

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Biomarkery jako prognostické a prediktivní faktory u pacientů s hepatocelulárním karcinomem podstupujících radiologické onkologické intervence

Vybrané epidemiologické ukazovatele zhubných nádorů hlavy a krku na Slovensku v porovnání so zahraničím

Adenomatóza jater imituje metastatické postižení jater při FDG-PET/CT





KEYTRUDA®
(pembrolizumab) for Injection 100 mg

KEYTRUDA® - IMUNOTERAPIE PRO VAŠE PACIENTKY S TRIPLE- NEGATIVNÍM KARCINOMEM PRSU. 1

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název přípravku: KEYTRUDA® 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje pembrolizumabum 100 mg. *Pomocné látky:* Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát hydrochloridu-histidinu, voda pro injekci. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je indikován k léčbě: 1. v monoterapii dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem; 2. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIB, IIC nebo III, kteří podstoupili kompletní resekci; 3. v monoterapii v první linii metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1, se skóre nádorového podílu (TPS) $\geq 50\%$ bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 4. v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou v první linii u metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory nevykazují pozitivní mutace EGFR nebo ALK; 5. v kombinaci s karboplatinou a (nab)paklitaxelem v první linii u metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých; 6. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 1\%$, a kteří již byli léčeni nejméně jedním chemoterapeutickým režimem. Pacienti s pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK musí být také předtím, než dostanou přípravek KEYTRUDA, léčeni cílenou terapií; 7. v monoterapii u dospělých a pediatrických pacientů od 3 let s relabujícím nebo refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem, u nichž selhala autologní transplantace kmenových buněk (ASCT), nebo byli léčeni alespoň dvěma předchozími terapiemi, přičemž ASCT není možností léčby; 8. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu; 9. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, u kterých není chemoterapie obsahující cisplatinu vhodná a u kterých nádory vykazují expresi PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS) ≥ 10 ; 10. v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluoruracilem (5-FU) v první linii u metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 11. v monoterapii u recidivujícího nebo metastazujícího HNSCC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 50\%$, a kteří podstoupili nebo podstoupili chemoterapii obsahující platinu; 12. u dospělých v kombinaci s axitinibem v první linii u pokročilého renálního karcinomu (RCC); 13. v kombinaci s lenvatinibem v první linii u pokročilého RCC u dospělých; 14. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s RCC se zvýšeným rizikem rekurence po nefrektomii, nebo po nefrektomii a resekci metastatických lézí; 15. Nádory MSI-H/dMMR. *Kolorektální karcinom (CRC), v monoterapii pro dospělé s MSI-H nebo dMMR CRC:* - v první linii metastazujícího CRC, - po předchozí kombinované léčbě založené na fluoropyrimidinu u neresekovatelného nebo metastazujícího CRC; *Nádory kromě CRC, v monoterapii k léčbě následujících MSI-H nebo dMMR nádorů u dospělých s:* - pokročilým nebo recidivujícím endometriálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění při nebo po předchozí léčbě založené na platině v jakémkoli režimu léčby a kteří nejsou kandidáty pro kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii, - neresekovatelnými nebo metastazujícími nádory žaludku, tenkého střeva nebo žlučových cest, u kterých došlo k progresi onemocnění během nebo po alespoň jedné předchozí léčbě; 16. v kombinaci s chemoterapií na bázi platinu a fluoropyrimidinu v první linii k léčbě pacientů s lokálně pokročilým neresekovatelným nebo metastazujícím karcinomem jícnu nebo HER-2 negativním adenokarcinomem gastroezofageální jizevy u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 10 ; 17. v kombinaci s chemoterapií v neoadjuvantní léčbě a následně po chirurgické léčbě v monoterapii v adjuvantní léčbě u dospělých s lokálně pokročilým nebo časným stadiem triple-negativního karcinomu prsu (TNBC) s vysokým rizikem recidivy; 18. v kombinaci s chemoterapií u lokálně rekurentního neresekovatelného nebo metastazujícího TNBC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 10 a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění; 19. v kombinaci s lenvatinibem u pokročilého nebo rekurentního endometriálního karcinomu u dospělých, u nichž došlo k progresi onemocnění během předchozí léčby terapií obsahující platinu v jakémkoli režimu nebo po ní a kteří nejsou kandidáty na chirurgický zákrok nebo ozařování; 20. v kombinaci s chemoterapií s nebo bez bevacizumabu u perzistentního, recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 . **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA u dospělých je 200 mg každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů. Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA v monoterapii u pediatrických pacientů ve věku od 3 let výše s cHL nebo pacientů od 12 let výše s melanomem je 2 mg/kg tělesné hmotnosti (bw - *bodyweight*) (až do maximální dávky 200 mg) každé 3 týdny. Dávka se podává intravenózní infuzí po dobu 30 minut. Při podávání přípravku KEYTRUDA v rámci kombinace s chemoterapií je nutno přípravek KEYTRUDA podávat první. Pacienty je nutno přípravkem KEYTRUDA léčit do progresu nemoci nebo do vzniku nepřijatelné toxicity (a až po maximální dobu trvání léčby, pokud je to pro indikaci specifikováno). Bly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienty s počátečními známkami progresu nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progres nepotvrdí. Další podrobné informace ohledně dávkování a trvání léčby v jednotlivých indikacích udává Souhrn údajů o přípravku (SPC). Dávkování přípravků v kombinaci s pembrolizumabem viz SPC pro souběžně použitá léčiva. **Zvláštní upozornění:** Vyhodnocení stavu PD-L1: Při hodnocení stavu tumoru s ohledem na PD-L1 je důležité zvolit dobře validovanou a robustní metodiku. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. **Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky:** U pacientů, kterým byl podáván pembrolizumab, se vyskytly nežádoucí účinky související s imunitou, včetně závažných a fatálních, většina z nich byla reverzibilní a zvládla se přerušením podávání pembrolizumabu, podáním kortikosteroidů a/nebo podpůrnou léčbou. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů, např. pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida, endokrinopatie, kožní nežádoucí účinky, další nežádoucí účinky podrobně uvedeny v SPC. Pembrolizumab musí být trvale vysazen při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 3, který se opakuje, nebo při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 4, kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty hormonální substitucí. Pembrolizumab může být znovu nasazen po 12 týdnech po poslední dávce přípravku KEYTRUDA, pokud se nežádoucí účinek zlepšil na stupeň ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. Léčba pembrolizumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce, je nutno zvážit benefit/risk. U pacientů s cHL, postupujícími alogenní transplantací kostní dřeně, byly pozorovány případy GVHD a VOD. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Pembrolizumab se odstraňuje z oběhu katabolizací, žádné metabolické lékové interakce se nepředpokládají. Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté ($\geq 1/10$):** infekce močových cest, anémie, neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, hypotyreoza, snížení chuti k jídlu, hypokalémie, insomnie, bolest hlavy, závrať, periferní neuropatie, dysgeuzie, hypertenze, dyspnoe, kašel, dysfonie, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, pruritus, alopecie, muskuloskeletální bolest, myozitida, artralgie, bolest v končetině, únava, astenie, edém, pyrexie, zvýšení ALT, AST, lipázy a kreatininu v krvi; **Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$):** pneumonie, lymfopenie, febrilní neutropenie, reakce spojená s infúzí, hypotyreoza, tyreoiditida, adrenální insuficience, hypokalémie, hypokalciemie, hyponatremie, letargie, suché oko, srdeční arytmie (včetně fibrilace síní), pneumonitida, kolitida, suchá ústa, hepatitida, těžké kožní reakce, suchá kůže, erytém, vitiligo, ekzém, akneiformní dermatitida, myozitida, artritida, nefritida, akutní poškození ledvin, onemocnění podobné chřipce, zimnice, hyperkalcemie, zvýšení ALP, bilirubinu v krvi. Udána vždy nejvyšší frekvence výskytu. Přípravek KEYTRUDA, v monoterapii nebo v kombinované terapii, je nutno trvale vysadit při nežádoucích účincích stupně 4 nebo recidivujících imunitních nežádoucích účincích stupně 3, pokud není v tabulce 1 SPC uvedeno jinak. Podrobnější informace o výskytu a úpravách dávky při léčbě v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií, axitinibem či lenvatinibem viz SPC přípravků. Při hematologické toxicitě stupně 4, pouze u pacientů s cHL, se přípravek KEYTRUDA musí vysadit do zlepšení nežádoucích účinků na stupeň 0 až 1. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Doba použitelnosti:** 2 roky. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek, jakmile se nařadí, použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, chemická a fyzikální stabilita přípravku po otevření před použitím byla prokázána na dobu 96 hodin při 2 až 8 °C. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 až 8 °C). **Balení:** Jedna injekční lahvička 10ml se 4 ml koncentrátu obsahuje 100 mg pembrolizumabu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. Kontaktní e-mail: dproc_czechslovak@merck.com. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/002. **Datum poslední revize textu:** 14. 10. 2022. RCN 000023442-CZ. Způsob výdeje: Vázán na lékařský předpis. Způsob úhrady: Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (indikace 1,2,3,4,5,8,10,* od 1.9.2022 indikace 15, pouze MSI-H/dMMR metastazující CRC v 1.linii - viz www.sukl.cz).

Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.

*Všimněte si, prosím, změny v Souhrnu údajů o přípravku.

Reference: 1. SPC LP Keytruda na www.sukl.cz, datum revize textu 14.10.2022.



Copyright © 2023 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA a přidružené společnosti. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika, IČ: 028462564
Tel: +420 277 050 000, e-mail: dproc_czechslovak@merck.com, www.MSD.cz
CZ-0BR-00019 (1.0), březen 2023

Editorial

V éře precizní medicíny se hlavní úsilí zaměřuje na identifikaci molekulárních markerů k predikci léčebné odpovědi a současně jsou hledány targetovatelné cíle pro onkologickou léčbu. Nicméně i v této době je třeba věnovat se problematice vzniku nádorového onemocnění a jeho prevence a v neposlední řadě také jeho časně diagnostice.

Časná diagnostika může identifikovat onemocnění v lokalizovaném stadiu, kdy je stále řešitelné a je vysoká pravděpodobnost vyléčení nebo dlouhodobého přežití. Tato strategie je zvláště důležitá v případě onemocnění se špatnou prognózou, tzv. **poor prognosis cancers**.

Spolupráce členských států Evropské unie (EU) v této oblasti vznikla v době francouzského předsednictví Rady EU. Francouzský národní onkologický institut (Institut National du Cancer) při této příležitosti uspořádal v únoru 2022 expertní konferenci European Cancer Meeting, kde byly stanoveny hlavní milníky a priority týkající se nádorových onemocnění se špatnou prognózou. Při této příležitosti byla ustanovena pracovní sku-

pina, jejímiž členy se stali i zástupci Masarykova onkologického ústavu v Brně, doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D. a MUDr. Radka Obermannová, Ph.D., kteří se problematikou nádorů se špatnou prognózou dlouhodobě zabývají.

Na prvním setkání pracovní skupiny pro „poor prognosis cancers“ v Paříži byla zejména vymezena oblast nádorů, které naplňují definici špatné prognózy. Jedná se o nádory, jejichž pacienti mají v době stanovení diagnózy pravděpodobnost pětiletého přežití méně než 33 %. Tato onemocnění mohou tvořit až 30 % nádorů u mužů a 20 % nádorů u žen. Patří mezi ně zejména nádory slinivky břišní, žaludku a jícnu, jater a žlučových cest, mozku a plic. Kromě toho byly stanoveny hlavní směry, kterými se skupina bude zabývat: translační a klinický výzkum a sdílení dat z reálné klinické praxe ve prospěch lepšího porozumění těmto onemocněním a odstraňování bariér, jež mohou vést k pozdnímu zachytu těchto nádorů.

Druhé setkání pracovní skupiny se uskutečnilo během kongresu společnosti European Society for Medical On-

cology v Paříži, na kterém byly vytyčeny první cíle pracovní skupiny, a to vypracovat společný přehled literatury a identifikovat nejproblematictější etapy v průběhu diagnostiky a léčby těchto onemocnění, tj. popsat cesty pacienta (tzv. patient pathways) s největším rizikem zpoždění v diagnostice a léčbě a pokusit se najít optimální model, který by mohl fungovat napříč zdravotnickými systémy jednotlivých členských zemí EU.

Za tímto účelem nyní probíhá sběr dat popisujících časové úseky diagnostiky a léčby v centrech, která tyto informace shromažďují, např. Karolinska Comprehensive Cancer Center ve Stockholmu a Masarykův onkologický ústav. Získaná data budou vzájemně porovnávána a současně podrobena analýze s cílem navrhnout možnosti pro optimální cestu pacientů.

Osobně věřím, že tato mezinárodní iniciativa přispěje k nalezení řešení, která pomohou zlepšit vyhlídky pacientů s nádory se špatnou prognózou.

*doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D.
Masarykův onkologický ústav, Brno*

Obsah | Contents

Editorial	91
PŘEHLEDY REVIEWS	
Obrazem řízená adaptivní brachyterapie karcinomu děložního hrdla – praktická doporučení Image guided adaptive brachytherapy of cervical cancer – practical recommendations Vojtíšek R.	96
Biomarkery jako prognostické a prediktivní faktory u pacientů s hepatocelulárním karcinomem podstupujících radiologické onkologické intervence Biomarkers as prognostic and predictive factors in patients with hepatocellular carcinoma undergoing radiological oncological interventions Zavadil J., Rohan T., Juráček J., Kiss I., Ostřížková L., Válek V., Slabý O., Andrašina T.	104
PŮVODNÍ PRÁCE ORIGINAL ARTICLES	
Results of the study of mucosal immunity indices in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx during radiotherapy or chemoradiotherapy therapy and immunotherapy with α/β-defensins Výsledky studie ukazatelů slizniční imunity u pacientů s karcinomem ústní dutiny a orofaryngu během radioterapie nebo chemoradioterapie a imunoterapie α/β -defenziny Hirna H. A., Maltsev D. V., Rozhko M. M., Kostyshyn I. D.	112
Oncolytic Newcastle disease virus effects on immune response – a new issue in cancer treatment Účinky onkolytického viru Newcastleeské choroby na imunitní odpověď – nová problematika v léčbě nádorových onemocnění Kooti W., Esmaeili Gouvarchin Ghaleh H., Farzanehpour M., Dorostkar R., Jalali Kondori B., Bolandian M.	124
Pilotná analýza mutací génov asociovaných s Lynchovým syndrómom u slovenských pacientov s rakovinou prsníka Pilot study of gene mutations associated with Lynch syndrome in Slovak patients with breast cancer Krasničanová L., Saade R., Priščáková P., Gbelcová H., Kafavská K., Karaba M., Benca J., Mego M., Repiská V.	130
Vybrané epidemiologické ukazovatele zhubných nádorov hlavy a krku na Slovensku v porovnaní so zahraničím Selected trends in head and neck cancer epidemiology in Slovakia – an international comparison Ondrušová M., Suchanský M., Ondruš D., Marková S.	135

KIMMTRAK[▼]

(tebentafusp)

100 µg/0,5 ml koncentrát pro infuzní roztok

Prodlužuje přežití pacientů s metastatickým uveálním melanomem^{1,2}

KIMMTRAK[®] (tebentafusp) je indikován jako monoterapie pro léčbu dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým uveálním melanomem s pozitivním lidským leukocytárním antigenem (HLA)-A*02:01²

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.

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.

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

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

MEDISON

IMMUNOCORE

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

Adenomatóza jater imituje metastatické postižení jater při FDG-PET/CT 143

Liver adenomatosis mimics metastatic liver involvement on FDG-PET/CT

Bělohávek O., Jarůšková M., Šmakal M.

Osteóm čuchového labyrintu u detského pacienta – kazuistika 146

Osteoma of the ethmoid sinus in a pediatric patient – a case report

Očkajová S, Bugová G., Hajtman A.

Ixazomib – lenalidomid – dexametazon u silně předléčených pacientů s mnohočetným myelomem – soubor kazuistik 150

Ixazomib – lenalidomide – dexamethason in heavily pretreated multiple myeloma patients – case reports

Štork M.

AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU | REPORTS FROM THE LITERATURE 155

RŮZNÉ | VARIOUS

Životní jubileum prof. MUDr. Jitky Abrahámové, DrSc. 158

B. Konopásek

Prof. Zdeněk Adam sedmdesátiletý 160

L. Pour, J. Vorlíček

Spomienka na MUDr. Evu Sirackú, DrSc. 162

D. Ondruš

Obrazem řízená adaptivní brachyterapie karcinomu děložního hrdla – praktická doporučení

Image guided adaptive brachytherapy of cervical cancer – practical recommendations

Vojtíšek R.

Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

Souhrn

Východiska: Brachyterapie (BRT) je nedílnou součástí radikální radioterapie (RT) nebo radiochemoterapie (RCHT) u pacientek, které nejsou vhodnými kandidátkami k operačnímu řešení. Jedná se většinou o pacientky s lokálně pokročilými karcinomy děložního hrdla. Cílem celého snažení při plánování BRT bylo, stále je a jistě nadále bude co možná nejlépe definovat anatomické hranice nádoru a vztah nádoru k rizikovým orgánům (organs at risk – OAR), a to za použití dostupných moderních zobrazovacích metod. Obrazem řízená adaptivní brachyterapie (image guided adaptive brachytherapy – IGABT) je v současné době nejmodernějším způsobem aplikace uterovaginální BRT. Adaptivní plánování umožňuje navyšování dávky z BRT do nově definovaných cílových objemů, a to podle míry rizika recurence, které je dáno zejména mírou nádorové nálože. Tato dávková adaptace podle odpovědi na zevní RCHT je zásadní změnou praxe ve srovnání s konvenčním plánováním BRT založeným na dávkové preskripci do bodu A. Hlavní předností konceptu IGABT je, že dovoluje hodnocení individuální dávkové distribuce v cílových objemech a OAR, což následně vede ke zlepšenému dávkovému pokrytí cílových objemů za současného poklesu objemu, který je ozářen předepsanou dávkou ve srovnání s konvenčním 2D plánováním. **Cíl:** V tomto přehledovém článku předkládám ucelený aktuální pohled na tuto problematiku, zejména ve smyslu praktických doporučení týkajících se definování cílových objemů, použití různých druhů uterovaginálních aplikátorů, intraoperačních komplikací a možných projevů pozdní gastrointestinální, genitourinární a vaginální toxicity.

Klíčová slova

karcinom děložního hrdla – radioterapie – brachyterapie – adaptivní brachyterapie – uterovaginální brachyterapie

Summary

Background: Brachytherapy (BT) is an integral part of radical radiotherapy (RT) or radiochemotherapy (RCT) in patients who are not suitable candidates for surgery. These are usually patients with locally advanced cervical cancer. The goal of all BT planning efforts has been, still is, and certainly will continue to be, to define the anatomical boundaries of the tumor and the relationship of the tumor to organs at risk (OARs) as best as possible, using available modern imaging techniques. Image guided adaptive brachytherapy (IGABT) is currently the most advanced method of uterovaginal BT. Adaptive planning allows dose escalation from BT to newly defined target volumes, according to the risk of recurrence, which is mainly determined by the level of tumor burden. This dose adaptation based on the response to external RCT is a major change in practice compared to conventional BT planning based on dose prescription to point A. The main advantage of the IGABT concept is that it allows the assessment of individual dose distributions in target volumes and OARs, which in turn leads to improved dose coverage of target volumes while decreasing the volume irradiated by the prescribed dose compared to conventional 2D planning. **Purpose:** In this review article, I provide a comprehensive up-to-date perspective on this issue, particularly in terms of practical recommendations regarding the definition of target volumes, the use of different types of uterovaginal applicators, intraoperative complications, and potential manifestations of late gastrointestinal, genitourinary, and vaginal toxicity.

Key words

uterine cervical cancer – radiotherapy – brachytherapy – adaptive brachytherapy – uterovaginal brachytherapy

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.



MUDr. Radovan Vojtíšek, Ph.D.

Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

FN Plzeň

alej Svobody 80

304 60 Plzeň

e-mail: vojtisekr@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 26. 3. 2022

Přijato/Accepted: 18. 5. 2022

doi: 10.48095/ccko202396

Úvod

Karcinom děložního hrdla je celosvětově čtvrtým nejčastějším nádorovým onemocněním u žen a sedmým nejčastějším nádorovým onemocněním celkově. V roce 2020 činil odhad vzniku nových případů a úmrtí 604 000, resp. 342 000 [1], přičemž 85 % případů se vyskytuje v rozvojových zemích, ve kterých neexistují efektivní screeningové programy a přístup k vakcinaci a ve kterých tento typ nádoru představuje hlavní příčinu úmrtí na nádorové onemocnění u žen [2]. Předpokládá se pokračování v rostoucím trendu těchto epidemiologických ukazatelů [1]. Jedná se tedy o zásadní celosvětový zdravotní a společenský problém.

V ČR je karcinom děložního hrdla desátým nejčastějším nádorovým onemocněním u žen, jehož incidence v roce 2020 byla 13,8/100 000 (750 nových případů) a mortalita 5,4/100 000 pacientek (293 úmrtí) [3]. Za posledních 25 let došlo k významnému snížení incidence a mírnému poklesu mortality. V roce 1993 byla incidence 22,85/100 000 a mortalita 8,75/100 000 [3]. V tomto ohledu tedy našťastí nekopírujeme celosvětové trendy.

Karcinomy děložního hrdla se vyznačují velmi dobrou radiosenzitivitou, a proto se velmi často můžeme setkat s doslova mizejícími, přitom původně někdy značně velkými nádory v průběhu prvních několika týdnů radioterapie (RT). Nicméně riziko vzniku pozdních komplikací je stále značně vysoké, a proto je zcela zásadní snažit se nejruznějšími způsoby optimalizovat léčbu za současné trvalé snahy o minimalizaci rizika pozdních (ale i časných) komplikací [4].

V kontextu komplexní léčby pacientek s karcinomem děložního hrdla je možné RT indikovat za určitých okolností v různých stadiích onemocnění, a to vždy s odpovídajícím léčebným záměrem. U lokálně pokročilého onemocnění (locally advanced cervical cancer – LACC) nebo u pacientek, které z nejruznějších důvodů nemohou podstoupit chirurgický zákrok, se však nejčastěji využívá jako definitivní léčebná metoda s kurativním záměrem [5].

