setrvale klesají.

Dr. Harper je zastáncem přístupu, že by všem kuřákům měla být v první řadě poskytnuta odborná služba poraden pro odvykání kouření. Ale těm, kteří se svou závislostí nedokážou, nemohou nebo nechtějí přestat a pro které měli lékaři dosud už jen poslední argument v podobě věty „když nepřestanete, tak umřete,“ lze pomoci snížit riziko prostřednictvím inovací v užívání tabáku – a navést je přesně k odvykání. „Jsem přesvědčený, že je načase přestat se řídit emocemi a začít uvažovat racionálně,“ uzavřel Dr. Harper.

Ing. Kateřina Michnová,  
šéfredaktorka Care Comm s.r.o.

# ZENTIVA

## VÁŠ PARTNER V ONKOLOGII A HEMATOONKOLOGII

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

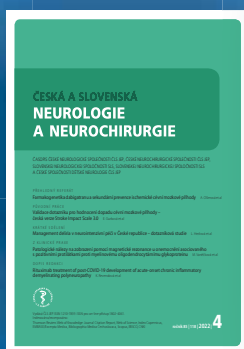
547793/10/2022

# Care Comm s.r.o.

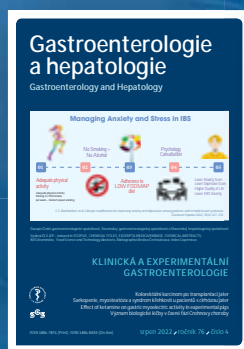
nabízí předplatné následujících odborných titulů:



**Florence**  
450 Kč/rok  
(6 čísel)



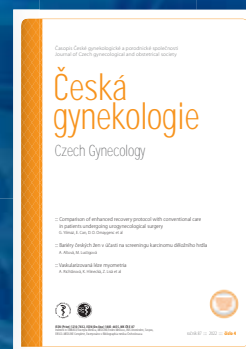
**Cesk Slov  
Neurol N**  
875 Kč/rok  
(6 čísel)



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



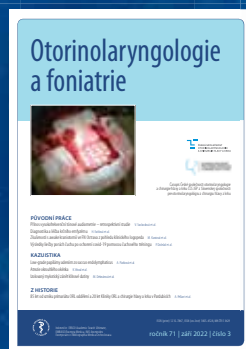
**Klin Onkol**  
540 Kč/rok  
(6 čísel)



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



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



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



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



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

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



**Care Comm**  
we care...

## prof. RNDr. PhMr. Jan Kovařík, DrSc.

Vážené kolegyně, vážení kolegové, ve věku 86 let nás 30. ledna opustil prof. RNDr. PhMr. Jan Kovařík, DrSc., dlouholetý zaměstnanec Masarykova onkologického ústavu, experimentální onkolog a imunolog, vedoucí pracovník, kolega a přítel. Prof. Kovařík pomáhal ústav po mnoho let budovat jako zástupce ředitele pro vědu a výzkum, vedoucí oddělení imunologie a biologie nádorů a iniciátor mnohého, co nás i československou onkologii posouvalo k širšímu rozhledu a mezinárodnímu rozletu. Vrcholem jeho aktivit a vlivu byla 70. až 90. léta. Byl velmi blízkým organizačním a vědeckým spolupracovníkem tehdejšího ředitele, prof. Jaroslava Švejdy (1976–1986). Přispěli společně k přerodu ústavu v rezortní Výzkumný ústav klinické a experimentální onkologie s celostátní působností a významně rozvíjeli také mezinárodní aktivity. Prof. Kovařík mnohé zahraniční kontakty inicioval i v tehdejší složitě rozděleného světa a jisté izolace vědecké práce. Měl přátele a spolupracovníky ve Vídni, Freiburgu, Londýně, Manchesteru, Philadelphii i jinde po světě, čehož dokázal velmi produktivně využít pro zprostředkování dlouhodobých zahraničních stáží řadě mladších kolegů. Čerpají z nich ostatně dodnes. Profesor Kovařík byl také mistrem v získávání tehdejších grantových příležitostí pro rozvoj výzkumné práce ústavu a byl u nás v oblasti teoretické a experimentální onkologie všeobecně respektován jako vědecká autorita. Významným impulzem pro jeho dobu