Brachyterapie v radikální léčbě karcinomu děložního hrdla

Brachyterapie (BRT) je nedílnou součástí radikální RT nebo radiochemote-

rapie (RCHT) u pacientek, které nejsou vhodnými kandidátkami k operačnímu řešení. BRT je indikována v léčbě všech LACC, tzn. stadia IB3–IVA podle Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO), a zpravidla následuje po zevní radioterapii (external beam radiotherapy – EBRT). Důvodem použití této sekvence je dosažení regrese nádoru tak, aby bylo zavedení aplikátorů bezpečné a aby bylo možné dosáhnout optimální dávkové distribuce kolem cílového objemu. Samostatná BRT může být použita jako primární léčebná metoda u velmi časných stadií (tzn. ve stadiu IA2).

Konvenční plánování brachyterapie

Plánování uterovaginální BRT používající uterinní tandem a vaginální ovoidy či ring je konvenčně založeno na použití dvou ortogonálních rentgenových snímků, což je koncept vytvořený již před cca 45 lety [6]. Od roku 1985 se používají standardizované specifičkáni dávkové body navržené v **ICRU Reportu 38** [7]. Konvenční předpis dávky byl specifikován do virtuálního bodu A (paracervikální referenční bod), který byl definován v rámci modifikované Manchesterské metody popsané v roce 1953 Margaretou Tod [8], a cílová dávková distribuce měla ve výsledku tvar hrušky. Tento koncept ale vůbec nezohledňuje odpověď nádoru na EBRT, a není tak konzistentní s aktuálním individuálním rozsahem nádoru, což může vést buď k poddávkování části cílového objemu, nebo k vyššímu zatížení okolních kritických orgánů (organs at risk – OAR) [9,10]. Navíc tento koncept neposkytuje dávkové objemové informace o cílovém objemu a OAR, mezi které nepočítá sigmoideum, jež se však rovněž významným způsobem podílí na pozdní toxicitě léčby [11].

Tradičně byly dávky v bodě A založeny na dlouhodobě ověřené dávkové frakcionaci pro BRT s nízkým dávkovým příkonem (low dose rate – LDR). Předpis dávky do bodu A u LDR BRT předpokládal dávkový příkon 40–70 cGy/hod a pohyboval se mezi 70 a 80 Gy [12]. Protože není přesně známá dávka aplikovaná do nádoru při použití pouhých rentgenových snímků, je naprosto zásadní správné a přesné zavedení apli-

kátorů tak, aby bylo možné dosáhnout co možná nejsymetrickějšího dávkového rozložení. Již v minulosti bylo jasné prokázáno, že správné umístění aplikátorů má příznivý vliv na léčebnou odpověď [13].

Cílem celého snažení při plánování BRT bylo, stále je a jistě nadále bude co možná nejlépe definovat anatomické hranice nádoru a vztah nádoru k OAR, a to za použití dostupných moderních zobrazovacích metod [14].

Obrazem řízená adaptivní brachyterapie

Z výše uvedených důvodů byl na počátku 21. století vytvořen koncept 3D plánování uterovaginální BRT založeného na CT vyšetření nebo ještě lépe na MR. Vzhledem k tomu, že tento koncept bere v úvahu změnu velikosti nádoru a topografii OAR na konci iniciální EBRT, vžil se pro něj obecný termín „koncept cílových objemů přizpůsobených léčebné odpovědi“ (response adaptive target concept) a pro účely BRT pak „obrazem řízená adaptivní BRT“ (image guided adaptive brachytherapy – **IGABT**). Adaptivní RT v obecné rovině znamená to, že ozařovací plán je v průběhu léčby modifikován, a to buď z důvodu váhového úbytku pacienta (např. nádory v oblasti hlavy a krku), změny polohy tumoru (např. plicní tumory), anebo z důvodu zmenšení tumoru (např. nádory děložního hrdla) [15]. V případě nádorů děložního hrdla je celková redukce původního objemu v době BRT, tedy ihned po skončení EBRT, kolem 80–90 % [16].

Adaptivní přístup je v této situaci založen na předpokladu, že cílové objemy obsahující mikroskopickou chorobu v době diagnózy jsou dobře kontrolovány pomocí zevní RCHT (45 Gy), zatímco cílem použití BRT boostu jsou jednak objemy obsahující reziduální makroskopický tumor nebo předpokládanou nádorovou tkáň v době BRT, jednak objemy s potenciální mikroskopickou chorobou v oblasti, kde byl přítomen tumor v době diagnózy. Adaptivní plánování tak umožňuje navyšování dávky z BRT do nově definovaných cílových objemů, a to podle míry rizika recurence (dávková preskripce přizpůsobená riziku – risk adapted dose prescription),

kteří je dáno zejména mírou nádorové nálože [17]. Tato dávková adaptace podle odpovědi na EBRT je zásadní změnou praxe ve srovnání s konvenčním plánováním BRT založeným na dávkové preskripci do bodu A.

Hlavní předností 3D plánování BRT (přesněji řečeno konceptu IGABT) je, že dovoluje hodnocení individuální dávkové distribuce v cílových objemech a OAR, což následně vede ke zlepšenému dávkovému pokrytí cílových objemů za současného poklesu objemu, který je ozářen předepsanou dávkou ve srovnání s konvenčním 2D plánováním, a to až o 23 % [18]. Lze jej pochybitelně poskytovat pouze na těch pracovištích, která jsou vybavena potřebným technickým a personálním vybavením. První publikované klinické výsledky z let 2006–2009 demonstrovaly pozitivní dopad IGABT na lokoregionální kontrolu onemocnění a na redukci pozdní postradiační morbidit [19–21].

MR vs. CT vyšetření

Vzhledem k prudkému spádu dávky a jejímu nehomogennímu rozložení při BRT je přesnost konturování cílových objemů nezbytná pro kvalitní optimalizaci léčebného plánu. V několika studiích byl totiž popsán vysoký počet pánevních relapsů a perzistující choroby při neadekvátním dávkovém pokrytí cílových objemů [22].

CT vyšetření je limitované špatným měkkotkáňovým kontrastem a omezenou schopností rozeznat vlastní tumor od normální cervikální, děložní a parametriální tkáně. Také může být značně obtížné přesně vymezit střevní kličky. Hodnocení kranální hranice tumoru je na CT vyšetření také velmi obtížné, což nás vede k tomu, že se spoléháme na nález z MR vyšetření provedeného před léčbou. V tomto smyslu je tedy vyšetření MR mnohem senzitivnější [6] a má vyšší rozlišovací schopnost v oblasti měkkých tkání [23]. Výhodou IGABT pomocí MR je kromě již zmíněného přesnějšího zobrazení rozsahu nádoru v době aplikace BRT a možnosti definování individuálních adaptivních cílových objemů také zobrazení jejich aktuálního topografického vztahu k aplikátoru a OAR. Integrace MR vyšetření do procesu plánování BRT významně zlepšila vizualizaci cílových ob-

jemů, neboť dříve používané samotné CT vyšetření podhodnocovalo reziduální orgánové poškození, a naopak nadhodnocovalo šířku děložního hrdla [24]. MR vyšetření se tímto stalo zlatým standardem při plánování IGABT u karcinomu děložního hrdla [25].

Přestože je MR vyšetření považováno za zlatý standard pro zobrazení gynekologických malignit a okolních OAR vč. tenkých kliček, MR skenery jsou často umístěny daleko od aplikačního sálku pro BRT, a pacientky tak musí cestovat mimo budovu, aby mohly toto vyšetření podstoupit. Dále je nutné investovat další náklady na pořízení MR kompatibilních aplikátorů.

Za nejlepší sekvenci pro hodnocení primárního tumoru, zejména jeho šíření do dolního děložního segmentu a parametrů, je T2 fast spin-echo (FSE) sekvence. Nicméně současný výzkum vedl k identifikaci 3-T 3D-balanced steady state free precession (SSFP) sekvence, která dokáže nejlépe identifikovat a rekonstruovat aplikátory BRT [14].

GYN GEC-ESTRO doporučení

V současnosti se po celém světě používají nejrůznější klinické přístupy, a to jak ve smyslu používaných aplikátorů, tak ve smyslu různých používaných dávek a frakcionačních schémat. Tato heterogenita částečně odráží historické BRT systémy a různé BRT školy. Až donedávna zde chyběly dostatečné důkazy, které by určitým způsobem prioritizovaly jeden přístup před ostatními. Nicméně s rychlým rozšiřováním společných zásad IGABT lze nyní porovnávat techniky, dávkové objemové parametry a klinické výsledky mezi jednotlivými pacienty, pracovišti a klinickými studii. Důkazy o korelaci mezi dávkou a klinickými výsledky byly zjištěny u stále narůstajícího počtu cílových ukazatelů týkajících se jak vlastního onemocnění, tak způsobené postradiační morbidit.

Velkou zásluhu na celém tomto procesu měly a stále mají aktivity gynekologické pracovní skupiny Groupe Européen de Curiethérapie and European Society for Radiotherapy and Oncology (**GYN GEC-ESTRO**), která byla založena v roce 2000 s cílem formovat, podporovat a rozšiřovat vznikající koncept IGABT.

Tato skupina je tvořena lékaři z několika průkopnických evropských radioterapeutických center zabývajících se IGABT. V letech 2005 a 2006 publikovala první dvě doporučení (I a II) týkající se hodnocení a definování iniciálního a adaptivního nádorového objemu (gross tumor volume – GTV) a klinického cílového objemu (clinical target volume – CTV) [26] a vykazování dávkově objemových parametrů, zahrnujících také biologické modelování založené na lineárně kvadratickém modelu [27]. Na tyto publikace poté navázala další dvě doporučení (III a IV) publikovaná v letech 2010 a 2012, která se týkala rekonstrukcí aplikátorů BRT [28] a zobrazovacích metod při IGABT [29].

Všechna doporučení GYN GEC-ESTRO I–IV byla použita jako koncepční rámec pro implementaci IGABT po celém světě a jsou součástí ICRU Reportu 89 (Prescribing, Recording, and Reporting Brachytherapy for Cancer of the Cervix) [30]. Tato doporučení také převzala Americká brachyterapeutická společnost (American Brachytherapy Society – ABS) [31]. Doporučení ICRU89/GYN GEC-ESTRO/ABS jsou založena na opakovaném hodnocení nádoru klinickým vyšetřením a pomocí zobrazovacích metod, optimálně pomocí MR vyšetření s následnou adaptací dávkové preskripce a cílových objemů tak, jak o tom bylo psáno výše. Rovněž byla definována společná terminologie cílových objemů s různým rizikem recidivy, a to v různých časových bodech léčby.

V rámci klinického vyšetřování by měl být kladen velký důraz na provedení komplexního gynekologického vyšetření jakožto pomocného nástroje k alokaci pacientek do správného klinického stadia a k posouzení šíření nádoru v klinicky dosažitelných oblastech (děložní hrdlo, pochva, parametria) [29]. V případě, že není na pracovišti k dispozici MR vyšetření nebo jsou přítomny kontraindikace k jejímu provedení, lze přistoupit ke konturaci cílových objemů podle samotného CT vyšetření.

Jaké cílové objemy by tedy měly být definovány při plánování IGABT?

- **GTV-T_{res}** (gross tumor volume-residual tumor) – reziduální primární tumor v době BRT

- **HR-CTV-T_{adapt}** (high risk clinical target volume-tumor adaptive) – adaptivní HR-CTV-T – zahrnuje v sobě jak GTV-T_{res}, tak celý cervix a přilehlou reziduální patologickou tkáň v době BRT, tzn. veškeré palpovatelné indurace a reziduální „šedé zóny“ [21] (střední intenzita signálu v T2 váženém obraze MR, která je pokládána za patologickou a topograficky odpovídá rozsahu tumoru v době diagnózy) v parametriích, děložním těle, vagině, rektu nebo měchýři; nepoužívá se zde žádný bezpečnostní lem
- **IR-CTV-T_{adapt}** (intermediate risk clinical target volume-tumor adaptive) – reziduální mikroskopická choroba; odpovídá původnímu rozsahu tumoru v době diagnózy, tj. GTV-T_{init}; tento objem by měl respektovat anatomické hranice, tedy nezasahovat do stěny močového měchýře a rekta [17].

V dalším textu budou používány zjednodušené akceptovatelné verze výše uvedených

cílových objemů, a to **GTV** a zejména **HR-CTV**.

V případě, že je IGABT plánována podle samotného CT vyšetření, je výška HR-CTV stanovena jako polovina délky dělohy (od povrchu vaginální části aplikátoru) u stadia IB1 (poměrně řídká indikace BRT), nebo dvě třetiny délky u stadia IB2 a u pokročilejších stadií. Nicméně se stále v těchto situacích používá tradiční přístup spočívající v ponechání celého uterinního tandemu aktivního až po jeho špičku [32]. Cílový objem tak kónicky směřuje od horního okraje HR-CTV k uterinnímu tandemu. Plánování na základě CT vyšetření lze významně zlepšit pečlivou integrací komplexního gynekologického vyšetření a event. také MR vyšetření provedeného alespoň v rámci diagnostiky a v době BRT. V cílovém objemu by tak mělo být zahrnuto celé hrdlo a parametriální infiltrace v době BRT. Kaudálně sahá HR-CTV k úrovni ringu (nutno zahrnout i tkáň uvnitř centrální části ringu) nebo ovoidů (viz níže). Vaginální tkáň je součástí HR-CTV pouze v případě, že je v době BRT přítomná vaginální infiltrace.

Jednotlivé předepsané dávky a celkové dávky z IGABT by měly být vykazovány ve formě **D₉₀** a **D₉₈**, které značí

dávky pokrývající 90 %, resp. 98 % daného cílového objemu. **D₉₈** více odráží dávku na nejvzdálenější periferii cílového objemu (typicky 2 % cílového objemu představuje < 1 cm³ tkáně). **D₉₀** je však méně závislá na konturačních nepřesnostech, a je tudíž reprezentativnější pro větší část cílového objemu [33].

Celkovou dávkou z IGABT je nutné také sečíst s dávkou z EBRT, a získat tak kumulativní dávku. Při této kalkulaci se vychází z předpokladu, že stěny orgánů přiléhajících k aplikátorům dostávající vysokou nehomogenní dávku jsou vždy ozářeny plnou dávkou z EBRT.

Plánované dávky do cílových objemů by se měly vyjadřovat jako tzv. tvrdé a měkké cíle. Obecně by mělo být dosaženo tvrdých cílů u 90–95 % pacientek, zatímco těch měkkých u 70–80 % pacientek. Plánované cílové dávky (tvrdé/měkké) doporučované v protokolu studie EMBRACE II jsou následující (se stoupající prioritou): GTV **D₉₈** > 95 Gy / > 90 Gy, HR-CTV **D₉₈** > 80 Gy / > 75 Gy, HR-CTV **D₉₀** > 90 Gy / > 85 Gy [33,34].

Toleranční dávky OAR je vhodné vykazovat ve formě **D_{2cm³}** a **D_{0,1cm³}** (minimální dávka v nejvíce ozářených 2 cm³, resp. 0,1 cm³ tkáně přiléhající k aplikátoru).

Všechny výše uvedené dávky se vykazují v takové formě, která odpovídá dávce při konvenční frakcionaci, a to s ohledem na typ hodnocené tkáně, tedy ve formě EQD2 (ekvivalentní dávka odpovídající konvenční frakcionaci po 2 Gy na frakci). Pro účely přepočtu dávek se používá lineárně kvadratický model s hodnotami $\alpha/\beta = 10$ (**EQD2₁₀**) pro nádor a $\alpha/\beta = 3$ pro OAR (**EQD2₃**) [35].

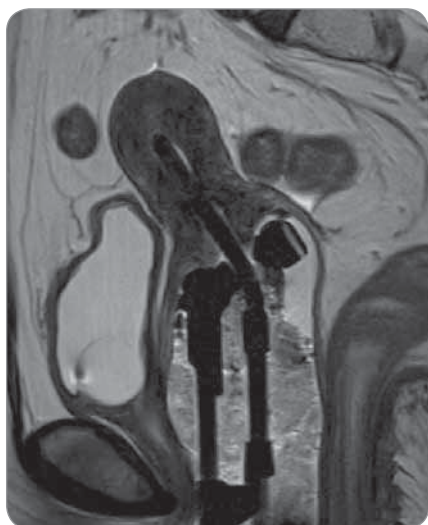
Aplikátory pro uterovaginální brachyterapii

Při IGABT lze použít několik druhů uterovaginálních aplikátorů. Obecně by měly tyto aplikátory splňovat následující kritéria: měly by se maximálně přizpůsobovat tvaru nádoru a měly by být standardizovány. Nevhodný výběr aplikátoru nebo jeho nesprávné zavedení mohou vést k neadekvátnímu dávkovému pokrytí cílového objemu a z toho plynoucí nižší pravděpodobnosti dosažení lokální kontroly onemocnění a zvýšení toxicity léčby [13]. Optimalizace plánu nikdy nemůže nahradit špatné umístění apliká-

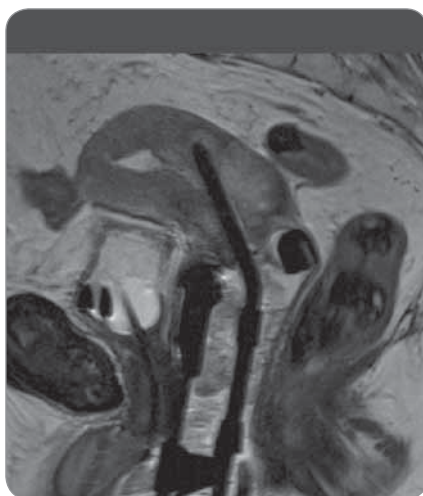
toru, a proto by mělo být každé nepřesné zavedení aplikátoru opraveno ještě před zahájením celého plánovacího procesu, je-li to možné [36]. Aplikátory používané v gynekologické BRT pro léčbu LACC jsou buď intrakavitární (IC), intersticiální (IS), anebo hybridní (IC/IS). Výběr vhodného aplikátoru je založen na gynekologickém vyšetření a zhodnocení rozsahu choroby v době diagnózy, v průběhu léčby a poté ještě před vlastní implantací. Rektovaginální vyšetření zhodnotí velikost tumoru, polohu dělohy, přítomnost a rozsah eventuálního vaginálního postižení a také to, zda se tumor šíří do parametrií, uterosakrální tkáně nebo až k pánevní stěně. Vývoj aplikátorů urazil dlouhou cestu od radiových jehel, dutých pryžových trubiček, na míru vytvořených vaginálních mulází až ke složeným aplikátorům s fixní geometrií a odděleným ovoidům. Ruku v ruce s tím se také vyvíjely IS aplikátory s použitím nejrůznějších templátů [37].

Základem každého aplikátoru bývá zpravidla uterinní tandem, který může být kombinovaný s vaginálními ovoidy, ringem anebo vaginálním cylindrem. K dispozici je široká paleta kombinací různých délek a zakřivení tandemu a různých průměrů ovoidů a ringů. Každý systém má určité preferenční indikace, výhody a nevýhody. Např. tandemy s vaginálním cylindrem jsou vhodné pouze pro pacientky se stenózou horní části pochvy způsobující neschopnost umístit ovoidy nebo ring či pro případy s povrchovým postižením dolní části pochvy (mimo dosah ostatních aplikátorů), jehož tloušťka je < 5 mm. Tandem a ring zase vedou k poněkud užší dávkové distribuci než ovoidy a mohou také vést k vyšší dávce v oblasti poševní sliznice. Je to ovšem ideální aplikátor pro pacientky s malými (vyrovnanými) poševními klenbami. Tandem a vaginální ovoidy se dobře hodí pro pacientky se soudkovitým (barrel-shaped) děložním hrdlem [31].

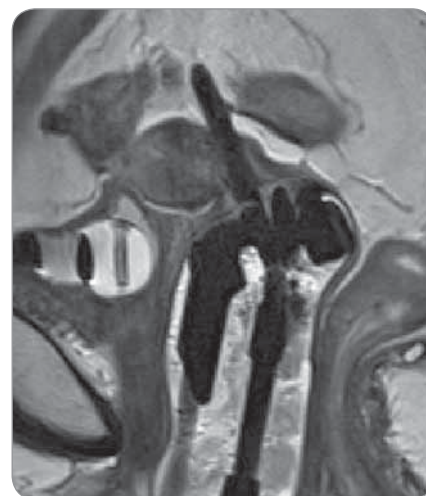
Existují situace a stavy, kdy samotné IC aplikátory jsou neadekvátní ve smyslu schopnosti dosáhnout optimálního dávkového pokrytí cílového objemu: přítomnost bulky tumoru po EBRT, pokročilé onemocnění s infiltrací parametrií až k pánevní stěně nebo infiltrace distální části pochvy, velmi úzký nebo těsný vr-



Obr. 1. Optimální zavedení tandemu do děložní dutiny. Archiv autora.



Obr. 2. Penetrace tandemu do zadní děložní stěny. Neoptimální zavedení. Archiv autora.



Obr. 3. Perforace zadní stěny děložní. Neakceptovatelné zavedení. Archiv autora.

chol pochvy (vlivem nemoci samotné, důsledek EBRT nebo anatomie pacientky), stenóza cervikálního ústí nebo obliterace endocervikálního kanálu [31]. V takovýchto případech je vhodné přistoupit k použití IS nebo IC/IS aplikátoru.

Rekonstrukce aplikátorů

Rekonstrukce aplikátorů by měla vést k přesnému určení všech možných lokalizací zdroje uvnitř aplikátoru. Vzhledem k velmi ostrému spádu dávky v BRT se jedná o naprosto zásadní část celého procesu plánování, protože má potenciál způsobit značné nepřesnosti v dodání dávky [38]. Existují dva způsoby rekonstrukce aplikátorů. Jednak manuální rekonstrukce, která vyžaduje manuální digitalizaci cesty zdroje uvnitř aplikátoru, a dále rekonstrukce na základě modelu (model-based) umožňující plánovačům překrýt aplikátor, jenž je viditelný na skenu, odpovídajícím modelem z knihovny aplikátorů. Pokud tvar aplikátoru obsahuje dostatek detailů pro správné překrytí modelem z knihovny, pak není nutné podrobně vizualizovat cestu, kterou má zdroj uvnitř aplikátoru k dispozici [14]. Rekonstrukce je možná přímo na T2 vážených axiálních rekonstrukcích MR s pomocí T2 sagitálních rekonstrukcí.