a výzkumnou orientací byla technologie hybridomů a využití monoklonálních protilátek v onkologii. Tehdy převratná novinka, nyní rutina. Poslední tři dekady minulého století byly pro směřování ústavu, vnímání a pojetí onkologie rozhodující. Profesor Kovařík měl významný podíl na uplatňování doktríny duální jednoty teoretické a praktické onkologie a provázanosti práce klinické a výzkumné. Budoval přesvědčení, že je třeba chtít a umět se ptát. Všechno to starší i nejnovější, co o nádorech víme, sice aplikujeme v klinické praxi, ta nám však klade další otázky, s jejichž řešením nám pomůže pouze výzkum a experimentální práce. Stál u zrodu časopisu *Klinická onkologie*. Společně s prim. Z. Mechlem redigoval jeho první číslo, které vyšlo v lednu 1986 a bylo věnováno prof. Z. Dienstbierovi k jeho životnímu jubileu.

Už jen nečetní pamětníci vzpomenou na mnoho podnětných diskuzí vedených na téma provázanosti a komplexity práce ústavu právě u prof. Švejdy a prof. Kovaříka. Oba byli osobnostmi, které nejen bádaly, ale vychovávaly a ovlivňovaly myšlení i přístup našich zaměstnanců. Masarykův onkologický ústav je v 88 letech své existence trvale mladým kmetem, vybaveným zkušeností, ovšem i další perspektivou, kterou mívali v onom věku bibličtí patriarchové, dožívající se pak ještě stovek let. Pokud máme tento příměr přijmout a rozvíjet, pak po první etapě praotců-zakladatelů (doc. Bakeš, prof. Werner,



**4. 4. 1936 – 30. 1. 2023**

prof. Morávek) už ústav prožil také druhé období proroků, a k nim nepochybně patřil i prof. Kovařík. Ostatně, vidíme-li dnes zase o kousek dále, pak jen proto, že stojíme na pomyslných ramenou těch před námi, kteří byli ochotni a schopni nést tíži a dbát na rozhled. Práci ústavu prof. Kovařík se zájmem sledoval a s potěšením komentoval až do posledních dnů svého života. Děkujeme mu za jeho nemalé přispění k naší úspěšné současnosti i nadějně budoucnosti. Neměl by být zapomenut. Čest jeho památce.

*prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.  
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.*



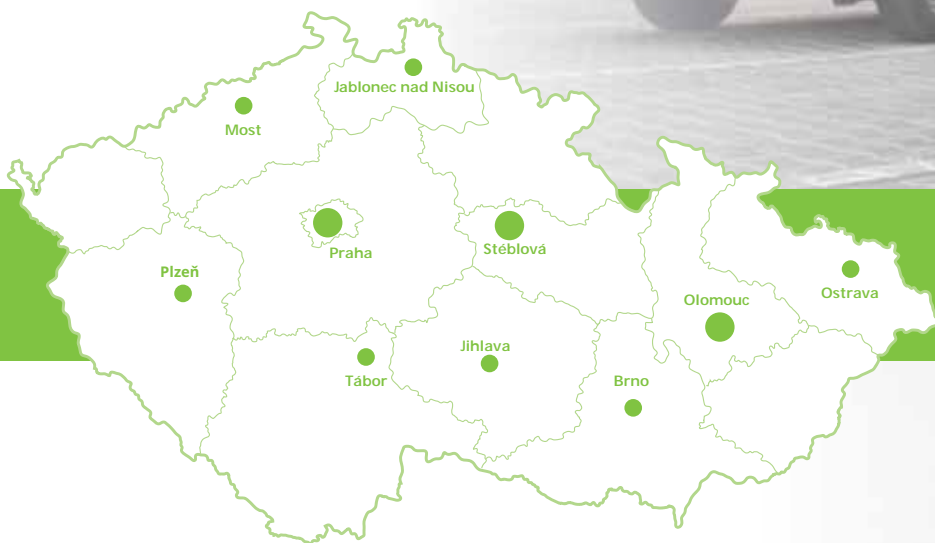
# AVENIER



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



800 11 22 33



## Jaké jsou výhody distribuce od Avenieru?

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



## DISTRIBUCE VAKCÍN DO ORDINACÍ

# CENTRA OČKOVÁNÍ A CESTOVNÍ MEDICÍNY



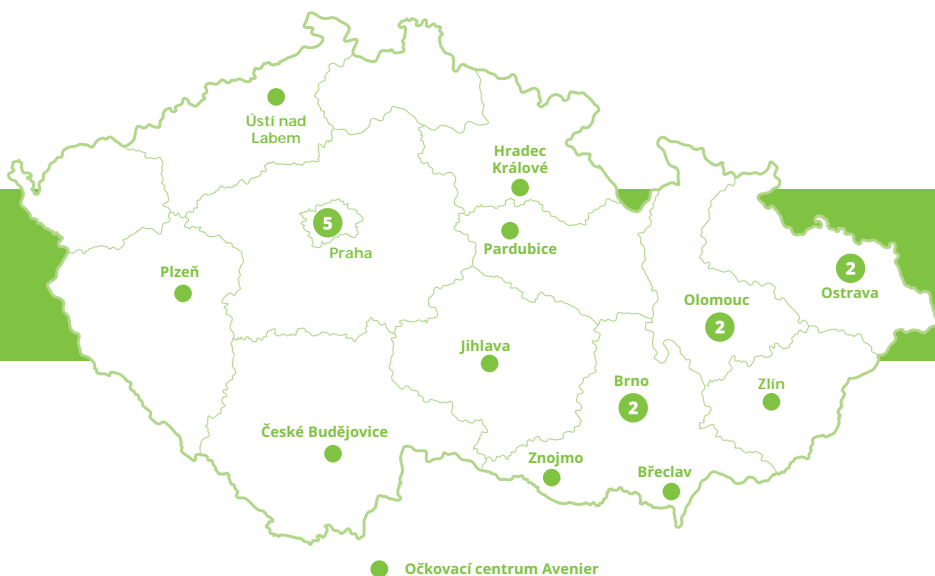
[www.ockovacentrum.cz](http://www.ockovacentrum.cz)



Najdete nás po celé ČR



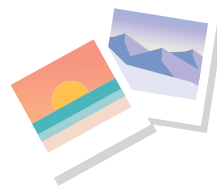
545 123 321



AVENIER

## Výhody naší služby

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



### CENTRA OČKOVÁNÍ A CESTOVNÍ MEDICÍNY AVENIER

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

# KLINICKÁ ONKOLOGIE

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

## REDAKČNÍ RADA

### Výkonná redakční rada (Brno)

#### vedoucí redaktor

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

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

#### výkonný redaktor

prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

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

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

### Širší redakční rada

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

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

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

### Čestní členové redakční rady

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

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 2023

## KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

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

On-line verze je přístupná na adrese [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz).

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

Odpovědná redaktorka: Ing. Petra Polsen, e-mail: [petra.polsen@carecomm.cz](mailto:petra.polsen@carecomm.cz)

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

Vychází 6x ročně. Předplatné na rok 2023 činí 540 Kč (22 eur).