Intraoperační komplikace uterovaginální brachyterapie a jejich prevence

Jak již bylo zmíněno, precizní zavedení a umístění aplikátoru je základní pod-

mínkou pro úspěšné provedení jakékoli gynekologické BRT (obr. 1). Při snaze o perfektní zavedení však mohou vzniknout některé intraoperační komplikace, které zahrnují vaginální lacerace, penetraci tandemu do děložní stěny (obr. 2) a perforaci dělohy (obr. 3) či jiných pánevních orgánů [39–41].

Nejobávanější komplikací je perforace dělohy. Literárně udávaná incidence děložní perforace dělohy je v rozmezí 1,4–14,6 % [39,42–45]. Nejčastějším místem perforace je děložní fundus [42], následovaný zadní a přední děložní stěnou [46]. Predisponujícími faktory pro její vznik jsou: anatomická deformace hrdla a/nebo stenóza cervikálního kanálu, způsobené buď pokročilým onemocněním, postradiační fibrózou, nebo předchozí konzervativní léčbě. Nicméně se rovněž mohou objevit důsledky, jako je infekce, krvácení nebo peritoneální rozsev, zejména v případech, kdy není perforace rozpoznána [39]. Při zjištěné perforaci musí být aplikátor okamžitě odstraněn a měla by být podávána profylakticky antibiotika (ciprofloxacin a metronidazol) [46]. S tím souvisí také další nepříjemné komplikace, a to prodloužení celkové doby léčby a nutnost opětovného zavedení aplikátoru s další anestézií.

Nerozpoznaná perforace dělohy může vést, kromě zmíněného krvácení a infekce, také k aplikaci vysokých dávek do pánevních orgánů a k možnému podávání cílových objemů, a to vše může mít za následek vyšší akutní morbiditu, chronické následky a nižší pravděpodobnost dosažení remise onemocnění [47]. Nerozpoznaní perforace se týká (nebo spíše týkalo) konvenčního 2D zobrazení, neboť při tomto způsobu lokalizace můžeme zobrazit pozici aplikátoru pouze ve vztahu ke kostěným strukturám, ale nikoliv k okolním orgánům a ani k vlastní děloze. Při vykazování komplikací docházelo z tohoto důvodu k podhodnocování incidence děložní perforace. Totiž i v situacích, kdy se podle konvenčního 2D zobrazení zdála být pozice aplikátoru ideální, CT vyšetření odhalilo perforaci v 3–10 % případů [48,49]. Jednou z mnoha předností použití CT vyšetření při lokalizaci aplikátorů a plánování BRT je možnost okamžitého rozpoznání nepřesného umístění aplikátoru, vč. perforace.

Snížit pravděpodobnost děložní perforace je možné pomocí ultrasonografické (USG) kontroly při zavádění aplikátorů. USG umožňuje dobrou vizualizaci jak intrauterinního tandemu a dělohy, tak močového měchýře při zavádění aplikátoru. Lze ji použít buď transabdominálně, či transrektálně. Korekci polohy tak lze provést ihned, a není tedy potřeba další aplikace s další anestézií. Metaanalýza z roku

2018 reportovala o tom, že frekvence děložních perforací u pacientek podstupujících USG navigované zavádění aplikátorů byla o 90 % nižší než u pacientek bez USG navigovaného zavádění [50].

Kritické orgány, toleranční limity, projevy pozdní toxicity

Jak již bylo uvedeno v předchozím textu, tak mezi OAR se při provádění uterovaginální BRT řadí rektum, sigmoideum, tenké střevo, močový měchýř a vagina. Obecně lze projevy pozdní toxicity rozdělit na gastrointestinální (GI), genitourinární (GU) a vaginální. Do projevů pozdní toxicity je možné zahrnout také celkové příznaky, jakými jsou např. únava, postmenopauzální symptomy, nespavost, lymfatické otoky dolních končetin, poruchy krevetvorby nebo bolest. Tyto obtíže však mohou souviset také s konkomitantně podávanou chemoterapií.

Projevy pozdní toxicity bývají obecně způsobeny radiačním poškozením různých typů tkání, které mají různou dávkovou toleranci. Např. stenóza může být způsobena poškozením jak submukózního vaskulárního endotelu, tak poškozením fibroblastů. Stejně tak různé projevy mohou vznikat poškozením různých orgánových struktur. Např. urgence může být způsobena sníženou kapacitou celého močového měchýře a/nebo poškozením trigona nebo krčku močového měchýře [51].

Celá řada publikovaných klinických studií a zkušeností z mnoha pracovišť nám v poslední době umožňuje detailnější vhled do toho, jakým způsobem mohou dávky v OAR predikovat jednotlivé specifické projevy pozdní toxicity [52]. Máme již také k dispozici jakási vodítka k tomu, jakým způsobem lze prioritizovat jednotlivé dávkové objemové cílové ukazatele tak, abychom dosáhli požadovaného terapeutického cíle, kterým je získat lokální kontrolu onemocnění a redukovat pravděpodobnost vzniku pozdní toxicity.

Toleranční limity by se měly vyjadřovat, stejně tak jako u cílových objemů, jako tzv. tvrdé a měkké limity (definice viz výše). Největší prioritu při plánování BRT by měly mít tvrdé cíle pro HR-CTV (D_{90} a D_{98}) a poté tvrdé limity pro OAR a GTV [33].

Velmi důležité je také si v této souvislosti uvědomit, že i mírné nebo středně intenzivní dlouhotrvající projevy toxicity mohou pacientky významným způsobem stresovat.

GI toxicita

Příznaky plynoucí z poškození dolního GI traktu po BRT mají multifaktoriální etiologii zahrnující poškození imunitních, enzymatických a hormonálních systémů, ale také různých svalových a nervových funkcí. Zánětlivé změny, které zahrnují aktivaci nejrozličnějších cytokinů, edém, ztrátu kmenových buněk a obliterující endarteriitidu, mohou vést ke vzniku ischemie, nekrózy a progresivní fibrózy [53].

Nejčastějším projevem GI toxicity je průjem, který se podle dat ze studie EMBRACE-I objevuje ve stupni postižení $\geq G2$ u 10 % pacientek [54]. Anorektální příznaky, tedy proktitida ($\geq G2$ u 4,5 % pacientek), anální inkontinence ($\geq G2$ u 3,2 % pacientek) [55] a defekční urgence mají etiologickou souvislost s poškozením anorektální stěny a okolní svalové tkáně s análními sfinktery a musculus levator ani a také s poškozením jejich inervace [56]. Mezi další příznaky, které se mohou po BRT objevit, patří krvácení, nejčastěji z anorekta ($\geq G2$ u 4,7 % pacientek) a píštěle postihující rektum ($\geq G3$ u 0,8 %) nebo sigmoideum/tenké kličky ($\geq G3$ u 1,1 %) [54].

V oblasti rekta jsou místa aplikovaných vysokých dávek mezi jednotlivými frakcemi BRT poměrně stabilní a používání parametrů $D_{0,1cm^3}$ a D_{2cm^3} umožňuje získat představu o celkové aplikované dávce s dostatečnou mírou přesnosti [57]. Dávkově objemové vykazování dávek nám takto poskytlo důkazy o tom, že např. D_{2cm^3} v rektu je dobrým prediktorem vzniku rektálního krvácení, píštělí a proktitidy [58]. Co se týká fekální inkontinence, u té nebyly zatím zjištěny žádné prediktivní rizikové faktory, což zřejmě ukazuje na nedostatečné reportování dávek v anální oblasti, pro což ani v současné době není doporučena žádná specifická metodika. U sigmoidea a tenkého střeva platí, že značná mobilita těchto orgánů působí významnou nejistotu v odhadu celkových aplikovaných dávek [59]. Prediktivní hodnota vykazovaných dávek je tímto tedy značně limitovaná.

Doporučované dávkové limity (tvrdé/měkké) v protokolu studie EMBRACE-II jsou následující (se stoupající prioritou): sigmoideum $D_{2cm^3} < 70$ Gy / < 75 Gy, tenké střevo $D_{2cm^3} < 65$ Gy / < 75 Gy, rektum $D_{2cm^3} < 65$ Gy / < 75 Gy [33].

GU toxicita

Radiační poškození různých částí vývodných cest močových může vést k různým projevům pozdní toxicity, což je již zřejmé. Nejčastějšími projevy této toxicity jsou urgence, močová inkontinence, cystitida, krvácení a vznik píštělí, které se vyskytují ve stupni postižení $\geq G2$ u 14 %, 12 %, 9,4 %, 2,8 % a 1,8 % pacientek [60]. Stenóza uretery je u pacientek ve stadiu I a II poměrně vzácná ($\geq G3$ u 1 % pacientek), ale infiltrace parametří až k pánevní stěně a přítomnost hydronefrózy v době diagnózy zvyšuje její incidenci až na 4 %, resp. 11 % [61].

Vysoká hodnota D_{2cm^3} v močovém měchýři je důležitým prediktivním faktorem pro vznik píštělí, krvácení a cystitidy [62]. Na druhou stranu nebyl prokázán vztah mezi hodnotou D_{2cm^3} a vznikem močové inkontinence [63] a urgence. U urgence hraje zřejmě mnohem významnější úlohu objem močového měchýře ozářený z EBRT a další rizikové faktory spojené s pacientem, zejména kouření a nadváha.

V současné době se zkoumá význam různých dalších anatomických struktur, jakými jsou trigonum močového měchýře a uretra, které mohou hrát důležitou roli právě při vzniku urgence a močové inkontinence [63]. ICRU referenční bod (ICRU Report 38) pro močový měchýř [7] je umístěn v oblasti trigona močového měchýře, takže je lepším zástupným ukazatelem odhadované dávky v této oblasti než D_{2cm^3} [63].

Doporučované dávkové limity (tvrdé/měkké) v protokolu studie EMBRACE-II jsou následující (se stoupající prioritou): ICRU referenční bod pro močový měchýř < 75 Gy / < 85 Gy, močový měchýř $D_{2cm^3} < 80$ Gy / < 85 Gy [33].

Vaginální toxicita

Při provádění BRT obdrží různé části vaginy a okolních tkání poměrně vysokou dávku záření, a to zejména v její kranální

části, což může ve svém důsledku působit různé projevy toxicity a z toho plynoucí možné sexuální problémy. Pozdní projevy vaginální toxicity jsou poměrně časté a vyskytují se ve stupni postižení \geq G2 u 29 % pacientek [64]. Nejčastěji se objevuje vaginální stenóza způsobená adhezemi nebo fibrózou pojivové tkáně, následovaná vaginální suchostí způsobenou destrukcí epitelu a sníženou lubrikací [65].

Konturace vaginy a následné hodnocení aplikované dávky je spojeno se značnou nejistotou [66], a proto ICRU89 Report [30] nedoporučuje používání dávkově objemových ukazatelů pro vykazování dávek ve vagině. Namísto toho je v současnosti doporučeno hodnocení vaginální dávky prostřednictvím referenčních bodů: jedná se o tzv. body zadního dolního okraje symfýzy (posterior-inferior border of symphysis – PIBS) a ICRU rektovaginální referenční bod [30]. Jeden PIBS bod je umístěn do oblasti, kde horizontální linie na sagitální rekonstrukci jdoucí od PIBS protíná tandem. Další dva body (PIBS+2 a PIBS-2) jsou umístěny 2 cm kraniálně, resp. 2 cm kaudálně od tohoto bodu a odpovídají střední vagině a introitu [30].

Existuje vztah mezi dávkou v ICRU rektovaginálním referenčním bodě a vznikem vaginální stenózy – dávky $>$ 65 Gy EQD2 jsou spojeny s vyšším rizikem \geq G2 vaginální stenózy [67].

Doporučované dávkové limity (tvrdé / měkké) v protokolu studie EMBRACE-II pro ICRU rektovaginální referenční bod jsou $<$ 65 Gy / $<$ 75 Gy [33].

Závěr

Obrazem řízená adaptivní brachyterapie lokálně pokročilých karcinomů děložního hrdla je *conditio sine qua non*.

Je-li používána na pracovištích s vysokým počtem pacientek indikovaných k této modalitě a poskytují-li ji radiační onkologové specializovaní v gynekologické BRT, jedná se v současné době o poměrně bezpečnou metodu, která má potenciál dosažení dlouhodobých příznivých léčebných výsledků.

Literatura

1. International Agency for Research on Cancer. Cancer tomorrow. [online]. Available from: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>.

2. Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69–90. doi: 10.3322/caac.20107.

3. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.

4. Klopp AH. Introduction: cervical cancer. *Semin Radiat Oncol* 2020; 30(4): 263–264. doi: 10.1016/j.semradonc.2020.05.010.

5. Pechačová Z, Lohynská R, Weitoshová Z et al. Chemoradiotherapy in the treatment of cervical cancer – a single institution retrospective review. *Klin Onkol* 2022; 35(2): 139–149. doi: 10.48095/ccko2022139.

6. Shin KH, Kim TH, Cho JK et al. CT-guided intracavitary radiotherapy for cervical cancer: comparison of conventional point A plan with clinical target volume-based three-dimensional plan using dose-volume parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(1): 197–204. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.06.015.

7. International Commission on Units and Measurements. ICRU report 38: dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. [online]. Available from: <https://www.icru.org/report/dose-and-volume-specification-for-reporting-intracavitary-therapy-in-gynecology-report-38/>.

8. Tod M, Meredith WJ. Treatment of cancer of the cervix uteri, a revised Manchester method. *Br J Radiol* 1953; 26(305): 252–257. doi: 10.1259/0007-1285-26-305-252.

9. Onal C, Arslan G, Topkan E et al. Comparison of conventional and CT-based planning for intracavitary brachytherapy for cervical cancer: target volume coverage and organs at risk doses. *J Exp Clin Cancer Res* 2009; 28(1): 95. doi: 10.1186/1756-9966-28-95.

10. Vojtíšek R, Mouryc F, Čechová D et al. MRI based 3D brachytherapy planning of the cervical cancer – our experiences with the use of the uterovaginal Vienna Ring MR CT applicator. *Klin Onkol* 2014; 27(1): 45–51. doi: 10.14735/amko201445.

11. Doležel M, Vaňásek J, Odrážka K et al. The progress in the treatment of cervical cancer-3D brachytherapy CT/MR-based planning. *Ceska Gynekol* 2008; 73(3): 144–149.

12. NCCN Guidelines for Patients. Cervical cancer. [online]. Available from: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/cervical-patient-guideline.pdf>.

13. Viswanathan AN, Moughan J, Small W Jr et al. The quality of cervical cancer brachytherapy implantation and the impact on local recurrence and disease-free survival in radiation therapy oncology group prospective trials 0116 and 0128. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22(1): 123–131. doi: 10.1097/IGC.0b013e31823ae3c9.

14. Kapur T, Egger J, Damato A et al. 3-T MR-guided brachytherapy for gynecologic malignancies. *Magn Reson Imaging* 2012; 30(9): 1279–1290. doi: 10.1016/j.mri.2012.06.003.

15. Geets X, Tomsej M, Lee JA et al. Adaptive biological image-guided IMRT with anatomic and functional imaging in pharyngo-laryngeal tumors: impact on target volume delineation and dose distribution using helical tomotherapy. *Radiother Oncol* 2007; 85(1): 105–115. doi: 10.1016/j.radonc.2007.05.010.

16. Schmid MP, Mansmann B, Federico M et al. Residual tumour volumes and grey zones after external beam radiotherapy (with or without chemotherapy) in cervical cancer patients. A low-field MRI study. *Strahlenther Onkol* 2013; 189(3): 238–244. doi: 10.1007/s00066-012-0260-7.

17. Tan LT, Tanderup K, Kirisits C et al. Image-guided adaptive radiotherapy in cervical cancer. *Semin Radiat Oncol* 2019; 29(3): 284–298. doi: 10.1016/j.semradonc.2019.02.010.

18. Serban M, Kirisits C, Pötter R et al. Isodose surface volumes in cervix cancer brachytherapy: change of practice from standard (Point A) to individualized image guided

adaptive (EMBRACE I) brachytherapy. *Radiother Oncol* 2018; 129(3): 567–574. doi: 10.1016/j.radonc.2018.09.002.

19. Pötter R, Dimopoulos J, Bachtary B et al. 3D conformal HDR-brachy- and external beam therapy plus simultaneous cisplatin for high-risk cervical cancer: clinical experience with 3 year follow-up. *Radiother Oncol* 2006; 79(1): 80–86. doi: 10.1016/j.radonc.2006.01.007.

20. Pötter R, Dimopoulos J, Georg P et al. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol* 2007; 83(2): 148–155. doi: 10.1016/j.radonc.2007.04.012.

21. Dimopoulos JC, Lang S, Kirisits C et al. Dose-volume histogram parameters and local tumor control in magnetic resonance image-guided cervical cancer brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(1): 56–63. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.033.

22. Muschitz S, Petrow P, Briot E et al. Correlation between the treated volume, the GTV and the CTV at the time of brachytherapy and the histopathologic findings in 33 patients with operable cervix carcinoma. *Radiother Oncol* 2004; 73(2): 187–194. doi: 10.1016/j.radonc.2004.07.028.

23. Pötter R, Federico M, Sturdza A et al. Value of magnetic resonance imaging without or with applicator in place for target definition in cervix cancer brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94(3): 588–597. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.09.023.

24. Viswanathan AN, Dimopoulos J, Kirisits C et al. Computed tomography versus magnetic resonance imaging-based contouring in cervical cancer brachytherapy: results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized contours. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(2): 491–498. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.12.021.

25. Vojtíšek R, Hošek P, Sukovská E et al. Treatment outcomes of MRI-guided adaptive brachytherapy in patients with locally advanced cervical cancer: institutional experiences. *Strahlenther Onkol* 2022; 198(9): 783–791. doi: 10.1007/s00066-021-01887.

26. Haie-Meder C, Pötter R, van Limbergen E et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005; 74(3): 235–245. doi: 10.1016/j.radonc.2004.12.015.

27. Pötter R, Haie-Meder C, van Limbergen E et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC ESTRO Working Group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 2006; 78(1): 67–77. doi: 10.1016/j.radonc.2005.11.014.

28. Hellebust TP, Kirisits C, Berger D et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group: considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol* 2010; 96(2): 153–160. doi: 10.1016/j.radonc.2010.06.004.

29. Dimopoulos JC, Petrow P, Tanderup K et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol* 2012; 103(1): 113–122. doi: 10.1016/j.radonc.2011.12.024.

30. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU report 89: prescribing, recording, and reporting brachytherapy for cancer of the cervix. [online]. Available from: <https://www.icru.org/report/icru-report-89-prescribing-recording-and-reporting-brachytherapy-for-cancer-of-the-cervix/>.