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

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

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

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

Toto číslo vychází 15. 2. 2023

# Léčba předléčených pacientů s mCRC

## Více času na zážitky

**Lonsurf®**  
trifluridin/tipiracil



### Změňte budoucnost vašich pacientů s mCRC

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

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



TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

**SERVIER**  
moved by you

**Zkrácená informace o přípravku Lonsurf® – SLOŽENÍ\*:** Lonsurf 15 mg/6,14 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridin 15 mg a tipiracilum 6,14 mg (jako tipiracili hydrochloridum). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridin 20 mg a tipiracilum 8,19 mg (jako tipiracili hydrochloridum). **INDIKACE\*\*:** V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro dostupné terapie zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroesofageální jímky, kteří byli dříve léčeni alespoň dvěma režimy systémové terapie pro pokročilé stadium onemocnění. **\*\* DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ\*:** Dávkování: Doporučená úvodní dávka je 35 mg/m<sup>2</sup>/dávku, podávaných perorálně dvakrát denně 1. až 5. den a 8. až 12. den každého 28denního cyklu do 1 hodiny po ranním a večerním jídle. Dávka přípravku se počítá podle plochy povrchu těla a nesmí překročit 80 mg v 1 dávce. Úpravy dávky jsou možné podle individuální bezpečnosti a snášenlivosti: je povoleno snížení dávky na minimální hodnotu dávky 20 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně, zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje úvodní dávka 20 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je povoleno jedno snížení dávky na minimální dávku 15 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně. Zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. **\*\* V případě hematologické a/nebo nehematologické toxicity mají pacienti dodržovat kritéria pro přerušování dávkování, opětovné zahájení léčby a snížení dávky viz Souhrn údajů o přípravku. **\*\* KONTRAINDIKACE\*:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ\*:** Últem kostní dřeně: Před zahájením terapie, a dále v intervalech potřebných k monitorování toxicity je nutno provádět vyšetření kompletního krevního obrazu, minimálně však před každým léčebným cyklem. Léčba nesmí být zahájena, je-li absolutní počet neutrofilů < 1,5 × 10<sup>9</sup>/l, počet trombocytů < 75 × 10<sup>9</sup>/l, nebo pokud má pacient nevyřešenou klinicky významnou nehematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby. Stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření. **Gastrointestinální toxicita:** antiemetika, léky proti průjmům a další opatření mají být nasazena, je-li to klinicky indikováno, úpravy dávkování (odložení a/nebo snížení) se mají aplikovat tak, jak je třeba. **Porucha funkce ledvin:** Přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin (s clearancem kreatininu [CrCl] < 15 ml/min nebo vyžadujících dialýzu). **\*\* Pacienti s poruchou funkce ledvin mají být pečlivě monitorováni v průběhu léčby přípravkem Lonsurf\*\*; pacienti se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin mají být častěji monitorováni kvůli hematologické toxicitě. **Porucha funkce jater:** přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s výchozí středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. **Proteinurie:** doporučuje se sledovat proteinurii za pomoci diagnostického proužku pro analýzu moči před zahájením a během léčby. **Pomocné látky:** laktosa. **INTERAKCE\*\*:** Opatrně je zapotřebí při používání léčivých přípravků, které jsou substráty pro nukleosidové transportéry CNT1, ENT1 a ENT2, inhibitory OCT2 a MATE1, a substráty lidské thymidin-kinázy (zidovudin). **FERTILITA\*, TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ\*:** Nedoporučuje se. **ANTIKONCEPCE\*\*:** Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE\*:** může