31. Viswanathan AN, Thomadsen B, American Brachytherapy Society Cervical Cancer Recommendations Com-

- mittee et al. American brachytherapy society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: general principles. *Brachytherapy* 2012; 11(1): 33–46. doi: 10.1016/j.brachy.2011.07.003.
32. Hegazy N, Pötter R, Kirisits C et al. High-risk clinical target volume delineation in CT-guided cervical cancer brachytherapy: impact of information from FIGO stage with or without systematic inclusion of 3D documentation of clinicalgynecological examination. *Acta Oncol* 2013; 52(7): 1345–1352. doi: 10.3109/0284186X.2013.813068.
33. Tanderup K, Nesvacil N, Kirchheiner K et al. Evidence-based dose planning aims and dose prescription in image-guided brachytherapy combined with radiochemotherapy in locally advanced cervical cancer. *Semin Radiat Oncol* 2020; 30(4): 311–327. doi: 10.1016/j.semradonc.2020.05.008.
34. U.S. National Library of Medicine. An international study on magnetic resonance imaging (MRI)-guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE). [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00920920>.
35. Lang S, Kirisits C, Dimopoulos J et al. Treatment planning for MRI assisted brachytherapy of gynecologic malignancies based on total dose constraints. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(2): 619–627. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.019.
36. Viswanathan AN, Beriwal S, de los Santos JF et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy* 2012; 11(1): 47–52. doi: 10.1016/j.brachy.2011.07.002.
37. Elledge CR, Lavigne AW, Bhatia RK et al. Aiming for 100% local control in locally advanced cervical cancer: the role of complex brachytherapy applicators and intraprocedural imaging. *Semin Radiat Oncol* 2020; 30(4): 300–310. doi: 10.1016/j.semradonc.2020.05.002.
38. Tanderup K, Hellebust TP, Lang S et al. Consequences of random and systematic reconstruction uncertainties in 3D image based brachytherapy in cervical cancer. *Radiother Oncol* 2008; 89(2): 156–163. doi: 10.1016/j.radonc.2008.06.010.
39. Kim RY, Levy DS, Brascho DJ et al. Uterine perforation during intracavitary application. Prognostic significance in carcinoma of the cervix. *Radiology* 1983; 147(1): 249–251. doi: 10.1148/radiology.147.1.6681912.
40. Corn BW, Shaktman BD, Lanciano RM et al. Intra- and perioperative complications associated with tandem and colpostat application for cervix cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 64(2): 224–229. doi: 10.1006/gyno.1996.4564.
41. Jhingran A, Eifel PJ. Perioperative and postoperative complications of intracavitary radiation for FIGO stage I-III carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(5): 1177–1183. doi: 10.1016/s0360-3016(99)00545-3.
42. Granai CO, Doherty F, Allee P et al. Ultrasound for diagnosing and preventing malplacement of intrauterine tandems. *Obstet Gynecol* 1990; 75(1): 110–113.
43. Barnes EA, Thomas G, Ackerman I et al. Prospective comparison of clinical and computed tomography assessment in detecting uterine perforation with intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17(4): 821–826. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.00888.x.
44. Schaner PE, Caudell JJ, de los Santos JF et al. Intraoperative ultrasound guidance during intracavitary brachytherapy applicator placement in cervical cancer: the University of Alabama at Birmingham experience. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23(3): 559–566. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182859302.
45. Bahadur YA, Eltaher MM, Hassouna AH et al. Uterine perforation and its dosimetric implications in cervical cancer high-dose-rate brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy* 2015; 7(1): 41–47. doi: 10.5114/jcb.2015.48898.
46. Segedin B, Gugic J, Petric P. Uterine perforation – 5-year experience in 3-D image guided gynaecological brachytherapy at Institute of Oncology Ljubljana. *Radiol Oncol* 2013; 47(2): 154–160. doi: 10.2478/raon-2013-0030.
47. Corn BW, Hanlon AL, Pajak TF et al. Technically accurate intracavitary insertions improve pelvic control and survival among patients with locally advanced carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1994; 53(3): 294–300. doi: 10.1006/gyno.1994.1137.
48. Makin WP, Hunter RD. CT scanning in intracavitary therapy: unexpected findings in „straightforward“ insertions. *Radiother Oncol* 1988; 13(4): 253–255. doi: 10.1016/0167-8140(88)90220-4.
49. Davidson MT, Yuen J, d'Souza DP et al. Optimization of high-dose-rate cervix brachytherapy applicator placement: the benefits of intraoperative ultrasound guidance. *Brachytherapy* 2008; 7(3): 248–253. doi: 10.1016/j.brachy.2008.03.004.
50. Sapienza LG, Jhingran A, Kollmeier MA et al. Decrease in uterine perforations with ultrasound image-guided applicator insertion in intracavitary brachytherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2018; 151(3): 573–578. doi: 10.1016/j.jgyno.2018.10.011.
51. Marks LB, Carroll PR, Dugan TC et al. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(5): 1257–1280. doi: 10.1016/0360-3016(94)00431-J.
52. Vojtišek R, Sukovská E, Baxa J et al. Late side effects of 3T MRI-guided 3D high-dose rate brachytherapy of cervical cancer: institutional experiences. *Strahlenther Onkol* 2019; 195(11): 972–981. doi: 10.1007/s00066-019-01491-0.
53. Theis VS, Sripadam R, Ramani V et al. Chronic radiation enteritis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22(1): 70–83. doi: 10.1016/j.clon.2009.10.003.
54. Jensen NBK, Pötter R, Kirchheiner K et al. Bowel morbidity following radiochemotherapy and image-guided adaptive brachytherapy for cervical cancer: physician- and patient reported outcome from the EMBRACE study. *Radiother Oncol* 2018; 127(3): 431–439. doi: 10.1016/j.radonc.2018.05.016.
55. Mazon R, Maroun P, Castelnuovo-Marchand P et al. Pulsed-dose rate image-guided adaptive brachytherapy in cervical cancer: dose-volume effect relationships for the rectum and bladder. *Radiother Oncol* 2015; 116(2): 226–232. doi: 10.1016/j.radonc.2015.06.027.
56. Putta S, Andreyev HJ. Faecal incontinence: a late side-effect of pelvic radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17(6): 469–477. doi: 10.1016/j.clon.2005.02.008.
57. Jamema SV, Mahantshetty U, Andersen E et al. Uncertainties of deformable image registration for dose accumulation of high-dose regions in bladder and rectum in locally advanced cervical cancer. *Brachytherapy* 2015; 14(6): 953–962. doi: 10.1016/j.brachy.2015.08.011.
58. Georg P, Pötter R, Georg D et al. Dose effect relationship for late side effects of the rectum and urinary bladder in magnetic resonance image-guided adaptive cervix cancer brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(2): 653–657. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.12.029.
59. Swamidas J, Kirisits C, de Brabandere M et al. Image registration, contour propagation and dose accumulation of external beam and brachytherapy in gynecological radiotherapy. *Radiother Oncol* 2020; 143: 1–11. doi: 10.1016/j.radonc.2019.08.023.
60. Fokdal L, Pötter R, Kirchheiner K et al. Physician assessed and patient reported urinary morbidity after radiochemotherapy and image guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* 2018; 127(3): 423–430. doi: 10.1016/j.radonc.2018.05.002.
61. Fokdal L, Tanderup K, Pötter R et al. Risk Factors for ureteral stricture after radiochemotherapy including image guided adaptive brachytherapy in cervical cancer: results from the EMBRACE studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 103(4): 887–894. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.11.006.
62. Spampinato S, Fokdal LU, Pötter R et al. Risk factors and dose-effects for bladder fistula, bleeding and cystitis after radiotherapy with imaged-guided adaptive brachytherapy for cervical cancer: an EMBRACE analysis. *Radiother Oncol* 2021; 158: 312–320. doi: 10.1016/j.radonc.2021.01.019.
63. Spampinato S, Tanderup K, Marinovskij E et al. MRI-based contouring of functional sub-structures of the lower urinary tract in gynaecological radiotherapy. *Radiother Oncol* 2020; 145: 117–124. doi: 10.1016/j.radonc.2019.12.011.
64. Spampinato S, Fokdal L, Marinovskij E et al. Assessment of dose to functional sub-structures in the lower urinary tract in locally advanced cervical cancer radiotherapy. *Phys Med* 2019; 59: 127–132. doi: 10.1016/j.ejmp.2019.01.017.
65. Kirchheiner K, Nout RA, Tanderup K et al. Manifestation pattern of early-late vaginal morbidity after definitive radiation (chemo)therapy and image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: an analysis from the EMBRACE study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89(1): 88–95. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.01.032.
66. Berger D, Dimopoulos J, Georg P et al. Uncertainties in assessment of the vaginal dose for intracavitary brachytherapy of cervical cancer using a tandem-ring applicator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(5): 1451–1459. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.11.021.
67. Kirchheiner K, Nout RA, Lindegaard JC et al. Dose-effect relationship and risk factors for vaginal stenosis after definitive radio(chemo)therapy with image-guided brachytherapy for locally advanced cervical cancer in the EMBRACE study. *Radiother Oncol* 2016; 118(1): 160–166. doi: 10.1016/j.radonc.2015.12.025.

Biomarkery jako prognostické a prediktivní faktory u pacientů s hepatocelulárním karcinomem podstupujících radiologické onkologické intervence

Biomarkers as prognostic and predictive factors in patients with hepatocellular carcinoma undergoing radiological oncological interventions

Zavadil J.^{1,2}, Rohan T.¹, Juráček J.³, Kiss I.⁴, Ostřížková L.⁵, Válek V.¹, Slabý O.³, Andrašina T.¹

¹ Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno

² Radiodiagnostický ústav, FN Ostrava

³ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU Brno

⁴ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

⁵ Interní hematoonkologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Východiska: Radiologické onkologické intervenční výkony patří mezi důležité metody terapie hepatocelulárního karcinomu. V časných stádiích lze vedle chirurgických postupů využít termální ablační metody. Při středně pokročilém onemocnění hrají významnou roli metody založené na transarteriálním přístupu, zejména transarteriální chemoembolizace. Úspěšnost intervenčních zákroků závisí nejen na biologické povaze a velikosti nádoru, na technickém provedení a reakci organismu na léčbu, ale také na molekulárních změnách spojených s těmito procedurami. Kromě klasických prediktivních a prognostických faktorů, mezi které se řadí věk, komorbidita pacienta, Child-Pugh skóre, vlastnosti tumoru, přítomnost velkých cév v okolí a trombóza portální žíly, se ve studiích stále častěji zmiňují prognostické a prediktivní faktory molekulární a také sérové biomarkery. Rutinně užívaným prognostickým biomarkerem je v současnosti pouze α -fetoprotein. Přesto se objevují studie poukazující na nové sérové biomarkery, které mají potenciál v budoucnu pomoci ke stanovení prognózy onemocnění a predikci úspěšnosti terapie klasickým markerům a zobrazovacím metodám. Mezi tyto biomarkery se nejčastěji řadí γ -glutamyltranspeptidáza, des- γ -karboxyprotrombin, některé typy mikroRNA, zánětlivé a hypoxické látky, jejichž sérové hladiny jsou ovlivněny samotnými intervenčními výkony. Hodnocení těchto molekul by mohlo vést k optimalizaci lékařské intervence (volby metody terapie, načasování léčby) nebo změně managementu sledování pacientů po intervenčních výkonech. Ačkoli několik biomarkerů ukázalo slibné výsledky, většina sérových biomarkerů stále vyžaduje ověření ve velkých studiích fáze III. **Cíl:** Cílem této práce je podat ucelený přehled klasických a molekulárních biomarkerů, které by potenciálně mohly pomoci v prognostické stratifikaci pacienta a umožnit tak lépe predikovat úspěšnost a efekt radiologických intervenčních metod.

Klíčová slova

biomarker – hepatocelulární karcinom – prediktivní faktory – prognóza – termální ablace – transarteriální chemoembolizace

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.



MUDr. Jan Zavadil
Radiodiagnostický ústav
FN Ostrava
17. listopadu 1790/5
708 00 Ostrava-Poruba
e-mail: jan.zavadil@fno.cz

Obdrženo/Submitted: 9. 5. 2022

Přijato/Accepted: 7. 9. 2022

doi: 10.48095/ccko2023104

Summary

Background: Hepatocellular carcinoma is the most common malignant liver tumor in adults and thermal ablation and transarterial embolization are important methods of therapy. Thermal ablation can be used in early stages. Methods based on the transarterial approach, especially transarterial chemoembolization, play an important role in intermediate stage diseases. The success of procedures depends not only on the biological nature and the size of the tumor, on the technical design of the procedure and on the patient's response to treatment, but also on the molecular changes associated with these procedures. In addition to classic predictive and prognostic factors including age, patient comorbidities, Child-Pugh score, tumor characteristics, presence of large surrounding vessels, and portal vein thrombosis, molecular prognostic and predictive factors (serum biomarkers) are often mentioned in studies. Currently, only α -fetoprotein is routinely used as a prognostic biomarker; however, there are studies referring to new serum biomarkers that can potentially help to classical markers and imaging methods to determine the cancer prognosis and predict the success of therapy. These biomarkers most often include γ -glutamyltranspeptidase, des- γ -carboxyprothrombin, some types of microRNAs, inflammatory and hypoxic substances, whose serum levels are changed by the intervention therapies. Evaluation of these molecules could lead to the optimization of the medical intervention (choice of therapy method, timing of treatment) or change the management of patient follow-up after interventions. Although several biomarkers have shown promising results, most serum biomarkers still require validation in phase III studies. **Purpose:** The aim of this work is to present a comprehensive overview of classical and molecular biomarkers that could potentially help in the prognostic stratification of patients and better predict the success and effect of radiological intervention methods.

Key words

biomarkers – hepatocellular carcinoma – predictive factor – prognosis – thermal ablation – transarterial chemoembolization

Úvod

Pro léčbu hepatocelulárního karcinomu (hepatocellular carcinoma – HCC) je zásadní staging onemocnění. Doporučený postup léčby HCC v ČR vychází z tzv. Barcelonské klasifikace (Barcelona Clinic Liver Cancer staging system – BCLC klasifikace), pro kterou je klíčový celkový stav pacienta (performance status, komorbidita), Child-Pugh skóre (hodnotící stav jaterního parenchymu pomocí hladiny bilirubinu, sérového albuminu, protrombinového času (INR), přítomnosti ascitu a jaterní encefalopatie) a radiologický rozsah onemocnění (velikost a četnost nádoru, cévní invaze a extrahepatální šíření). BCLC klasifikace vyjadřuje i prognózu HCC a dělí pacienty do pěti skupin: 0 a A–D [1]. V časném stadiu (BCLC 0 nebo A) je indikována kurativní terapie pomocí resekce, transplantace nebo termální ablace (TA). Ve středně pokročilém stadiu (BCLC B) je metodou volby transarteriální chemoembolizace (TACE) nebo radioembolizace se záměrem prodloužit celkové přežití (overall survival – OS) pacientů [2]. Radiologické onkologické intervenční metody tak zaujímají významnou roli v terapii HCC. V současnosti nejpoužívanější technikou z TA je mikrovlnná ablace (microwave ablation – MWA) určená pro nádory o velikosti ideálně ≤ 3 cm, v rizikových oblastech lze využít i radiofrekvenční ablaci nebo netermální metodu – alkoholizaci, která ale má vyšší riziko lokální recidivy [3].

Ablační systémy zahrnují generátor energie a elektrodu ve formě jehly, která dodává energii přímo do cílové nádorové oblasti a způsobuje koagulační nekrózu. Principem je zahřátí tkáně minimálně na 60 °C. U použití mikrovln je dosažen větší objem nekrózy, zkrácení doby ablace a vyšší teplota dodávaná do cílové tkáně, navíc MWA je méně náchylná k ochlazení okolními cévami. Proto by měla být metodou volby u pacientů s HCC o velikosti ≤ 3 cm [4]. Účinnost léčby souvisí s řadou parametrů, jako je velikost nádoru, jeho lokalizace, přítomnost větších cév v okolí a použité nastavení ablace (výkon, doba ablace) [5].

Výkon využívající přístup přes cévní řečiště – TACE – je metoda relativně dostupná a indikovaná velké skupině pacientů s pokročilým onemocněním. Jedná se o pacienty s ložiskem > 3 cm nebo s multifokálním onemocněním [1]. TACE je založena na kombinaci efektu lokální ischemie a chemoterapie při selektivní obstrukci arteriálního zásobení nádoru. Využívá se přitom rozdílného cévního zásobení nádoru (převážně z jaterní tepny) a zdravého jaterního parenchymu (zejména z portální žíly).

Embolizační částice slouží také jako nosiče pro cytostatikum, nejčastěji doxorubicin. Pro embolizaci byl historicky nejpoužívanějším embolizačním materiálem lipiodol (tzv. konvenční TACE), nicméně výkon je technicky velmi náročný a cytostatikum se z emulze vylučuje do nádoru i systémové cirkulace poměrně rychle.

V současnosti je upřednostňována léčba nedegradabilními kalibrovanými hydrofilními sférickými částicemi (tzv. drug eluting beads), které mají specifickou standardizovanou velikost (30–900 μ m) a jsou nejčastěji složeny z polyvinylalkoholu. Mají schopnost nést až dvojnásobné množství doxorubicinu a chemoterapeutikum uvolňují do nádorové tkáně postupně [6]. Při použití malých částic se embolizační materiál dostává do periferie kapilárního řečiště s minimálním průnikem do systémového řečiště.

Další možností jsou preparáty s degradabilními částicemi (degradable starch microspheres), které způsobují okluzi cév po dobu 35–50 min a poté jsou rozloženy sérovými α -amylázami. Částečné obnovení průtoku krve embolizovanými tepnami je přibližně po 10–15 min [7]. Užívají se v případech, kde není možnost selektivní embolizace. Velikost částic embolizačního činidla je v průměru 50 μ m.

Klasické prognostické a prediktivní faktory

U pacientů s HCC podstupujících minimálně invazivní radioonkologické výkony se velmi často k prognostické stratifikaci a k predikci odpovědi na specifickou léčbu využívají nesérové biomarkery opírající se o charakteristiky primárního tumoru na zobrazovacích metodách či jeho histopatologického obrazu.

Z obecných prognostických faktorů OS se při termálních metodách používají věk a komorbidita pacienta, diferenciace a velikost tumoru, jeho lokalizace a přítomnost velkých cév v jeho okolí. S rostoucím věkem se zkracuje OS, přičemž jako hraniční se nejčastěji uvádí věk 65 let. Jako mezní velikost nádoru s lepší prognózou po TA je literárně uváděna hodnota 30 nebo 50 mm [8]. Negativním prediktivním faktorem pro lokální recidivu je větší velikost ablované léze (> 2 cm), blízkost tumoru k cévám velikosti ≥ 3 mm, blízkost bránice a horší diferenciace tumoru [9]. Klíčovým pro predikci lokální recidivy je pak parametr šíře bezpečnostního lemu ablace. Je-li minimální bezpečnostní lem větší než 4–5 mm, míra lokální recidivy u HCC o velikosti < 5 cm je obvykle < 5 % [10]. U vzdálené intrahepatální recidivy se za negativní prognostický faktor považuje zejména počet lézí před ablací (> 2) [11]. Právě lokální či vzdálená recidiva je přitom stran prognózy dlouhodobého přežití po TA nepříznivým faktorem. Při dlouhodobém sledování (5–10 let) pacientů po TA pomocí radiofrekvenční katérové ablace (RFA) někteří autoři zaznamenali intrahepatální recidivu až v 60 % případů; u pacientů s HCC podstupujících MWA je to v rozmezí 5–19 % [12].

U pacientů s HCC indikovaných k TACE jsou hlavními nesérovými prognostickými faktory komorbidita pacienta, velikost největšího ložiska (< či > 7 cm), přítomnost trombózy portální žíly, uni-lobární nebo bilobární postižení, přítomnost arteriovenózních zkratů či Child-Pugh skóre B při chronickém onemocnění jater [13,14]. Mezi prediktivní faktor ovlivňující OS pacientů podstupujících TACE je možné zařadit velikost sytící se – viabilní – části tumoru po sérii výkonů. Každých 10 ml objemu viabilního rezidua léze znamená vyšší riziko úmrtí o 20 % [15]. Mezi další faktory ovlivňující OS po TACE se řadí i míra tolerance nádoru k ischemickému stresu a citlivosti na chemoterapeutikum. Potenciálními faktory ovlivňujícími recidivu HCC po kompletní odpovědi na léčbu je věk > 60 let či distribuce chemoembolizačních částic. Pokud je akumulace částic v tumoru a okolní tkáni heterogenní, dochází k vyšší míře lokální recidivy [16].

Molekulární prognostické a prediktivní faktory

Biomarkery séra představují relativně snadný a neinvazivní způsob detekce nádoru, odhadu prognózy onemocnění a predikci úspěšnosti jeho léčby. Navzdory četným snahám najít molekuly jako možné biomarkery pro HCC zatím neexistuje ideální marker. Mnoho nových poznatků však ukázalo slibné využití sérových biomarkerů jak v diagnostice, tak v léčbě HCC. Podobně jako u resekce a transplantace jater, samotná léčba miniinvazivními radiologickými metodami narušuje integritu organismu, zákroky jsou navíc spojeny s reakcí organismu na hypoxický a termální inzul a vedou k uvolňování biomolekul do systémového oběhu. Vědomost o dynamice biomarkerů po intervenčních metodách a správné načasování jejich hodnocení se tak zdá být velmi důležité.

Alfa-fetoprotein

Mezi nejčastějšími biomarkery pro tyto účely je ve studiích zmiňován alfa-fetoprotein (AFP). Jedná se o glykoprotein tvořený fyziologicky v játrech lidského plodu. Po narození jeho hladina v krvi klesá. V dospělosti může být produkován některými nádory vč. HCC. Variabilní je jeho sekrece i v různých populacích pacientů a jeho sérová hladina bývá zvýšena také při cirhóze jater, hepatitidě či chronickém renálním selhání. Mnoho studií se zabývalo možnostmi využití AFP pro diagnostiku a screening HCC, nicméně zejména u rizikových pacientů s jaterní cirhózou zůstává problémem značně nízká senzitivita a specifita [17]. U pacientů s cirhózou se stanovenou hraniční hodnotou 20 $\mu\text{g/l}$ je jeho senzitivita 60 % a specifita 90 % [18]. Od 80. let byly proto zkoumány nové sérové biomarkery specifické pro HCC a jedním z nejnadějnějších markerů se stala specifitější izoforma AFP – tzv. Lens culinaris aglutinin (AFP-L3), u kterého se později prokázal i potenciál pro monitoraci odpovědi terapie.

AFP u pacientů s HCC podstupujících termální ablací

Bylo zjištěno, že hladiny AFP, AFP-L3 jsou po 1 měsíci od RFA výrazněji nižší oproti

hladinám před výkonem, což nasvědčuje, že tyto biomarkery mohou odrážet rozsah nádorového onemocnění a efekt RFA. Navíc zvýšené hladiny AFP po 1 měsíci po RFA korelují se zvýšenou mírou recidivy oproti pacientům, jejichž hladiny AFP byly v normě [18]. Studie zabývající se přesností nádorových markerů pro predikci recidivy HCC po RFA uvádějí, že hladiny AFP > 100 $\mu\text{g/l}$ a AFP-L3 > 15 % před i po ablací jsou významnými prediktory recidivy [19]. Další autoři potvrdili signifikantní rozdíl míry přežití u pacientů se zvýšenými hladinami AFP-L3 před ablací. U méně specifického markeru AFP nebyly tyto závěry potvrzeny [20].

AFP u pacientů s HCC podstupujících TACE

V dostupné literatuře se uvádí, že nízké hodnoty sérového AFP po 24 hodinách od výkonu (pokles o > 50 % výchozí hodnoty) jsou silným nezávislým prediktivním faktorem OS. Obdobně také snížení hladiny AFP (> 50 % hladiny před výkonem) po 3–4 týdnech od posledního plánovaného výkonu je prediktivním faktorem pro OS (34,9 vs. 13,2 měsíce) [21]. Navíc pacienti, u kterých nedošlo k významnému poklesu hladin AFP po TACE, mají až 4násobně vyšší riziko progresse onemocnění [22].

Hladina AFP-L3 je považována za negativní prognostický faktor u pacientů podstupujících TACE a pokles tohoto markeru (≥ 20 % původní hodnoty po dvou TACE cyklech) je nezávislým ukazatelem dobrého OS [23].

γ -glutamyltranspeptidáza

γ -glutamyltranspeptidáza (GGT) je známým enzymem zprostředkujícím transpeptidaci a hydrolyzu glutationu, má ale také důležitou úlohu v zánětlivých a nádorových procesech a bývá označován za biomarker oxidačního stresu jaterních buněk [24].

GGT u pacientů s HCC podstupujících termální ablací

Udává se, že enzymatická aktivita GGT před ablací je nezávislým prognostickým faktorem OS a přežití bez známek recidivy. Jednoleté, dvouleté a tříleté OS pro pacienty s vysokými vs. normálními aktivitami GGT (hraniční

hodnota 1,25 $\mu\text{kat/l}$) byly 87 vs. 96 %, 76 vs. 90 % a 66 vs. 84 %. Obdobné výsledky byly zjištěny i pro přežití bez recidivy [25].

GGT u pacientů s HCC podstupujících TACE

Přestože enzym GGT není specifickým nádorovým markerem, byla zjištěna asociace mezi aktivitou tohoto enzymu před embolizací a délkou přežití pacientů. Pacienti se zvýšenou aktivitou GGT nad 2,75 $\mu\text{kat/l}$ před embolizací měli významně kratší dobu do selhání léčby a zvýšená aktivita GGT souvisí s kratším OS [26]. Obdobně recentní studie identifikovala hladinu GGT jako nezávislý prognostický faktor pro celkové přežití u pacientů s pokročilými stadii HCC podstupujících TACE. Pacienti s nižšími výchozími hodnotami GGT (< 2 $\mu\text{kat/l}$ u žen a $< 2,9$ $\mu\text{kat/l}$ u mužů) měli medián přežití 13,8 měsíce oproti 7,2 měsíce u pacientů s hodnotami vyššími [27].

Des- γ -karboxyprotrombin (DCP)

Des- γ -karboxyprotrombin (DCP) známý také jako tzv. prothrombin induced by vitamin K absence-II (PIVKA II) je nefunkční prekurzor protrombinu. Jedná se o typ vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (vascular endothelial growth factor – VEGF), který má mitogenní a migrační vliv, stimuluje proliferaci buněk HCC aktivací signální dráhy Met-JAK1-STAT3 [28]. Korelace mezi hladinami DCP a HCC byla poprvé popsána v roce 1984 [29]. Od té doby mnoho studií prokázalo, že DCP je diagnostickým a prognostickým nádorovým markerem pro HCC, a v poslední době se objevují nadějně výsledky s možnostmi jeho využití jako biomarkeru predikce účinnosti termální ablace a TACE u pacientů s HCC.

DCP u pacientů s HCC podstupujících termální ablaci

Několik studií potvrdilo asociaci mezi hladinou DCP a progresí nádorového onemocnění HCC, rozměrem samotného ložiska a invazí tumoru do portální žíly [30]. Uvádí se, že míra přežití je významně nižší u pacientů se zvýšenými postablačními sérovými hladinami DCP

(> 40 mAU/ml), a DCP je tak významným nezávislým prediktorem pro OS. Navíc sérové hladiny DCP korelují s biologickou agresivitou HCC [31]. Bylo prokázáno, že vysoká hladina DCP po ablaci (≥ 100 mAU/ml) je rizikovým faktorem mortality a recidivy [32]. Na rozdíl od AFP je u DPC výhodou jeho vysoká specifita a senzitivita pro HCC, a to zejména u pacientů s časnými stadii onemocnění [33]. Určitou nevýhodou DCP jsou zvýšené sérové hladiny u pacientů s déletrvajícím obstrukčním ikterem, při nedostatku vitamínu K nebo u pacientů užívajících antagonisty vitamínu K.

DCP u pacientů s HCC podstupujících TACE

Pacienti s nízkou hladinou DCP před TACE (< 150 mAU/ml) vykazují lepší přežití, nízké hladiny jsou nezávislým prognostickým faktorem lepšího OS [34]. Podle tří studií s téměř 550 pacienty byla prokázána souvislost mezi hladinami DCP po TACE a OS (HR 0,39; 95 % CI 0,215–0,697), doba přežití ve skupině s DCP odpovědí (snížení hladiny > 50 %) byla delší než ve skupině bez DCP odpovědi (medián 26,7 vs. 9,3 měsíce) [21,35,36].

Zánětlivé markery

Je známo, že systémová zánětlivá odpověď hraje klíčovou úlohu ve vývoji a progresi nádoru, a existuje stále více důkazů, že systémový zánět koreluje s přežitím a prognózou onkologických pacientů [37]. C-reaktivní protein (CRP) je hepatocyty syntetizovaný marker, který má důležitou roli v zánětlivých procesech, apoptóze, fagocytóze, v produkci cytokinů (zejména interleukinu 6 (IL-6) a tumor nekrotizujícího faktoru alfa) a v onkogenezi. Pacienti s HCC s nealkoholickou steatózou jater a hodnotami CRP ≥ 5 mg/l mají významně kratší OS ($p = 0,012$) [38]. Významným parametrem odrážejícím rovnováhu mezi systémovým zánětem a adaptivní imunitou je poměr lymfocytů a neutrofilů (neutrophil to lymphocyte ratio – NLR). Ukázalo se, že onkologičtí pacienti s vyšším NLR (související se zánětlivými procesy a špatnou imunitní funkcí pacienta) mají horší prognózu z hlediska OS. Některé zánětlivé indikátory (CRP, IL-6) vč. poměru NLR se ukázaly

také jako biomarkery vhodné pro hodnocení predikce OS po intervenčních metodách.

Zánětlivé markery u pacientů s HCC podstupujících termální ablaci

Kromě lokálních účinků TA na destrukci tumoru jsou popisovány i necílené vedlejší systémové účinky vč. upregulace zánětlivých buněk a látek, a to jak přímo v játrech (zejména ve tkáni v těsném okolí koagulační nekrózy), tak i v séru [39]. Prokázalo se, že vysoké hladiny ($> 0,08$ mg/dl) před výkonem vysoce specifického CRP (high sensitivity CRP – hsCRP) jsou významným prognostickým faktorem OS (HR 1,59) a prediktivním faktorem pro recidivu (HR 1,32) u pacientů s počátečním stadiem HCC [40]. Rovněž nízké počáteční hladiny IL-6 (≤ 33 pg/ml) jsou nezávislým rizikovým faktorem pro recidivu HCC (HR 5,4), nicméně asociace s kratším přežitím bez nemoci a OS nebyla potvrzena [41]. U pacientů s nízkou hodnotou NLR ($< 2,5$) před výkonem je dokumentováno významně vyšší OS oproti pacientům s poměrem $> 2,5$ (38,1 vs. 33 měsíce) [42]. Navíc i vysoká hodnota NLR po termální ablaci je nezávislým prediktivním faktorem horšího OS a také rizikovým faktorem relapsu [43].

Zánětlivé markery u pacientů s HCC podstupujících TACE

Pacienti s trvale normálním či se zlepšeným poměrem NLR (po 6 týdnech od TACE) mají výrazně lepší medián OS oproti non-respondentům (36,7 vs. 10,6 měsíce) a podle multivariátní analýzy je NLR odpověď nezávislým prediktivním faktorem OS [44]. Již dříve bylo prokázáno, že sérové hladiny CRP mohou být použity jako potenciální prognostické sérové markery u pacientů s HCC léčených TACE. Studie uvádí, že vysoké hladiny CRP před TACE (> 10 mg/l) jsou nezávislými rizikovými faktory pro kratší přežití bez progresse onemocnění, a naznačily, že vysoké sérové hladiny CRP mohou sloužit jako indikátor agresivního potenciálu nádoru a jeho horší prognózy u pacientů s tumory o velikosti > 5 cm [45]. Sérové hladiny IL-6 a IL-8 před výkonem rovněž predikují pacientovu lokální nádoro-

vou odpověď po TACE a jsou také ukazatelem prognózy OS. Pacienti s vysokými hladinami IL-6 (> 13,5 pg/ml) a IL-8 (> 36,4 pg/ml) vykazují po TACE až 3× kratší OS [46].

VEGF

HCC se řadí mezi hypervaskularizované nádory a bylo u něj identifikováno několik deregulovaných signálních drah spojených s angiogenezí vč. dráhy VEGF [47]. VEGF je silný angiogenní cytokin, který indukuje proliferaci nádorových buněk a angiogenezi. Je známo, že sérové hladiny VEGF jsou u pacientů s HCC zvýšené, a byla prokázána asociace s rychlostí progresse onemocnění a také s OS.

VEGF u pacientů s HCC podstupujících TACE

Chemoembolizací navozená hypoxie vede nejen k destrukci nádorových buněk, ale v první fázi především indukuje tvorbu a uvolnění angiogenních faktorů vč. VEGF.

Několik studií prokázalo statisticky nižší hladiny VEGF po TACE u pacientů s delším OS, zatímco u pacientů se zvýšenými hladinami VEGF i po 7 dnech od výkonu byla pozorována progresse onemocnění. Obdobné výsledky byly publikovány i pro hladiny HIF-1 α , což je pochopitelné vzhledem k přímé regulaci exprese VEGF tímto faktorem. Pacienti s nižšími hladinami HIF-1 α vykazují vyšší podíl kompletní odpovědi po TACE [48].

mikroRNA (miRNA)

Jedná se o krátké nekódující RNA, které posttranskripčně regulují genovou expresi vazbou na specifické mediátorové RNA, čímž dochází k jejich degradaci nebo inhibici translace v protein. Tímto způsobem miRNA regulují jak fyziologické, tak i patologické procesy v jaterní tkáni, přičemž některé z nich jsou důležitým článkem v kancerogenezi HCC. Jedná se zejména o ovlivnění procesu buněčné migrace a invazivity, apoptózy, buněčného dělení, proliferace nebo metastazování. U HCC je např. známa upregulace miR-21, miR-25, miR-32, miR-155-5p, miR-210, miR-221 a tyto miRNA jsou tedy považovány za protoonkogeny. Snížená exprese je naopak popsána u nádorových supresorů miR-29a, miR-31, miR-33, miR-122, miR-126, miR-142,

miR-152, miR-194, miR-200a, miR-320a, miR-451 a miR-1301 [49].

Nádorový supresor miR-122 je hepatospecifický, tvoří až 70 % celkového množství jaterních miRNA a hraje důležitou úlohu v homeostáze a hepatokarcinogenezi [50,51]. Snížená exprese miR-122 a zvýšená exprese jejích cílových genů je pozorována u HCC ve srovnání s nenádorovou jaterní tkání, kde je spojena s hepatokarcinogenezí, metastázami, špatnou prognózou a sníženou odpovědí na chemoterapii. Na hepatokarcinogenezi se podílí více genů, na které cílí miR-122, vč. onkogenů cyklinu G1, rodiny dezintegrinů a matrixové metaloproteinázy 10 (ADAM10), sérum response faktoru (SRF), insulin-like růstového faktoru 1 (IGF-1R) a dalších [52]. Významným nádorovým supresorem je i miR-34a, která je přímým cílem proteinu p53 a indukuje apoptózu a zástavu buněčného cyklu. Její snížená exprese je známá u různých typů nádorů vč. HCC [53]. Dalším nádorovým supresorem je miR-26a, která ovlivňuje angiogenezi vazbou na gen pro růstový faktor hepatocytů (dráha c-Met), a tím inhibuje vývoj HCC. MiR-200a hraje klíčovou úlohu v epiteliálně-mezenchymální transkripci represí klíčových transkripčních faktorů (ZEB1, ZEB2), regulací signalizace β -kateninové dráhy a ovlivněním receptoru pro endoteliální růstový faktor [54]. MiR-21 a miR-210 jsou protoonkogeny, které regulují angiogenezi zejména prostřednictvím VEGF [54].

miRNA u pacientů s HCC podstupujících termální ablaci

Pacienti léčení RFA s vysokou předablační plazmatickou hladinou miR-122 mají signifikantně nižší OS než pacienti s nízkou hladinou, a miR-122 je tedy nezávislým negativním prognostickým faktorem pro předpověď OS [55]. Uvádí se, že pacienti s nízkou expresí miR-34a mají vyšší pravděpodobnost recidivy onemocnění po RFA až o téměř 30 % [56]. Další studie uvádí, že snížené sérové hladiny miR-26a před ablací HCC jsou nezávislým negativním rizikovým faktorem pro přežití bez nemoci. Obdobná zjištění byla pozorována u tumorsupresoru miR-29a [57]. Nárůst koncentrace miR-210 a miR-200a v krevní

plazmě ihned po ablací byl asociovaný s nádorovou progresí do 3 měsíců po výkonu (při 100% specifitě a téměř 60% senzitivitě) [58].

miRNA u pacientů s HCC podstupujících TACE

Zvýšené hladiny miR-200a před výkonem vystupují jako nezávislý prognostický faktor spojený s přežitím [59]. Podobně zvýšená hladina miR-210 před výkonem významně koreluje s kratším OS a pacienti s odpovědí po léčbě TACE měli 2× vyšší sérové hladiny miR-210 než pacienti bez odpovědi [60]. U pacientů s HCC léčených TACE má procedura přímý vliv na změny sérových hladin na hypoxii závislých miRNA [61]. V nedávné studii bylo zveřejněno, že pacienti s vyššími změnami miR-21 naměřenými před zákrokem a po něm měli významně kratší přežití bez progresse onemocnění (5,6 vs. 1,4 měsíce) [62].

Závěr

I přes dominantní užití klasických parametrů pro hodnocení prognózy a predikce léčebné odpovědi u pacienta s HCC léčeného radiologickými intervenčními metodami v posledním desetiletí sledujeme významný posun zájmu ve výzkumu moderních molekulárních markerů. Vzhledem k prokázané vazbě jednotlivých markerů na OS či recidivu onemocnění má smysl hledat souvislosti mezi jednotlivými molekulárními markery, charakterem onemocnění, imunitní a zánětlivou reakcí člověka na nádor a na samotnou léčbu.

V současnosti se častěji využívají např. biomarkery genetické (mutace DNA), hladiny mikroRNA nebo přítomnost nádorových buněk v krvi v molekulární diagnostice chronické myeloidní leukemie, nádorů tlustého střeva, prsu, plic nebo melanomu [63].

U HCC je užití sérových biomarkerů velmi omezené, nedostatečné využití je zejména pro stratifikaci rizika a časnou detekci HCC, predikci prognózy a pro předpověď odpovědi na léčbu. Rutinně užívaným biomarkerem pro zhodnocení prognózy onemocnění je pouze AFP. Přesto se objevují studie poukazující na nové sérové biomarkery, které mají potenciál pomoci v budoucnu kla-

Tab. 1. Přehled prognostických faktorů celkového přežití u pacientů s hepatocelulárním karcinodem podstupujících radiologické onkologické intervence.

	Prognostické faktory pro termální ablací	Prognostické faktory pro transarteriální chemoembolizaci
Věk, velikost ložiska, počet lézí vzhledem k celkovému přežití [8–10,13,14,16]	+	+
Trombóza portální žíly, atriovenózní zkraty [13,14]		+
Velikost ložiska vzhledem k lokální recidivě, šíře bezpečnostního lemu, objem ložiska, objem viabilní části ložiska po léčbě [8,9,12,14,15]	+	+
AFP-L3 [20,23]	+	+
GGT [25–27]	+	+
DCP [30,34]	+	+
CRP, hsCRP [40,45]	+	+
NLR [42]	+	
IL-6, IL-8 [46]		+
mikroRNA [55,57,59,60,62]	+	+

AFP-L3 – Lens culinaris aglutinin, CRP – C-reaktivní protein, hsCRP – high sensitivity CRP, DCP – des- γ -karboxyprotrombin, GGT – gama-glutamyltransferáza, NLR – poměr lymfocytů a neutrofilů, IL – interleukin

Tab. 2. Přehled prediktivních faktorů celkového přežití a recidivy onemocnění u pacientů s hepatocelulárním karcinodem podstupujících radiologické onkologické intervence.

	Prediktivní faktory pro termální ablací	Prediktivní faktory pro transarteriální chemoembolizaci
Věk, velikost ložiska, počet lézí vzhledem k celkovému přežití [9]	+	
Trombóza portální žíly, AV zkraty [12]		
Velikost ložiska vzhledem k lokální recidivě, šíře bezpečnostního lemu, objem ložiska, objem viabilní části ložiska po léčbě [9,10,15]	+	+
AFP [18,19,21,22]	+	+
AFP-L3 [19,23]	+	+
DCP [21,31,32,35,36]	+	+
hsCRP [40]	+	
NLR [43,44]	+	+
IL-6 [41]	+	
mikroRNA [56,58,62]	+	+
VEGF [48]		+

AFP – alfa-fetoprotein, AFP-L3 – Lens culinaris aglutinin, CRP – C-reaktivní protein, hsCRP – high sensitivity CRP, DCP – des- γ -karboxyprotrombin, GGT – gama-glutamyltransferáza, NLR – poměr lymfocytů a neutrofilů, IL – interleukin, VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor

sickým markerům a zobrazovacím metodám (tab. 1,2). Díky těmto sérovým molekulárním biomarkerům bude prav-

děpodobně více pacientů detekovaných v časných stádiích HCC a bude zlepšena personalizace léčby, která by mohla vést

k ještě lepším výsledkům terapie. Personalizace léčby by mohla mimo jiné optimalizovat lékařské intervence (volbu

metody terapie, načasování léčby) nebo změnit management sledování pacientů po intervenčních výkonech (intenzifikovat kontrolní vyšetření u rizikových skupin nebo i individualizovat časové intervaly kontrol). Ačkoli několik biomarkerů ukázalo slibné výsledky ve studiích fáze II, většina sérových biomarkerů stále vyžaduje ověření ve velkých studiích fáze III. Spolu s precizním hodnocením radiologických studií sleduje využití sérových biomarkerů společný cíl – efektivnější a kvalitnější péči o onkologického pacienta.

Limitace

Autoři jsou si vědomi omezeného srovnávání výsledků jednotlivých studií s nehomogenními skupinami pacientů s různými velikostmi a stadii nádorů, s rozdílnými typy použitých embolizačních činidel (degradabilní a nedegradabilní částice s různými velikostmi DCB) či technikami ablačních metod.

Podporující agentury a sponzoři

Tato publikace vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektu Význam radiologických intervencí a pokročilých zobrazovacích metod v diagnostice a léčbě pacientů s maligním onemocněním (MUNI/A/1388/2021) financovaného z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, které poskytl MŠMT v roce 2022.

Literatura

- Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19(3): 329–338. doi: 10.1055/s-2007-1007122.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69(1): 182–236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
- Zhu F, Rhim H. Thermal ablation for hepatocellular carcinoma: what's new in 2019. *Chin Clin Oncol* 2019; 8(6): 58. doi: 10.21037/cco.2019.11.03.
- Reig M, Forner A, Rimola J et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update. *J Hepatol* 2022; 76(3): 681–693. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018.
- Brace C. Thermal tumor ablation in clinical use. *IEEE Pulse* 2011; 2(5): 28–38. doi: 10.1109/MPUL.2011.942603.
- Varela M, Real MI, Burrell M et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007; 46(3): 474–481. doi: 10.1016/j.jhep.2006.10.020.
- Rohan T, Husty J, Andrasina T et al. DSM (degradable starch microspheres) – embolization material expanding the possibilities of transarterial chemoembolisation of the liver. *Ces Radiol* 2020; 74(2): 108–113.
- Lu Z, Sun Z, Liu C et al. Prognostic nomogram for hepatocellular carcinoma with radiofrequency ablation: a retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2021; 21(1): 751. doi: 10.1186/s12885-021-08505-0.
- Komorizono Y, Oketani M, Sako K et al. Risk factors for local recurrence of small hepatocellular carcinoma tumors after a single session, single application of percutaneous radiofrequency ablation. *Cancer* 2003; 97(5): 1253–1262. doi: 10.1002/cncr.11168.
- Cho YK, Rhim H, Noh S. Radiofrequency ablation versus surgical resection as primary treatment of hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria: a systematic

review. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26(9): 1354–1360. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06812.x.

- Kim JS, Kim W, So YH et al. Topographical impact of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma on local recurrence after radiofrequency ablation. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48(1): 66–72. doi: 10.1097/MCG.0b013e318294521f.
- Izzo F, Granata V, Grassi R et al. Radiofrequency ablation and microwave ablation in liver tumors: an update. *Oncologist* 2019; 24(10): e990–e1005. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0337.
- Rohan T, Uher M, Matkulčík P et al. Prognostic survival factors of hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. *Klin Onkol* 2020; 33(3): 214–219. doi: 10.14735/amko2020214.
- Kadalayil L, Benini R, Pallan L et al. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer. *Ann Oncol* 2013; 24(10): 2565–2570. doi: 10.1093/annonc/mdt247.
- Staňková M, Andrasina T, Sedmík J et al. Přežívání pacientů s hepatocelulárním karcinomem léčených transarteriální chemoembolizací s drug-eluting beads. *Ces Radiol* 2015; 69(2): 106–115.
- Colecchia A, Schiumerini R, Cucchetti A et al. Prognostic factors for hepatocellular carcinoma recurrence. *World J Gastroenterol* 2014; 20(20): 5935–5950. doi: 10.3748/wjg.v20.i20.5935.
- Abu El Makarem M. An overview of biomarkers for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepat Mon* 2012; 12(10 HCC): e6122. doi: 10.5812/hepatmon.6122.
- Wang N-Y, Wang C, Li W et al. Prognostic value of serum AFP, AFP-L3, and GP73 in monitoring short-term treatment response and recurrence of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(4): 1539–1544. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.4.1539.
- Tateishi R, Shiina S, Yoshida H et al. Prediction of recurrence of hepatocellular carcinoma after curative ablation using three tumor markers. *Hepatology* 2006; 44(6): 1518–1527. doi: 10.1002/hep.21408.
- Toyoda H, Kumada T, Kaneoka Y et al. Prognostic value of pretreatment levels of tumor markers for hepatocellular carcinoma on survival after curative treatment of patients with HCC. *J Hepatol* 2008; 49(2): 223–232. doi: 10.1016/j.jhep.2008.04.013.
- Lee YK, Kim SU, Kim DY et al. Prognostic value of α -fetoprotein and des- γ -carboxy prothrombin responses in patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. *BMC Cancer* 2013; 13: 5. doi: 10.1186/1471-2407-13-5.
- Riaz A, Ryu RK, Kulik LM et al. Alpha-fetoprotein response after locoregional therapy for hepatocellular carcinoma: oncologic marker of radiologic response, progression, and survival. *J Clin Oncol* 2009; 27(34): 5734–5742. doi: 10.1200/JCO.2009.23.1282.
- Huang C, Sheng S, Sun X et al. Lens culinaris agglutinin-reactive α -fetoprotein decline after transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma predicts survival. *Clin Chim Acta* 2014; 431: 232–238. doi: 10.1016/j.cca.2014.02.009.
- Zhang J-B, Chen Y, Zhang B et al. Prognostic significance of serum gamma-glutamyl transferase in patients with intermediate hepatocellular carcinoma treated with transcatheter arterial chemoembolization. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23(9): 787–793. doi: 10.1097/MEG.0b013e32834902dd.
- Ma H, Zhang L, Tang B et al. γ -Glutamyltranspeptidase is a prognostic marker of survival and recurrence in radiofrequency-ablation treatment of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(9): 3084–3089. doi: 10.1245/s10434-014-3724-4.
- Guiu B, Deschamps F, Boulon M et al. Serum gamma-glutamyl-transferase independently predicts outcome after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: external validation. *Cardiovasc Intervent Ra-*

diol 2012; 35(5): 1102–1108. doi: 10.1007/s00270-011-0293-9.