být pozorována únava, závratě nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY\*\*:** *Velmi časté:* Neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava. *Časté:* Infekce dolních cest dýchacích, febrilní neutropenie, lymfopenie, hypalbuminemie, dyspezie, periferní neuropatie, dušnost, bolest břicha, zácpa, stomatitida, orální poruchy, hyperbilirubinemie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, vyrážka, alopecie, pruritus, suchá kůže, proteinurie, pyrexie, edém, zánět sliznic, malátnost, zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti. *Méně časté:* Septický šok, střevní infekce, plicní infekce, infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, gingivitida, herpes zoster, tinea pedis, kandidózní infekce, bakteriální infekce, infekce, neutropenická seps<sup>e</sup>, infekce horních cest dýchacích, konjunktivitida, nádorová bolest, pancytopenie, granulocytopenie, monocytopenie, erytopenie, leukocytóza, monocytóza, dehydratace, hyperglykemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatémie, hyponatremie, hypokalcemie, dna, úzkost, insomnie, neurotoxicita, dysstezie, hyperstezie, symkopa, parestezie, pocit pálení, letargie, závrat, bolest hlavy, snížení zrakové ostrosti, rozostřené vidění, diplopie, katarakta, suché oči, vertigo, ušní dyskomfort, angina pectoris, arytmie, palpitace, embolie, hypertenze, hypotenze, zrudnutí, plicní embolie, pleurální výpotek, rinorea, dystonie, orofaryngeální bolest, epistaxe, kašel, hemoragická enterokolitida, gastrointestinální krvácení, akutní pankreatitida, ascites, ileus, subileus, kolitida, gastritida, refluxní gastritida, ezofagitida, porucha vyprázdnování žaludku, abdominální distenze, anální zánět, ulcerace v ústech, dyspepsie, gastroesofageální refluxní nemoc, proktalgie, bukalní polyp, krvácení dásní, glossitida, periodontální nemoc, onemocnění zubu, říhání, flatulence, zápach z úst, hepatotoxicita, biliární dilatace, olupování kůže, kopřivka, fotosenzitivní reakce, erytém, akné, hyperhidróza, puchýře, porucha nehtů, otok kloubů, artralgie, bolest kostí, myalgie, svalová a kosterní bolest, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, renální selhání, neinfekční cystitida, porucha mikce, hematurie, leukocyturie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změny tělesné teploty, xeróza, diskomfort **\*\***, zvýšená hladina kreatininu v krvi, elektrokardiogram: prodloužený interval QT, zvýšení INR, prodloužený APTT, zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, pokles celkové hladiny proteinů, vzestup C-reaktivního proteinu, pokles hematokritu. **Post-marketingové zkušenosti:** hlášené případy intersticiálního plicního onemocnění. **PŘEDÁVKOVÁNÍ\* VLASTNOSTI\*:** Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidů založený na thymidinu a tipiracil-hydrochlorid je inhibitor thymidin-fosforylázy (TPázy). Po zachycení nádorovými buňkami je trifluridin fosforylován thymidin-kinázou, dále metabolizován v buňkách na substrát kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a přímo inkorporován do DNA, čímž narušuje funkci DNA a brání proliferaci buněk. Po perorálním podání je však trifluridin rychle rozkládán TPázou a ihned metabolizován efektem prvního průchodu, proto je do složení přidán inhibitor TPázy, tipiracil-hydrochlorid. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ\*:** Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALENÍ\*:** Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 12/2020. Registrační číslo: EU/1/16/1096/001-006. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie, www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci kolorektální karcinomu, není hrazen v indikaci karcinomu žaludku, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. Přípravek k dispozici v lékárnách. Další informace lze získat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz **\*** pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku **\*\*** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Lonsurf****