- Guo J, Liu S, Gao S et al. γ -Glutamyltranspeptidase as a prognostic biomarker in advanced hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2021; 32(3): 419–428.e2. doi: 10.1016/j.jvir.2020.07.020.
- Zhang Y-S, Chu J-H, Cui S-X et al. Des- γ -carboxy prothrombin (DCP) as a potential autologous growth factor for the development of hepatocellular carcinoma. *Cell Physiol Biochem* 2014; 34(3): 903–915. doi: 10.1159/000366308.
- Liebman HA, Furie BC, Tong MJ et al. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1984; 310(22): 1427–1431. doi: 10.1056/NEJM198405313102204.
- Koike Y, Shiratori Y, Sato S et al. Des-gamma-carboxy prothrombin as a useful predisposing factor for the development of portal venous invasion in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective analysis of 227 patients. *Cancer* 2001; 91(3): 561–569. doi: 10.1002/1097-0142(20010201)91:3<561::aid-cncr1035>3.0.co;2-n.
- Lee S, Rhim H, Kim Y et al. Post-ablation des-gamma-carboxy prothrombin level predicts prognosis in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2016; 36(4): 580–587. doi: 10.1111/liv.12991.
- Takahashi S, Kudo M, Chung H et al. PIVKA-II is the best prognostic predictor in patients with hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation therapy. *Oncology* 2008; 75 (Suppl 1): 91–98. doi: 10.1159/000173429.
- Li B, Li B, Guo T et al. Artificial neural network models for early diagnosis of hepatocellular carcinoma using serum levels of α -fetoprotein, α -fetoprotein-L3, des- γ -carboxy prothrombin, and Golgi protein 73. *Oncotarget* 2017; 8(46): 80521–80530. doi: 10.18632/oncotarget.19298.
- Kimura H, Ohkawa K, Miyazaki M et al. Subclassification of patients with intermediate-stage (Barcelona Clinic Liver Cancer stage-B) hepatocellular carcinoma using the up-to-seven criteria and serum tumor markers. *Hepatol Int* 2017; 11(1): 105–114. doi: 10.1007/s12072-016-9771-0.
- Saeki I, Yamasaki T, Tanabe N et al. A new therapeutic assessment score for advanced hepatocellular carcinoma patients receiving hepatic arterial infusion chemotherapy. *PLoS One* 2015; 10(5): e0126649. doi: 10.1371/journal.pone.0126649.
- Park W-H, Shim J-H, Han S-B et al. Clinical utility of des- γ -carboxyprothrombin kinetics as a complement to radiologic response in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2012; 23(7): 927–936. doi: 10.1016/j.jvir.2012.04.021.
- Lucatelli P, Burrell M, Guiu B et al. CIRSE standards of practice on hepatic transarterial chemoembolisation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2021; 44(12): 1851–1867. doi: 10.1007/s00270-021-02968-1.
- Safcak D, Drazilova S, Gazda J et al. Nonalcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma: clinical patterns, outcomes, and prognostic factors for overall survival – a retrospective analysis of a Slovak cohort. *J Clin Med* 2021; 10(14): 3186. doi: 10.3390/jcm10143186.
- Ahmed M, Kumar G, Gourevitch S et al. Radiofrequency ablation (RFA)-induced systemic tumor growth can be reduced by suppression of resultant heat shock proteins. *Int J Hyperthermia* 2018; 34(7): 934–942. doi: 10.1080/02656736.2018.1462535.
- Fujiwara N, Tateishi R, Nakagawa H et al. Slight elevation of high-sensitivity C-reactive protein to predict recurrence and survival in patients with early stage hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2015; 45(6): 645–655. doi: 10.1111/hepr.12398.
- Cho HJ, Kim SS, Ahn SJ et al. Low serum interleukin-6 levels as a predictive marker of recurrence in patients with hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma.

- noma who underwent curative treatment. *Cytokine* 2015; 73(2): 245–252. doi: 10.1016/j.cyto.2015.02.027.
42. Chu MO, Shen C-H, Chang T-S et al. Pretreatment inflammation-based markers predict survival outcomes in patients with early stage hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *Sci Rep* 2018; 8(1): 16611. doi: 10.1038/s41598-018-34543-z.
43. Chen T-M, Lin C-C, Huang P-T et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with mortality in early hepatocellular carcinoma patients after radiofrequency ablation. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27(3): 553–561. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06910.x.
44. Pinato DJ, Sharma R. An inflammation-based prognostic index predicts survival advantage after transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. *Transl Res* 2012; 160(2): 146–152. doi: 10.1016/j.trsl.2012.01.011.
45. Jun CH, Ki HS, Lee KH et al. Impact of serum C-reactive protein level on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma undergoing TACE. *Clin Mol Hepatol* 2013; 19(1): 70–77. doi: 10.3350/cmh.2013.19.1.70.
46. Loosen SH, Schulze-Hagen M, Leyh C et al. IL-6 and IL-8 serum levels predict tumor response and overall survival after TACE for primary and secondary hepatic malignancies. *Int J Mol Sci* 2018; 19(6): 1766. doi: 10.3390/ijms19061766.
47. Xiong XX, Qiu XY, Hu DX et al. Advances in hypoxia-mediated mechanisms in hepatocellular carcinoma. *Mol Pharmacol* 2017; 92(3): 246–255. doi: 10.1124/mol.116.107706.
48. Tampaki M, Doumba PP, Deutsch M et al. Circulating biomarkers of hepatocellular carcinoma response after locoregional treatments: new insights. *World J Hepatol* 2015; 7(14): 1834–1842. doi: 10.4254/wjh.v7.i14.1834.
49. Xu X, Tao Y, Shan L et al. The role of MicroRNAs in hepatocellular carcinoma. *J Cancer* 2018; 9(19): 3557–3569. doi: 10.7150/jca.26350.
50. Kutay H, Bai S, Datta J et al. Downregulation of miR-122 in the rodent and human hepatocellular carcinomas. *J Cell Biochem* 2006; 99(3): 671–678. doi: 10.1002/jcb.20982.
51. Coulouarn C, Factor VM, Andersen JB et al. Loss of miR-122 expression in liver cancer correlates with suppression of the hepatic phenotype and gain of metastatic properties. *Oncogene* 2009; 28(40): 3526–3536. doi: 10.1038/ncr.2009.211.
52. Nakao K, Miyaaki H, Ichikawa T. Antitumor function of microRNA-122 against hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2014; 49(4): 589–593. doi: 10.1007/s00535-014-0932-4.
53. Dang Y, Luo D, Rong M et al. Underexpression of miR-34a in hepatocellular carcinoma and its contribution towards enhancement of proliferating inhibitory effects of agents targeting c-MET. *PLoS One* 2013; 8(4): e61054. doi: 10.1371/journal.pone.0061054.
54. Slabý O, Svoboda M. MikroRNA v onkologii. Praha: Galén 2012.
55. Cho HJ, Kim JK, Nam JS et al. High circulating microRNA-122 expression is a poor prognostic marker in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma who undergo radiofrequency ablation. *Clin Biochem* 2015; 48(16–17): 1073–1078. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.06.019.
56. Cui X, Wu Y, Wang Z et al. MicroRNA-34a expression is predictive of recurrence after radiofrequency ablation in early hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol* 2015; 36(5): 3887–3893. doi: 10.1007/s13277-014-3031-5.
57. Cho HJ, Kim SS, Nam JS et al. Low levels of circulating microRNA-26a/29a as poor prognostic markers in patients with hepatocellular carcinoma who underwent curative treatment. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017; 41(2): 181–189. doi: 10.1016/j.clinre.2016.09.011.
58. Andrasina T, Juracek J, Zavadil J et al. Thermal ablation and transarterial chemoembolization are characterized by changing dynamics of circulating microRNAs. *J Vasc Interv Radiol* 2021; 32(3): 403–411. doi: 10.1016/j.jvir.2020.10.024.
59. Liu M, Liu J, Wang L et al. Association of serum microRNA expression in hepatocellular carcinomas treated with transarterial chemoembolization and patient survival. *PLoS One* 2014; 9(10): e109347. doi: 10.1371/journal.pone.0109347.
60. Zhan M, Li Y, Hu B et al. Serum microRNA-210 as a predictive biomarker for treatment response and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25(8): 1279–1287.e1. doi: 10.1016/j.jvir.2014.04.013.
61. Zavadil J, Juráček J, Čechová B et al. Dynamic changes in circulating microRNA levels in liver cancer patients undergoing thermal ablation and transarterial chemoembolization. *Klin Onkol* 2019; 32 (Suppl 1): 164–166.
62. Pelizzaro F, Cardin R, Sartori A et al. Circulating microRNA-21 and microRNA-122 as prognostic biomarkers in hepatocellular carcinoma patients treated with transarterial chemoembolization. *Biomedicines* 2021; 9(8): 890. doi: 10.3390/biomedicines9080890.
63. Nalejska E, Mączczyńska E, Lewandowska MA. Prognostic and predictive biomarkers: tools in personalized oncology. *Mol Diagn Ther* 2014; 18(3): 273–284. doi: 10.1007/s40291-013-0077-9.

Results of the study of mucosal immunity indices in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx during radiotherapy or chemoradiotherapy therapy and immunotherapy with α/β -defensins

Výsledky studie ukazatelů slizniční imunity u pacientů s karcinomem ústní dutiny a orofaryngu během radioterapie nebo chemoradioterapie a imunoterapie α/β -defenziny

Hirna H. A.^{1,2}, Maltsev D. V.³, Rozhko M. M.², Kostyshyn I. D.¹

¹ Department of Oncology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ivano-Frankivsk, Ukraine

² Department of Dentistry, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ivano-Frankivsk, Ukraine

³ Laboratory of Immunology and Molecular Biology, Institute of Experimental and Clinical Medicine, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary

Background: The aim of the study was to investigate the concentration of interferon (INF)- α , INF- γ , interleukin (IL)-6, and secretory IgA (sIgA) in saliva during various regimens of antitumour treatment and immunotherapy (IT) with α/β -defensins in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx in order to find ways to increase the effectiveness and improvement of the tolerability of antitumour treatment on the base of the identification of biomarkers for the evaluation of the antitumour effect and the prediction of complications. **Materials and methods:** We have studied the changes in the immunity indices of 105 patients who were diagnosed with squamous cell carcinoma of the oral cavity or oropharynx for the first time. The patients received radiotherapy (RT) or chemoradiotherapy and IT with α/β -defensins in different doses (40 and 60 mg) at the 1st phase of the special treatment. **Results:** A determined drop in the concentration of INF- α after cytostatic treatment, and the additional use of IT with α/β -defensins in different doses do not produce the protective effect on the production of INF- α . Regarding INF- γ , a more than two-fold decrease in the concentration of INF- γ in the saliva of patients in group receiving a double dose of an immunotherapeutic agent along with radiation therapy (RT) was noted, which may indicate an adjuvant effect of α/β -defensins in relation to RT, enhancing its antitumour influence, and thereby ensuring the regression of neoplasia. In case of an increased dose of α/β -defensins use during RT, there was found immunomodulatory effect in relation to IL-6. In the group of patients who received RT and a higher dose of the immune agent, the "scissors phenomenon" was noted – a simultaneous decrease in the concentration of INF- γ and an increase in the concentration of sIgA in saliva, which, taking into account the reduced risk of mucositis and better regression of the tumour, shows the meaningful adjuvant and immunomodulating effects of α/β -defensin therapy in the study group. **Conclusion:** High-dose IT with α/β -defensins against the background of cytostatic therapy in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx potentially leads to an adjuvant and immunomodulatory effect with a decrease in the concentration of INF- γ and a parallel increase in the concentration of sIgA in saliva, i.e., reconstruction of the immune response from Th1- to Th2-profile – the profile associated with the tumour regression. With the development of the radio-induced mucositis in these patients, a decrease in concentration of sIgA in saliva with a tendency to a progressive

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.



Halyna Anatoliyivna Hirna
Department of Oncology
Ivano-Frankivsk National Medical University
Halyska Street 2
Ivano-Frankivsk
Ukraine
e-mail: halynagirna@gmail.com,
ggyrna@ifnmu.edu.ua;

Submitted/Obdrženo: 2. 8. 2022

Accepted/Přijato: 30. 8. 2022

doi: 10.48095/ccko2023112

decrease of this index with the increase of mucositis severity was noted. The data obtained allow us to consider INF- γ and sIgA as biomarkers of the effectiveness of traditional anticancer therapy during the use of α/β -defensins, and sIgA as a biomarker of the risk of developing radio-induced mucositis in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx, which should be verified in further clinical studies with better design.

Key words

cancer – oral cavity – oropharynx – immunotherapy – regression – interferon- α – interferon- γ – secretory IgA

Souhrn

Východiska: Cílem této studie bylo sledovat koncentrace interferonu (INF)- α , INF- γ , interleukinu (IL)-6 a sekrečního imunoglobulinu A (sIgA) ve slinách během různých režimů protinádorové terapie a imunoterapie (IT) pomocí α/β -defenzinů u pacientů s karcinomem ústní dutiny a orofaryngu s cílem najít způsob jak zvýšit účinnost a zlepšit snášenlivost protinádorové terapie na základě stanovení biomarkerů pro hodnocení protinádorového účinku a pro predikci komplikací. **Materiál a metody:** Zkoumali jsme změny ukazatelů imunity u 105 pacientů, kterým byl poprvé diagnostikován skvamocelulární karcinom ústní dutiny nebo orofaryngu. V 1. fázi speciální léčby pacienti postoupili radioterapii (RT) nebo chemoradioterapii a IT pomocí α/β -defenzinů v různých dávkách (40 a 60 mg). **Výsledky:** Zjištěný pokles koncentrace INF- α po léčbě cytostatiky a následné využití IT pomocí preparátu s α/β -defenziny v různých dávkách nemá na tvorbu INF- α protektivní účinek. Co se týká INF- γ , ve slinách pacientů ze skupiny, která spolu s radioterapií dostávala dvojnásobnou dávku IT, byl zaznamenán více než dvojnásobný pokles koncentrace INF- γ , což může indikovat adjuvantní efekt α/β -defenzinů při RT, zvýšení jejího protinádorového působení a tedy zajištění regrese nádoru. V případě zvýšené dávky α/β -defenzinů během RT byl ve vztahu k IL-6 pozorován imunomodulační efekt. Ve skupině pacientů, kteří podstoupili RT a dostávali vyšší dávky IT, byl pozorován tzv. nůžkový efekt, tj. současný pokles koncentrace INF- γ a zvýšení koncentrace sIgA ve slinách, což svědčí o významném adjuvantním a imunomodulačním účinku, pokud vezmeme v úvahu snížené riziko mukozitidy a lepší regresi tumoru. **Závěr:** IT s vysokými dávkami α/β -defenzinů na podkladě terapie cytostatiky u pacientů s karcinomem ústní dutiny a orofaryngu potenciálně vede k adjuvantnímu a imunomodulačnímu účinku při poklesu koncentrace INF- γ a k současnému zvýšení koncentrace sIgA ve slinách, tj. k rekonstrukci imunitní odpovědi z profilu Th1 na profil Th2, který je spojený s regresí tumoru. Při rozvoji mukozitidy vyvolané radioterapií byla u těchto pacientů zaznamenána snížená koncentrace sIgA ve slinách s tendencí k progresivnímu snížení tohoto ukazatele se zvyšující se závažností mukozitidy. Získaná data nám umožnila posoudit INF- γ a sIgA jako biomarkery účinnosti tradiční protinádorové terapie během podávání α/β -defenzinů a sIgA jako biomarkery rizika rozvoje mukozitidy vyvolané radioterapií u pacientů s karcinomem ústní dutiny a orofaryngu, což je třeba ověřit v dalších klinických studiích s lepším designem.

Klíčová slova

karcinom – ústní dutina – orofarynx – imunoterapie – regrese – interferon- α – interferon- γ – sekreční imunoglobulin A

Introduction

Due to the latest advances in immunology, it has been determined that the local antitumour immune response is an important factor in controlling the growth of the tumour in the human body [1]. Therefore, the study of indices of local immunity turns out to be an attractive prospect for finding the effective biomarkers for assessing the severity of the patients' condition and predicting the course of an oncological disease. In case of cancer of the oral cavity and oropharynx, it is advisable to study indices of mucosal immunity of the oropharyngeal system [2].

Interferon (INF)- α and INF- γ play a key role in the antitumour immune response of the human body [3]. They are produced mostly by Th1-cells in the area of inflammation, both in response to tumour antigens and to the action of gamma-rays during therapy, and affect the generation and properties of im-

mune and malignant cells [4]. The biological effects of interleukin (IL)-6 are diverse, but the important thing is that this cytokine can be involved into the pathogenesis of the tumourigenic process, increasing inflammation and angiogenesis, which sometimes contributes to the progression of the tumour process and metastasis. IL-6 can participate in the formation of tumour resistance to chemotherapy (CHT), which allows some researchers to consider this cytokine as a factor in enhanced tumour growth [5]. As it is known, the dominant class of immunoglobulins in saliva is secretory IgA (sIgA) – an effector of humoral immunity of the mucous membrane of the oral cavity which plays an important role in its protection against infectious and tumourigenic factors [6]. It is believed that the level of sIgA in saliva is a sensitive index of immune-mediated diseases, and its diagnostic value in cancer of the oral cavity and orophar-

ynx should be studied in more details in the future [7].

An increased level of defensins is found in the saliva of patients with oral cavity cancer compared to healthy individuals [8,9]. As it is known, defensins are the immune peptides that have antimicrobial and cytotoxic properties [10], and their potential influence on the development of the malignant process is promising for further scientific study. An immunotherapeutic agent containing natural α/β -defensins may be a useful tool in conventional radiotherapy (RT) and chemoradiotherapy (CHRT) due to its immunomodulatory effect and potential ability to enhance the efficacy of immune peptide antitumour therapy. It seems appropriate to study the effect of a medicine based on α/β -defensins on the indices of local immunity in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx during RT or CHRT treatment, in particular, on the concentration of INF- α ,

INF- γ , IL-6, sIgA in saliva, which are important indices of mucosal immune protection of the human body.

The aim of the work is to study the concentration of INF- α , INF- γ , IL-6, sIgA in saliva during different regimens of anticancer treatment and immunotherapy (IT) with α/β -defensins in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx in order to find the ways to increase the effectiveness and improve the tolerability of anticancer treatment due to the identification of biomarkers for the evaluation of the antitumour effect and the prediction of complications.

The tasks of the study are: 1) to study the concentrations of INF- α , INF- γ , IL-6, sIgA in saliva during various regimens of antitumour treatment and IT with α/β -defensins; 2) to study the concentrations of INF- α , INF- γ , IL-6, sIgA in saliva during the development of chemoradiotherapy-induced mucositis of the oral mucous membrane; 3) to evaluate the possibility of using the studied laboratory indices as biomarkers of the effectiveness of the treatment and prevention of complications.

The endpoints of the study are: 1) differences in the concentration of INF- α , INF- γ , IL-6, sIgA in saliva in different groups of patients with different modes of cytostatic therapy and IT; 2) development of mucositis induced by RT or CHRT.

The null hypothesis: the indices of mucosal immunity may reflect the use of both RT or CHRT and IT with α/β -defensins, and may also be associated with tumour regression in response to the treatment and the development of mucositis as a complication of RT or CHRT, which may be used to evaluate the effectiveness and tolerability of the applied therapeutic strategies and predict the further course of the disease.

Materials and methods

This is a prospective, single-center, non-randomized, controlled, comparative study. The study of changes in indices of humoral immunity was performed including 105 patients who were diagnosed with squamous cell cancer of the oral cavity or oropharynx for the first time.

Tab. 1. Disposition of patients in groups depending on localization.

Groups	Oral cavity		Oropharynx		P
	abs.	%	abs.	%	
group I (RT+IT)	13	52	12	48	0.308
group II (CHRT+IT)	14	70	6	30	
group III (RT+2IT)	11	55	9	45	
group IV (RT)	13	65	7	35	
group V (CHRT)	16	80	4	20	
Total	67	64	38	36	

% – frequency, abs. – absolute number of patients, CHRT – chemoradiotherapy, T – immunotherapy, RT – radiotherapy

In the study, the enrollment of patients and the distribution between groups was carried out depending on the indicated method of treatment (RT or CHRT) at the department of head and neck tumours of Communal Non-Profit Enterprise “Precarpathian Clinical Oncology Center of the Ivano-Frankivsk Regional Council” during the years 2017–2021.

Thus, the research groups were: I (RT-IT), II (CHRT-IT) and III (RT-2IT); the comparison groups were: IV (RT) and V (CHRT). Twenty-five patients of group I (RT-IT) received RT and IT with α/β -defensins at the 1st phase of special treatment in a total dose of 40 mg per course. Twenty patients of group II (CHRT-IT) had RT with intra-arterial cisplatin potentiation and IT at a dose of 40 mg. Group III (RT-2IT) included 20 patients who received RT and the immune agent of α/β -defensins in a total dose of 60 mg.

According to the localization, in our study, the percentages of patients with oropharyngeal cancer and oral cavity cancer were 36% and 64%, respectively (Tab. 1). The groups were compared by tumour localization using the chi-square test ($P > 0.05$).

According to the international classification of TNM-8 (AJCC, 2017), there were 94 (89.5%) patients in an extensive-degree of the disease (stage III and IV), and 11 (10.5%) patients had stages I–II (Tab. 2). Stage III of the disease was most common in each of the groups: 9 (36%) patients were in group I and most of them had localization in the oropharynx, 13 (65%) patients were in

group II, including 9 (45%) with tongue cancer, 8 (40%) patients were in group III (half of them had cancer of the oral cavity), 10 (50%) patients were in group IV and 11 (55%) patients were in group V. Nine (36%, 45%, 45%) patients in groups I, III, IV, and 6 (30%) and 7 (35%) patients in groups II and V had stage IV disease. According to the analysis performed, no differences were found between the groups according to the stage of tumour disease ($P > 0.419$); the groups were compared by this characteristic.

In 82 (78.1%) patients, the spread of the tumour to the regional lymph nodes was confirmed by a puncture biopsy of the lymph node, ultrasound, multi-slice spiral computed tomography or magnetic resonance imaging (MRI) examinations. The majority of patients with N1 were in group II – 14 (70%) patients, and the least in group IV – 7 (35%) patients. Regional metastasis of cancer of the oral cavity and oropharynx, which was interpreted as N2, occurred most often in group IV – 8 (40%) patients, and the least in group II – 4 (20%) patients. In groups I and III, there was one patient with N3, and 2 (10%) patients in group IV. Having performed the analysis according to the chi-square test, it was determined that the groups were compared according to the rate of metastasis to the regional lymph nodes ($P > 0.442$).

RT with ionizing radiation was performed using the device Cobalt-60 at a dose of 2–2.5 Gy per session up to the total dose (TD) of 36–40 Gy. CHT treatment consisted of retrograde intra-ar-

Tab. 2. Disposition of patients with cancer of the oral cavity and oropharynx according to the international TNM-8 classification [37].

Staging		Group I RT-IT N = 25		Group II CHRT-IT N = 20		Group III RT-2IT N = 20		Group IV RT N = 20		Group V CHRT N = 20		Total abs.
		abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
T1N0M0	I	1	4									1
T1N1M0	III							1	5			1
T2N0M0	II	5	20	1	5	2	10			1	5	9
T2N1M0	III					1	5	2	10	3	15	6
T2N2M0	IVa	1	4			1	5			1	5	3
T3N0M0	III	2	8	1	5	2	10	2	10	4	20	11
T3N1M0	III	7	28	12	60	6	30	5	25	3	15	33
T3N2M0	IVa	2	8	2	10	4	20	5	25	3	15	16
T3N3M0	IVb					1	5	1	5			2
T4aN0M0	IVa							1	5	1	5	2
T4aN1M0	IVa	3	12	2	10	3	15			3	15	11
T4aN2M0	IVa	3	12	2	10			3	15	1	5	9
T4aN3M0	IVb	1	4									1

% – frequency, abs. – absolute number of patients, CHRT – chemoradiotherapy, IT – immunotherapy, RT – radiotherapy

Tab. 3. Characteristics of patients in groups. The median and the interquartile range (QI–QIII) are given for indices (distribution law other than normal). The comparison was performed using the Kruskal-Wallis test.

1 st phase of special treatment	Group I RT-IT N = 25	Group II CHRT-IT N = 20	Group III RT-2IT N = 20	Group IV RT N = 20	Group V CHRT N = 20	The level of significance of the difference P
ERT dose, Gy	40 (39.5–40)	40 (38–40)	40 (36–40)	40 (37–40)	38 (36–40)	0.267
cisplatin dose, mg		100 (100–175)			152.5 (100–172.5)	0.616

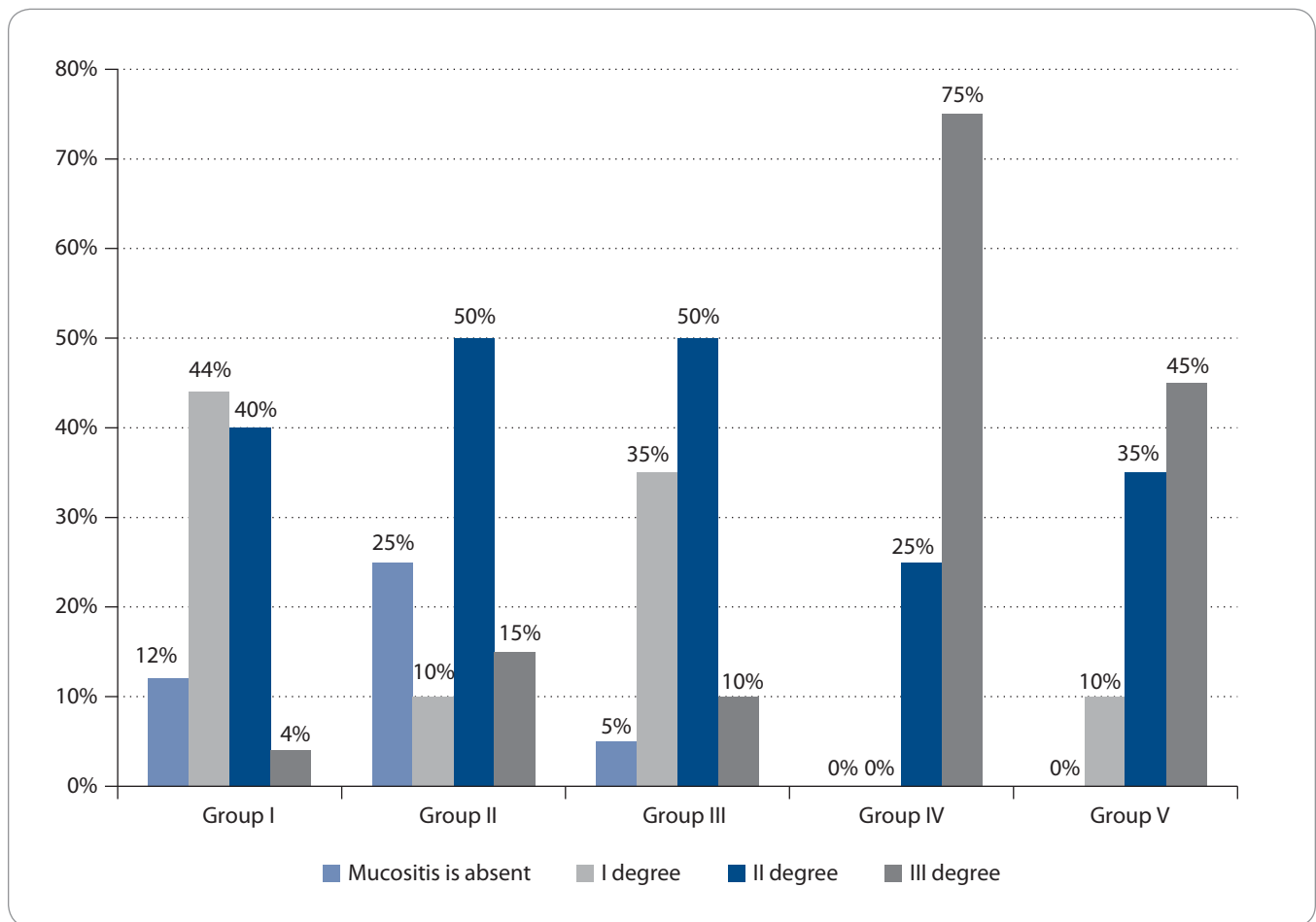
CHRT – chemoradiotherapy, EBRT – external beam radiotherapy, Gy – gray, IT – immunotherapy, RT – radiotherapy

terial (through the superficial temporal artery on one or both sides or the external carotid artery) potentiation with cisplatin. The scheme of its introduction was as follows: single dose (SD) 20mg/m² within 5 days from the day of the beginning of RT [11]. IT with α/β -defensins was performed according to two schemes, the difference between them was the total dose received by the patients. Patients of groups I (RT-IT) and II (CHRT-IT) were intramuscularly injected an immune preparation at

a dose of 2.0 mL twice a day 2 days before the start of the special treatment for 5 days and in the following 10 days during the treatment once a day, with TD of 40 mg per course. Patients of group III (RT-2IT) were intramuscularly administered a larger dose of the immune agent, 60 mg per course, according to the scheme of 2.0 mL twice a day 2 days before the start of the special treatment for 10 days and once a day in the following 10 days during the treatment [12].

All patients with different doses of RT and cytostatics received the planned treatment at the 1st phase, the median values of which are given in Tab. 3.

At the end of the 1st phase of special treatment, we have recorded the presence of one or another degree of mucositis in the oral cavity or oropharynx (Graph 1). Thus, in 12% of patients of group I, 25% of group II and 5% of group III, the phenomena of mucositis were not observed until the end of the treatment; degree I mucositis was present in



Graph 1. Indices of mucositis according to the degree in groups of patients with cancer of the oral cavity and oropharynx after the 1st phase of treatment.

44% patients of group I, 10% patients of group II, 35% patients of group III and 10% patients in group IV. There were no such patients in the comparison group. It is worth noting that in groups IV and V, there were 75% and 45% of patients with degree III mucositis; in groups I, II and III, the ratios of such patients were significantly lower 4%, 15%, and 10%, respectively, which clinically attests to high-quality use of IT with α/β -defensins in the treatment. This means that in the groups where the combination of treatment included IT with α/β -defensins, there was a greater proportion of patients with degree II mucositis, but less with degree III mucositis (Graph 1). The data of all groups were statistically significant ($P < 0.001$).

According to the data of clinical examination, ultrasound examination, CT and MRI, the size of the tumour was assessed

and compared with the initial data of the patients, and tumour regression was recorded at the end of the 1st phase of special treatment.

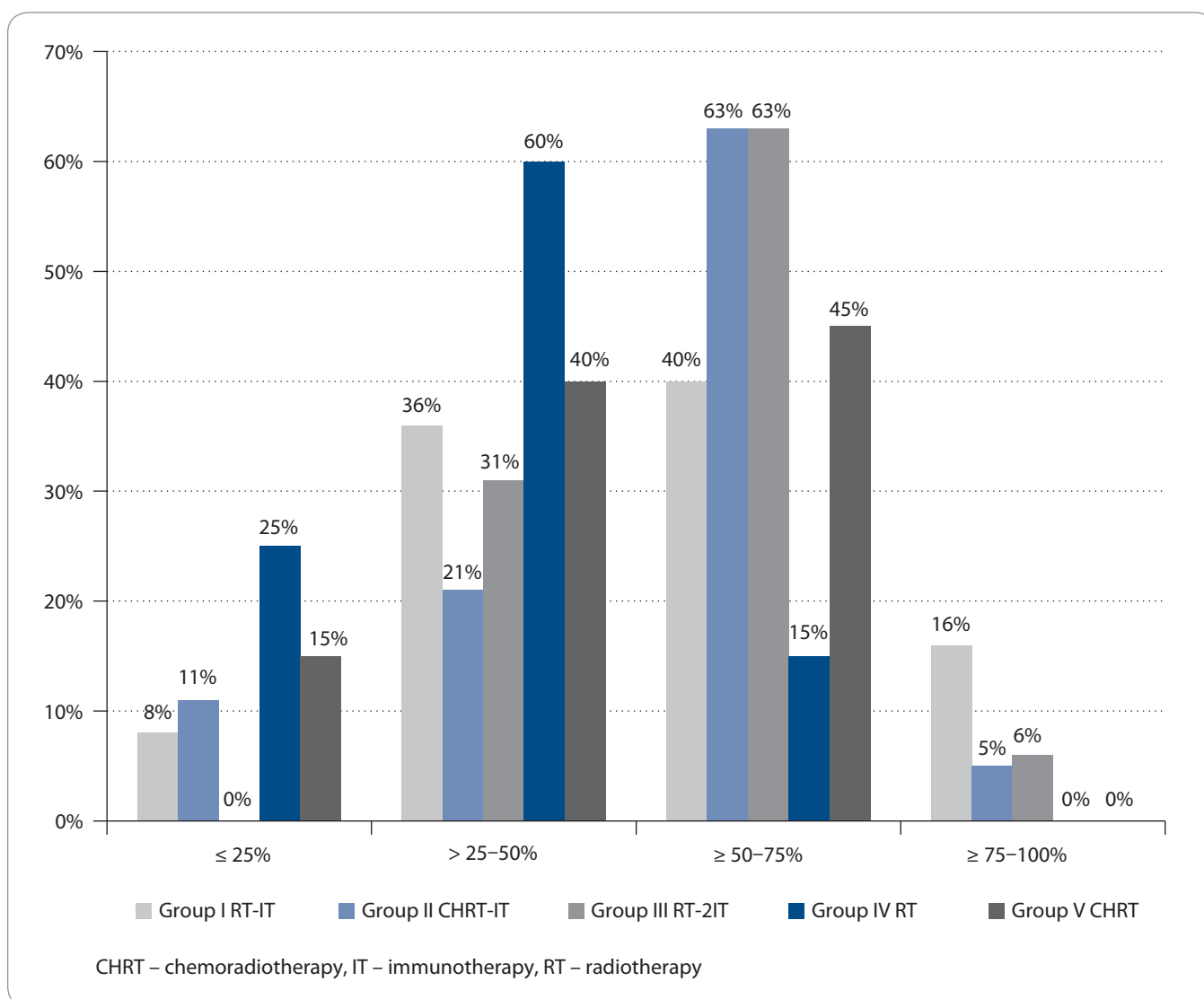
After completion of the treatment, tumour regression was $> 50\%$ in 40% of patients of group I, and in 63% in groups II and III. Also, only in these groups receiving special treatment and IT, tumour regression was $> 75\%$ (Graph 2). The median value of the regression index for groups I, II and III is the same – 50%, and the interquartile ranges differ slightly: 37.5–70% for group I, 40–57.5% for group II and 40–55% for group III. In groups IV and V, the median value with interquartile ranges was slightly lower – 30% (22.5–40%) and 40% (30–50%), respectively. According to these data, reliable indices of tumour regression are between groups I, II, III and IV ($P < 0.004$). The best results are in the group hav-

ing received RT and IT. The results of groups IV and V are significantly different in comparison, and the lowest average index is in group IV, having received only RT (Graph 2).

Research methodology

Before the initiation of special treatment, saliva was sampled from patients to determine the initial levels of INF- α , INF- γ , IL-6, and sIgA. Re-sampling of biomaterial was carried out on the day after the end of IT in research groups (I and II), on average after a dose of 20 Gy, which was also an index for saliva sampling in the comparison groups (IV and V). In group III, where the scheme of IT was different, the collection of biomaterial was done after 26 Gy.

The saliva collection procedure was performed in the morning, on an empty stomach, before oral hygiene and with-



Graph 2. Comparative dynamics of tumour regression in patients of all groups who completed the 1st phase of special treatment.

out the use of stimuli for salivation. The amount of collected saliva was approximately 5–10 mL. Saliva samples were stored in a refrigeration system (freezer) at a temperature of about –20 °C until analytical procedures were carried out at O.O. Bogomolets National Medical University, Scientific-Research Institute of Experimental and Clinical Medicine. Immunological studies of oral fluid were performed using an Epics XL flow cytofluorimeter with the use of “Vector-Best” reagents and an ELISA Kit (FINETEST).

Statistical analysis of the results was performed using the Statistical software package EZR v. 1.54 (graphical user interface for R statistical software version

4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

The distribution of quantitative indices was tested for normality using the Shapiro-Wilk test. In case of normal distribution, quantitative indices are expressed through the mean value ± standard deviation (SD), and in case of a non-normal distribution – through the median and the interquartile range (QI–QIII). Most of the parameters were not subjected to the normal distribution law, therefore, non-parametric criteria were used: Kruskal-Wallis test, for pairwise comparisons, Dunn or Mann-Whitney test was used, taking into account the Bonferroni corrections. The chi-square test was used

to compare the qualitative characteristics, and the posterior comparison was carried out according to Fisher’s exact test, taking into account the Bonferroni correction. The differences in groups were indicated as P-value with an indication of the level of significance. The data were considered to be different at $P < 0.05$.

Results

We have performed evaluation of the concentrations of $INF-\alpha$, $INF-\gamma$, IL-6, and sIgA in the saliva of patients with cancer of the oral cavity and oropharynx of the studied groups receiving various regimens of cytostatic treatment with/without IT with α/β -defensins.

Tab. 4. Median values and interquartile ranges (QI–QIII) of INF- α , INF- γ , IL-6, sIgA in saliva in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx before and after immunotherapy in groups. The Kruskal-Wallis test was used for comparison, and the Dunn test was used for posterior comparisons.

		Group I RT-IT N = 25	Group II CH/RT-IT N = 20	Group III RT-2IT N = 20	Group IV RT N = 20	Group V CH/RT N = 20	P
INF- α	before	0.01 (0.0100–2.015)	0.563 (0.0100–1.266)	3.561 (0.765–5.067)	0.01 (0.0100–0.196)	0.564 (0.149–0.628)	0.081
	after	0.01 (0.0100–0.644)	0.01 (0.0100–0.0100)	0.01 (0.0100–1.531)	0.01 (0.0100–0.0100)	0.01 (0.0100–0.0100)	0.134
INF- γ	before	1.824 (1.405–2.245)	2.251 (1.727–3.947)	3.217 (2.189–3.612)	2.91 (2.542–3.833)	2.196 (1.055–3.551)	0.168
	after	1.41 (0.224–2.590)	2.092 (0.820–2.845)	1.211 (0.666–3.580)	2.264 (1.586–10.308)	2.146 (1.241–2.788)	0.576
IL-6	before	3.78 (2.605–11.695)	5.39 (2.965–66.845)	4.47 (2.978–31.147)	5.16 (3.64–11.7)	4.605 (2.97–6.78)	0.576
	after	6.53 (3.145–17.745)	4.32 (2.543–39.798)	4.66 (2.775–25.072)	6.35 (2.79–38.128)	4.86 (4.437–22.685)	0.975
sIgA	before	274.16 (161.64–431.31)	245.02 (110.88–394.955)	321.85 (217.28–519.93)	263 (213.1–424.145)	354.9 (199.01–509.7)	0.393
	after	336.7 (285.86–389.51)	261.76 (193.91–427.395)	406.4 (277.39–546.22)	317.6 (56.71–438.53)	335.2 (180.88–427.9)	0.363

CHRT – chemoradiotherapy, Gy – gray, IL – interleukin, INF – interferon, IT – immunotherapy, RT – radiotherapy, sIgA – secretory immunoglobulin A

Since the mean values turned out to be unrepresentative due to the non-standard distribution of the variants of a number of values, we have determined the median value of the indices and the corresponding interquartile intervals (Tab. 4)

As can be seen from Tab. 4, RT and CHRT lead to almost complete inhibition of INF- α production by the oral mucous membrane. An increase in the concentration of INF- α in groups II, III, and V before the start of the treatment can be considered as the manifestation of immunoreactivity – the response of the immune system to the tumour. The drop in these concentrations indicates the well-known immunosuppressive effect of RT and CHRT. Concerning INF- α production, additional use of IT with α/β -defensins in different doses does not have a protective effect. We've tested whether the addition of the immune agent α/β -defensins could preserve INF- α production during cytostatic treatment, potentially indicating preservation of the

antitumour immune response despite the immunosuppressive effects of the therapeutic interventions. However, the results obtained do not allow to confirm the null hypothesis.

As for INF- γ , there were no significant differences in the concentrations in saliva before and after cytostatic therapy in groups I, II, IV, and V, but there was a more than two-fold drop in the concentration of INF- γ in the saliva of patients in group III receiving an increased dose of the immunotherapeutic agent along with RT. Since the production of INF- γ is a consequence of the implementation of a specific cytotoxic cellular immune response against tumour antigens, the preservation of the secretion of this cytokine may indicate the preservation of the intensity of the cellular immune reaction in response to malignant cells. A sharp decrease in the concentration of INF- γ in the saliva of group III patients may indicate either that an increased dose of α/β -defensin exerts an adjuvant effect upon RT, enhancing its

antitumour effect and thereby ensuring the regression of neoplasia, or tumour growth and/or increased immunosuppression. The better indices of tumour regression after the 1st phase of treatment (Graph 1) in the observation group III confirm the above mentioned assumptions regarding the adjuvant effect of the immunotherapeutic agent based on α/β -defensins. Since mucositis of the mucous membrane of the oral cavity, provoked by special treatment, was less common in this group, it could be assumed that due to the adjuvant effect of α/β -defensins and weakening of the cytotoxic immune antitumour response due to tumour regression, it was possible to reduce the risk of inflammatory complications in the oral cavity. Since this group had better results of tumour treatment, i.e., more pronounced tumour regression, it can be assumed that the decrease in INF- γ production is not a consequence of an increase in radiation-induced immunosuppression, but of a decrease in an-

Tab. 5. Levels of INF- α , INF- γ , IL-6, sIgA indices in saliva after immunotherapy depending on the degree of mucositis at the end of treatment. The Kruskal-Wallis test was used for comparison.

	Degree 0–I mucositis N = 30	Degree II mucositis N = 38	Degree III mucositis N = 29	P
INF- α	0.01 (0.01–0.01)	0.01 (0.01–0.01)	0.01 (0.01–0.01)	0.681
INF- γ	1.238 (0.666–2.492)	2.534 (1.409–4.047)	1.647 (0.891–3.965)	0.352
IL-6	4.175 (2.525–20.26)	6.8 (3.5–32.925)	4.57 (3.165–12.115)	0.174
sIgA	329.1 (184.61–453.34)	344.8 (281.675–439.5)	352.18 (132.475–436.78)	0.471

IL – interleukin, INF – interferon, sIgA – secretory immunoglobulin A

Tab. 6. Analysis of levels δ INF- α , δ INF- γ , δ IL-6, δ sIgA in saliva depending on the degree of mucositis at the end of treatment. The Kruskal-Wallis test was used for comparison.

	Degree 0–I mucositis N = 30	Degree II mucositis N = 38	Degree III mucositis N = 28	P
δ INF- α	-0.379 (-1.035–0)	0 (-1.388–0)	0 (-1.041–0)	0.860
δ INF- γ	-0.473 (-2.833 – 0.571)	-0.287 (-0.961 – 0.615)	-0.806 (-1.755 – 0.673)	0.684
δ IL-6	-0.6 (-17.04–4.63)	2.19 (-2.05–21.41)	0.94 (-0.953–3.552)	0.251
δ sIgA	86.54 (-44.02–216.92)	70.17 (-52.02–155.6)	-15.8 (-188.575–74.075)	0.067

IL – interleukin, INF – interferon, sIgA – secretory immunoglobulin A

opment of the humoral response, including the production of sIgA, may indicate the remission of the malignant tumour. In group III, the “scissors phenomenon” was recorded – a simultaneous decrease in the concentration of INF- γ and an increase in the concentration of sIgA in saliva, which, taking into account the reduced risk of mucositis and better tumour regression, indicates the pronounced adjuvant and immunomodulatory effects of therapy with α/β -defensins in the patients of the study groups. Therefore, the additional use of α/β -defensins in an increased dose (60 mg) has clinical significance in terms of treatment results and prevention of complications in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx during conventional anticancer therapy. However, a smaller dose (40 mg) of the medicine with α/β -defensins did not demonstrate similar adjuvant and immunomodulatory effects, which indicates a dose-dependent manner of their implementation in the observation groups.