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

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



PHESGO®   
PERTUZUMAB-TRASTUZUMAB

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

▼ **Zkrácená informace o přípravku** • Phesgo 1200mg/ 600 mg injekční roztok. Registrační číslo: EU/1/20/1497/001. Phesgo 600 mg/600 mg injekční roztok. Registrační číslo: EU/1/20/1497/002. **Účinná látka:** pertuzumabum a trastuzumabum. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, Německo. **Indikace:** Časný karcinom prsu: Přípravek Phesgo je indikován k použití v kombinaci s chemoterapií: k neoadjuvantní léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním, lokálně pokročilým, inflamatorním nebo časným karcinomem prsu s vysokým rizikem recidivy; k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním časným karcinomem prsu s vysokým rizikem recidivy. **Metastazující karcinom prsu:** Přípravek Phesgo je indikován k použití v kombinaci s docetaxelem u dospělých pacientů s HER2-pozitivním metastazujícím nebo lokálně rekurentním neresekovatelným karcinomem prsu, kteří dosud nebyli léčeni anti-HER2 léky nebo chemoterapií pro metastazující onemocnění. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podávaného přípravku a číslo šarže. **Pacienti léčení v současnosti intravenózním pertuzumabem a trastuzumabem** mohou být převedeni na přípravek PHESGO (a naopak). Při použití léčivých přípravků blokujících aktivitu HER2, včetně pertuzumabu a trastuzumabu, byl hlášen pokles ejekční frakce levé srdeční komory (LVEF). Pacienti po předchozí léčbě antracykliny nebo po předchozí radioterapii hrudníku mohou mít zvýšené riziko poklesu LVEF. Přípravek Phesgo nebyl studován u pacientů s hodnotou LVEF <55 % (časný karcinom prsu) nebo <50% (metastazující karcinom prsu) před léčbou, s anamnézou městnavého srdečního selhání; s porychami, které mohou negativně ovlivnit činnost levé srdeční komory, jako jsou nekompenzovaná hypertenze, nedávny infarkt myokardu, těžká srdeční arytmie vyžadující léčbu nebo předchozí kumulativní expozice antracyklinům odpovídající >360 mg/m<sup>2</sup> doxorubicinu nebo jeho ekvivalentu; dále nebyl studován u pacientů s poklesem ejekční frakce levé srdeční komory na <50 % během předchozí adjuvantní léčby trastuzumabem. LVEF má být kontrolována před zahájením léčby přípravkem Phesgo a v pravidelných intervalech během léčby. Při poklesu LVEF má být postupováno dle doporučení v Souhrnu údajů o přípravku. Podání přípravku Phesgo bylo spojeno s reakcemi souvisejícími s injekcí definovanými jako jakákoli systémová reakce s příznaky, mezi které patří horečka, třesavka, zimnice a bolest hlavy. Při léčbě pertuzumabem v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií byly zjištěny i těžké hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe a fatálních příhod. Je třeba mít k okamžitě dispoziční přípravky k léčbě takových reakcí a vybavení pro akutní péči. Pacienti léčení přípravkem Phesgo v kombinaci s taxanem mají zvýšené riziko febrilní neutropenie. Přípravek Phesgo může vyvolat těžký průjem. Při užívání trastuzumabu po uvedení na trh byly hlášeny těžké plicní příhody, dále byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění. **Klinicky významné interakce:** Nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí. V předchozích studiích s intravenózním podáním obou účinných látek nebyly zjištěny žádné známky jakékoli farmakokinetické interakce mezi pertuzumabem a trastuzumabem, docetaxelem nebo dalšími cytostatiky. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími (> 30 %) nežádoucími účinky hlášenými u pacientů léčených přípravkem Phesgo nebo intravenózním pertuzumabem v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií byly alopecie, průjem, nauzea, anémie, astenie a bolest kloubů; dále nejčastějšími závažnými nežádoucími příhodami (> 1 %) byly febrilní neutropenie, srdeční selhání, pyrexie, neutropenie, neutropenická sepsa, pokles počtu neutrofilů a pneumonie. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek Phesgo se podává pouze subkutánní injekcí. Místo vpichu je třeba volit střídavě pouze na levém a na pravém stehnu. Doporučená nasycovací dávka je 1 200 mg pertuzumabu/600 mg trastuzumabu aplikovaná po dobu 8 min s následným sledováním po dobu 30 min následovaná udržovací dávkou (každé 3 týdny) 600 mg pertuzumabu/600 mg trastuzumabu aplikovaná po dobu 5 minut a s následným sledováním po dobu 15 minut. Při podávání pacientům léčeným taxanem má být přípravek Phesgo podán před taxanem. Při podávání pacientům léčeným režimem s antracykliny má být přípravek Phesgo podán až po dokončení celého režimu s antracyklinem. **Metastazující karcinom prsu:** Přípravek Phesgo má být podáván v kombinaci s docetaxelem. **Léčba přípravkem Phesgo může pokračovat do progresu nemoci nebo do nepříjatelé toxicity i po ukončení léčby docetaxelem.** **Časný karcinom prsu:** Při neoadjuvantní léčbě má být přípravek Phesgo podáván ve třech až šesti cyklech v kombinaci s chemoterapií; při adjuvantní léčbě má být přípravek Phesgo podáván po dobu celkem jednoho roku (až 18 cyklů nebo do recidivy onemocnění nebo nepříjatelé toxicity podle toho, co nastane dříve) jako součást kompletního režimu léčby časného karcinomu prsu bez ohledu na termín operace. Součástí léčby má být standardní chemoterapie obsahující antracykliny a/nebo taxany. **Léčba přípravkem Phesgo má být zahájena v den 1. prvního cyklu s taxanem a v podávání se má pokračovat i v případě ukončení chemoterapie.** Při převedení z intravenózní aplikace pertuzumabu a trastuzumabu na přípravek Phesgo je třeba postupovat dle doporučení v Souhrnu údajů o přípravku. **Dostupná balení přípravku:** Phesgo 1 200 mg/600 mg – jedna injekční lahvička obsahující pertuzumabum 1 200 mg a trastuzumabum 600 mg v 15 ml roztoku. Phesgo 600 mg/600 mg injekční roztok – jedna injekční lahvička obsahuje pertuzumabum 600 mg a trastuzumabum 600 mg v 10 ml roztoku. **Podmínky uchovávání:** Přípravek je nutné uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C), chránit před mrazem a světlem. Léčivý přípravek natažený z injekční lahvičky do injekční stříkačky je fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 28 dní při teplotě od 2 °C do 8 °C v temnu a po dobu 24 hodin při okolní teplotě (maximálně 30 °C) v rozptýleném denním světle. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek Phesgo použit okamžitě, protože neobsahuje žádnou antimikrobiální konzervační látku. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě od 2 °C do 8 °C, pokud příprava injekční stříkačky a natažení přípravku do injekční stříkačky neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. **Datum poslední revize textu:** 13.1.2022. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek má k 1. 3. 2022 stanovenou úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikacích HER2-pozitivního metastazujícího karcinomu prsu a adjuvantní léčby HER2-pozitivního časného karcinomu prsu.** Další informace naleznete na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz). **Varování pro těhotné a potenciálně těhotné ženy:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Phesgo a 7 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Používání přípravku Phesgo se nedoporučuje během těhotenství, pokud možný přínos pro matku nepřevyšuje možné riziko pro plod. Pacientky, které otěhotní, je třeba poučit o možnosti poškození plodu. V případě léčby těhotné pacientky přípravkem Phesgo nebo otěhotnění pacientky během léčby přípravkem Phesgo nebo do 7 měsíců od poslední dávky přípravku Phesgo je žádoucí, aby pacientku pečlivě sledoval multidisciplinární tým. Jestliže byl přípravek Phesgo užíván během těhotenství nebo pacientka během léčby nebo 7 měsíců od poslední dávky otěhotněla, je nutné bezprostředně ohlásit expozici na Roche linku +420 602 298 181. Budou požadovány další informace v souvislosti s expozicí přípravku Phesgo během těhotenství a dále v prvním roce života kojenče. To umožní společnosti Roche lépe porozumět bezpečnostnímu profilu přípravku Phesgo a poskytovat náležitě informace zdravotním orgánům, poskytovatelům zdravotnické péče a pacientům. **Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Phesgo nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.**

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