During the analysis, there was found no connection between the level of the analyzed indices after treatment and the severity of mucositis at the end of the treatment ($P > 0.05$ for all indices), but a certain trend was noted. The study of indices of local mucosal immunity in groups of patients with cancer of the oral cavity and oropharynx who had different degrees of mucositis at the end of treatment indicates a progressive decrease in the concentration of sIgA with the increasing severity of mucositis, which indicates the potential possibility of using sIgA as a marker of the risk of developing mucositis (Tab. 5).

When analyzing the changes (Tab. 6), i.e., the difference in indices before and after the treatment ($\delta X = X_i \text{ after} - X_i \text{ before}$, i.e. a decrease in the index (with the sign -), and an increase in the index (with the sign +), depending on the severity of mucositis at the time of treatment completion, no connection was found between the change in the level of the analyzed indices and the severity of mucositis ($P > 0.05$ for all indices). Graph 3 shows the median value, interquartile range, minimum and max-

tigenic irritation of the immune system due to a reduction in the size of the tumour because of an increase in the clinical effectiveness of antitumour therapy.

For the most part, there was no significant dynamics of IL-6 concentration in saliva before and after therapy in different observation groups (Tab. 4). It is worth noting a certain increase in the concentration of IL-6 in the saliva of the studied groups, which could indicate the risk of tumour progression. However, increasing the dose of α/β -defensins eliminated this effect in the observation group III, which may indicate dose-dependent differences in the immunomodulatory

effects of α/β -defensins in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx during cytostatic therapy.

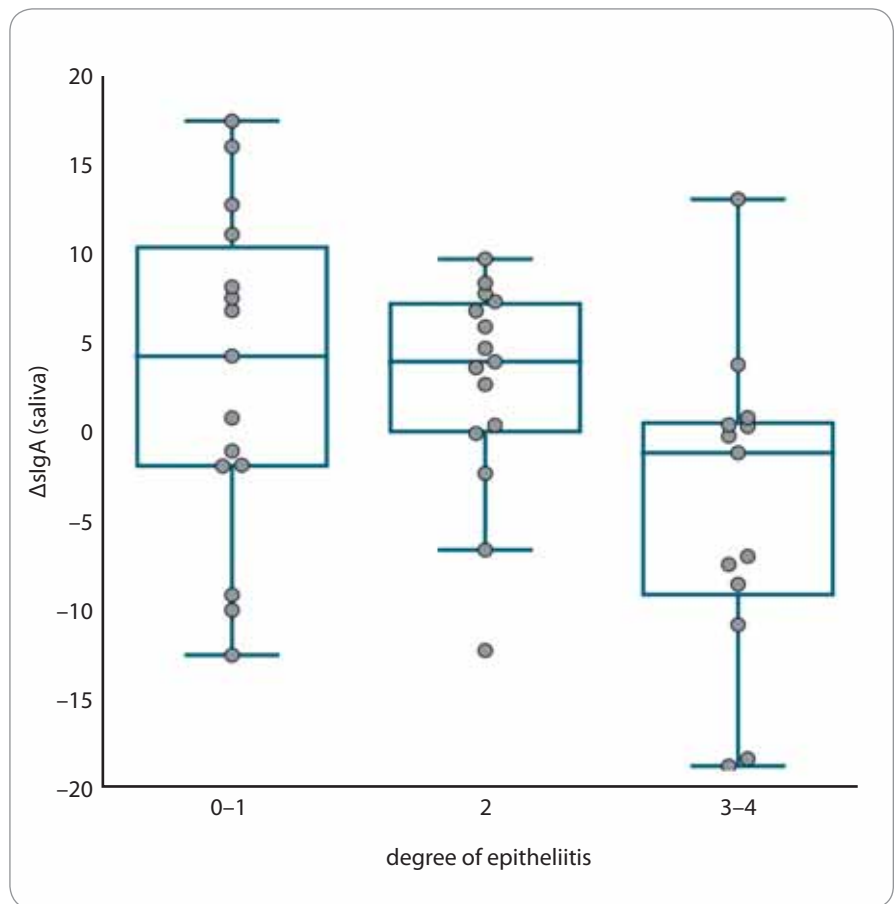
Regarding the concentration of sIgA in saliva, no significant differences were found in patients before and after therapy in all observation groups, except for group III, where an increase in the concentration of sIgA in saliva was determined, which indicated an increase in humoral local mucosal immunity and, possibly, potentiation of local antitumour resistance (Tab. 4). As it is known, the cytotoxic cellular immune response characterized by INF- γ indicates the exacerbation of the tumour process, and its reduction with the parallel devel-

imum value, and revealed a trend towards a decrease in the concentration of sIgA in saliva with increasing severity of mucositis at the end of the treatment ($P = 0.016$ according to the Jonckheere-Terpstra criterion).

As it is shown in Tab. 4–6, the IT with α/β -defensins in an increased dose due to the effect of immunomodulation including a simultaneous decrease in $\text{INF-}\gamma$ production and an increase in sIgA production, i.e., a restructuring of the immune response from the Th1-pathway to the Th2-pathway, was associated with a reduced risk of severe mucositis during conventional anticancer therapy. The concentration of $\text{INF-}\alpha$ and IL-6 in saliva did not change with different severity of mucositis, and this does not allow this index to be considered an informative marker for predicting this complication in patients of the studied groups.

Discussion

The local effect of gamma rays on the tumour modifies its microenvironment and promotes the generation of pro-inflammatory cytokines, including the most important anti-proliferative agents – interferons ($\text{INF-}\alpha$, $\text{INF-}\gamma$) promoting a persistent immune response against the tumour [4]. $\text{INF-}\alpha$ is important for the activation of the innate and adaptive immune antitumour response, which is regulated by T-cells [13]. Induction of interferons has been found to be important in tumour shrinkage in response to RT in several studies [14,15]. However, despite the expected increase in the production of interferons in response to external beam RT, it was found that in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx at the salivary level, there is a several-fold decrease in the level of antibodies to $\text{INF-}\alpha$, which paradoxically has a negative influence on local antitumour protection [16]. Therefore, the results of research regarding the influence of locally produced $\text{INF-}\alpha$ in cancer of the oral cavity and oropharynx are ambiguous, since this cytokine can both inhibit and stimulate tumour growth depending on specific conditions. In this study, it was shown that the concentration of $\text{INF-}\alpha$ in saliva in the observa-



Graph 3. Change in secretory IgA level for different degrees of mucositis at the end of the treatment.

tion groups after the course of therapy is quite low, although it was slightly increased in some groups before the start of treatment, which could be considered as a manifestation of immunoreactivity. We've made an attempt to find an agent influencing the production of $\text{INF-}\alpha$ in saliva to potentiate the antitumour response mediated by interferons, however, as it turned out, α/β -defensins do not contribute to the increased synthesis of this cytokine or to the preservation of such synthesis during RT and CHRT exposure in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx.

$\text{INF-}\gamma$ is a strong activator of NK-cells and CD8+ cytotoxic T-cells, and it has pleiotropic effects in the tumour microenvironment [17]. Radiotherapy causes inflammation in which $\text{INF-}\gamma$ definitely plays an important role. During the tumour process, the production of $\text{INF-}\gamma$ usually increases, which can mediate an effective antitumour response, but

to achieve this effect, a balance of positive and negative effects of $\text{INF-}\gamma$ is necessary, taking into account many other factors [18]. The results of one of the studies confirm that RT dose-dependently increases the concentration of $\text{INF-}\gamma$ in blood serum in 88% of patients with squamous cell carcinoma of the esophagus who were completely cured [19]. But in patients with oral cavity cancer; however, this theory is not absolutely confirmed, and there is currently no accurate information about the role of this cytokine in the development of oral cavity or oropharyngeal cancer. In one of the studies, it was determined that the production of $\text{INF-}\gamma$ by malignant cells is significantly reduced after RT [20], and in another trial, it was determined that after CHRT treatment, there is an increased synthesis of $\text{INF-}\gamma$ in the mucous membrane of patients with cancer of the oral cavity and oropharynx in comparison with the condition before

the treatment [16]. In this study, some decrease in the concentrations of INF- γ under the influence of RT and CHRT, and an increase in this reaction with an increase in the dose of an immunotherapeutic agent based on α/β -defensins, were revealed. Since this phenomenon was associated with tumour regression, we've considered the decrease in the concentration of INF- γ when increasing the dose of α/β -defensins not as a result of drug-induced immunosuppression, but as a sign of the adjuvant effect of α/β -defensins, that is, their ability to enhance the effectiveness of cytostatic therapy. The decrease in the production of INF- γ in this case could be explained by the weakening of the antigenic irritation of the immune system due to the reduction in the size of the tumour. However, no data were obtained that could recommend the use of INF- γ as a marker of the risk of mucositis as a result of anti-cancer therapy.

According to the research results, significant difference in the levels of IL-6 in cancer patients were recorded. Thus, in healthy individuals, IL-6 concentration levels range from 1.4 ± 0.9 to 47.46 ± 18.74 pg/mL. Most investigations studied this cytokine in patients with oral cavity cancer without taking into account the factors affecting its production, primarily – inflammation of the mucous membrane provoked by CHRT [21]. However, the results of many studies confirm that in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx before the treatment, the concentration of IL-6 is increased 16–22-fold (on the average – 137 pg/mL for an exophytic tumour and 186 pg/mL for an endophytic tumour) compared to healthy individuals [22]. It has been proven that their expression of the IL-6 gene in endophytic tumour is higher than in exophytic one [23]. Therefore, this index is used as a tumour marker for early detection of cancer and monitoring the effectiveness of its treatment [24]. In this study, the median concentration of IL-6 was small, corresponding to the range of values from 3.78–5.39 pg/mL, which does not correspond to the results of other studies. There are reasons to believe that IT with α/β -defensins in

an increased dose reduces the concentration of IL-6 in saliva, which could be explained by the adjuvant effect of immunotherapeutic interventions.

The results of previous studies indicate different concentrations of sIgA in saliva in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx [25–27]. When using different methods of measurement, the levels of sIgA in cancer patients are significantly lower [28] than in healthy people (they are in the range 4–40 μ g/mL) [7]. The results of one study showed that sIgA concentrations measured by nephelometry were 17.0 ± 10.4 mg/dL in healthy individuals and 7.2 ± 5.0 mg/dL in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx, and when using radial immunodiffusion measurement methods, they were 13.7 ± 9.1 mg/dL and 5.6 ± 4.2 mg/dL for healthy people and patients with cancer of the oral cavity and oropharynx, respectively [29,30]. No correlation was found between sIgA concentration and patient-related parameters such as clinical stage, histological tumour type, and the presence of lymph node metastases before the treatment [29,31].

Some authors have hypothesized that the reduced sIgA level may be associated with the increased mortality in cancer patients due to the attenuation of the humoral immune response against the tumour [32]. Moreover, a decrease in the concentration of sIgA increases the risk of inflammatory complications in the mucous membrane, including mucositis [33,34]. A significant decrease in the concentration of sIgA was found in sick children who suffered from a malignant disease, and low values were associated not only with the disease, but also with the development of mucositis induced by CHRT [35]. The phenomenon of a decrease in the concentration of sIgA in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx and deepening of the sIgA deficiency in the development of mucositis is considered as an unfavourable prognostic factor. This study demonstrated an increase in the concentration of sIgA in saliva with the addition of α/β -defensins in an increased dose, which was associated with more pronounced tumour regres-

sion during the performance of the conventional anticancer treatment. With the increase of inflammatory phenomena in the mucous membrane of the oral cavity, the deficiency of sIgA in saliva deepened, which corresponds to the results of other studies in this area (Tab. 4,5). Therefore, the result in the observation group III, which was achieved under the influence of α/β -defensins – an increase in the concentration of sIgA in saliva – indicates a positive prognosis in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx. The study of sIgA as a biomarker in oncology patients is promising for further scientific research, taking into account the possibility of correcting the concentration of sIgA in saliva during adjuvant IT, which can improve the prognosis by influencing both the development of local complications of RT and the further course of oncological disease.

Although there have been numerous attempts to evaluate sIgA, INF- α , INF- γ as biological markers in oral cavity and oropharyngeal cancer, no convincing evidence has been found for the routine use of these indices in clinical practice, despite the encouraging results of individual studies. The results of this work strengthen the evidence base for the feasibility of assessing local mucosal immunity in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx undergoing various RT and CHT regimens. In particular, it has been shown that these indices can indicate both tumour regression under the influence of cytostatic therapy and the immunosuppressive effect of these treatment methods, as well as indicate the risk of developing mucositis, which needs to be clarified in further studies with a larger number of participants and a better design. It also seems obvious that the use of high-dose IT with α/β -defensins exerts an immunomodulatory effect on local mucosal immunity within the studied indices; this could be associated with an improvement of the effectiveness and tolerability of RT for patients with cancer of the oral cavity and oropharynx. These adjuvant and tolerogenic effects of IT with α/β -defensins should be investigated in additional studies to find

reliable evidence for the use of this immunotherapeutic strategy in oncology clinical practice. The data obtained are consistent with the results of our previous study regarding the effect of IT with α/β -defensins on indices of systemic immunity in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx [36]. There was achieved a pronounced dose-dependent decrease in the relative number of lymphocytes, a probable decrease in the absolute number of CD3+ of T-cells simultaneously with an increase in the relative number of natural killer cells, as well as a decrease in the absolute number of NKT-cells in the blood. There were noted adjuvant and immunomodulatory effects of α/β -defensins with restructuring of the subpopulation composition of lymphocytes with an increase in the relative amount of natural killers in the blood having pronounced antitumour activity.

Conclusions

High-dose IT with α/β -defensins against the background of conventional cytostatic therapy in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx leads to the adjuvant and immunomodulatory effects with a decrease in the concentration of INF- γ and a parallel increase in the concentration of sIgA in saliva, i.e., restructuring of the immune response from Th1- to the Th2-profile associated with tumour regression.

During the development of radiation-induced mucositis in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx undergoing conventional cytostatic therapy, a decrease in the concentration of sIgA in saliva was noted with a tendency to a progressive decrease of this index with increasing severity of mucositis.

The data obtained allow us to consider INF- γ and sIgA as the potential biomarkers of the effectiveness of conventional anticancer therapy during the use of α/β -defensins, and sIgA as a biomarker of the risk of developing radiation-induced mucositis in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx, which should be tested in further clinical studies with a better design.

Disclosure

This work is a fragment of the scientific-research work "Clinical effectiveness of comprehensive treatment of diseases of the hard tissues of the teeth and periodontium in the population of environmentally unfavorable regions", state registration number 0118U004144.

Ethical aspects

All patients were informed about the planned treatment and their written consent was obtained. The study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and the Ethics Committee of the Ivano-Frankivsk National Medical University (research protocol № 94/17 dated November 16, 2017).

References

- Kotani Y, Shinkai S, Okamoto H et al. Oral intake of *Lactobacillus pentosus* strain b240 accelerates salivary immunoglobulin A secretion in the elderly: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Immun Ageing* 2010; 7: 11. doi: 10.1186/1742-4933-7-11.
- Diesch T, Filippi C, Fritschi N et al. Cytokines in saliva as biomarkers of oral and systemic oncological or infectious diseases: a systematic review. *Cytokine* 2021; 143: 155506. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155506.
- Dunn GP, Koebel CM, Schreiber RD. Interferons, immunity and cancer immunoeediting. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(11): 836–848. doi: 10.1038/nri1961.
- Lugade AA, Moran JP, Gerber SA et al. Local radiation therapy of B16 melanoma tumors increases the generation of tumor antigen-specific effector cells that traffic to the tumor. *J Immunol* 2005; 174(12): 7516–7523. doi: 10.4049/jimmunol.174.12.7516.
- Miron N, Miron MM, Milea VG et al. Proinflammatory cytokines: an insight into pancreatic oncogenesis. *Roum Arch Microbiol Immunol* 2010; 69(4): 183–189.
- Lynge Pedersen AM, Belstrom D. The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota. *J Dent* 2019; 80(1): S3–S12. doi: 10.1016/j.jdent.2018.08.010.
- Sun H, Chen Y, Zou X et al. Salivary secretory immunoglobulin (sIgA) and lysozyme in malignant tumor patients. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 8701423. doi: 10.1155/2016/8701423.
- Mizukawa N, Sugiyama K, Fukunaga J et al. Defensin-1, a peptide detected in the saliva of oral squamous cell carcinoma patients. *Anticancer Res* 1998; 18(6B): 4645–4649.
- Musella M, Galassi C, Manduca N et al. The yin and yang of type I IFNs in cancer promotion and immune activation. *Biology (Basel)* 2021; 10(9): 856. doi: 10.3390/biology10090856.
- Lehrer RI, Ganz T, Selsted ME. Defensins: endogenous antibiotic peptides of animal cells. *Cell* 1991; 64(2): 229–230. doi: 10.1016/0092-8674(91)90632-9.
- Method of chemotherapeutic potentiation during radiation therapy of patients with oral cancer: Patent 142686 Ukraine № u201911428; stated 25. 11. 2019; published 25. 06. 2020, *Biul. № 12*. 3 p.
- Hirna HA, Maltsev DV, Natrus LV et al. Study of the immunomodulating influence of preparation alpha/beta-defensins on chemo/radiotherapy of patients with oral and oropharyngeal cancer. *Fiziol Zh* 2021; 67(4): 86–96. doi: 10.15407/fz67.04.086.
- Arnold KM, Flynn NJ, Raben A et al. The impact of radiation on the tumor microenvironment: effect of dose and fractionation schedules. *Cancer Growth Metastasis* 2018; 11: 1179064418761639. doi: 10.1177/1179064418761639.
- Burnette BC, Liang H, Lee Y et al. The efficacy of radiotherapy relies upon induction of type I interferon-dependent innate and adaptive immunity. *Cancer Res* 2011; 71(7): 2488–2496. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2820.
- Deng L, Liang H, Xu M et al. STING-dependent cytosolic DNA sensing promotes radiation-induced type I interferon-dependent antitumor immunity in immunogenic tumors. *Immunity* 2014; 41(5): 843–852. doi: 10.1016/j.immuni.2014.10.019.
- Hirna H, Kostyshyn I, Rozhko M et al. Analysis of immune changes and their role in the development of oral and oropharyngeal cancer. *Georgian Med News* 2021; 310: 29–35.
- Agarwal A, Agrawal U, Verma S et al. Serum Th1 and Th2 cytokine balance in patients of superficial transitional cell carcinoma of bladder pre- and post-intravesical combination immunotherapy. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2010; 32(2): 348–356. doi: 10.3109/08923970903300151.
- Sologuren I, Rodríguez-Gallego C, Lara PC. Immune effects of high dose radiation treatment: implications of ionizing radiation on the development of bystander and abscopal effects. *Transl Cancer Res* 2014; 3(1): 18–31. doi: 10.3978/j.issn.2218-676X.2014.02.05.
- Ma JL, Jin L, Li YD et al. The intensity of radiotherapy-elicited immune response is associated with esophageal cancer clearance. *J Immunol Res* 2014; 2014: 794249. doi: 10.1155/2014/794249.
- Germano G, Allavena P, Mantovani A. Cytokines as a key component of cancer-related inflammation. *Cytokine* 2008; 43(3): 374–379. doi: 10.1016/j.cyto.2008.07.014.
- Cheng YS, Rees T, Wright J. A review of research on salivary biomarkers for oral cancer detection. *Clin Transl Med* 2014; 3(1): 3. doi: 10.1186/2001-1326-3-3.
- Korostoff A, Reder L, Masood R et al. The role of salivary cytokine biomarkers in tongue cancer invasion and mortality. *Oral Oncol* 2011; 47(4): 282–287. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.02.006.
- Jimi E, Furuta H, Matsuo K et al. The cellular and molecular mechanisms of bone invasion by oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis* 2011; 17(5): 462–468. doi: 10.1111/j.1601-0825.2010.01781.x.
- Mundy-Bosse BL, Young GS, Bauer T et al. Distinct myeloid suppressor cell subsets correlate with plasma IL-6 and IL-10 and reduced interferon-alpha signaling in CD4+ T cells from patients with GI malignancy. *Cancer Immunol Immunother* 2011; 60(9): 1269–1279. doi: 10.1007/s00262-011-1029-z.
- Richards TM, Hurley T, Grove L et al. The effect of parotid gland-sparing intensity-modulated radiotherapy on salivary composition, flow rate and xerostomia measures. *Oral Dis* 2017; 23(7): 990–1000. doi: 10.1111/odi.12686.
- Jaśim HH. Effects of X-radiation on the salivary composition. *Eur J Pharm Med Res* 2017; 4: 110–114.
- Ajila V, Shetty V, Babu S et al. Immunoglobulin A in oral potentially malignant disorders and oral squamous cell carcinoma. *J Med Sci* 2017; 37(5): 195–200. doi: 10.4103/jmedsci.jmedsci_29_17.
- Zhang S, Zhang X, Yin K et al. Variation and significance of secretory immunoglobulin A, interleukin 6 and dendritic cells in oral cancer. *Oncol Lett* 2017; 13(4): 2297–2303. doi: 10.3892/ol.2017.5703.
- Shpitzer T, Bahar G, Feinmesser R et al. A comprehensive salivary analysis for oral cancer diagnosis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007; 133(9): 613–617. doi: 10.1007/s00432-007-0207-z.
- Brandtzaeg P. Role of secretory antibodies in the defence against infections. *Int J Med Microbiol* 2003; 293(1): 3–15. doi: 10.1078/1438-4221-00241.
- De Souza RM, Lehn CN, Porto Denardin OV. Serum and salivary immunoglobulin A levels in patients with cancer of the mouth and oropharynx. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 2003; 49(1): 40–44.
- Phillips AC, Carroll D, Drayson MT et al. Salivary immunoglobulin A secretion rate is negatively associated with

cancer mortality: the west of Scotland twenty-07 study. PLoS One 2015; 10(12): e0145083. doi: 10.1371/journal.pone.0145083.

33. Pels EJ. Oral mucositis and saliva IgA, IgG and IgM concentration during anti-tumor treatment in children suffering from acute lymphoblastic leukemia. Adv Clin Exp Med 2017; 26(9): 1351–1358. doi: 10.17219/acem/64940.

34. Proc P, Szczepańska J, Zubowska M et al. Salivary immunoglobulin A level during steroids and chem-

otherapy treatment administered in remission induction phase among pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. Medicine (Baltimore) 2020; 99(42): e22802. doi: 10.1097/MD.00000000000022802.

35. Karolewska E, Konopka T, Pupek M et al. Antibacterial potential of saliva in children with leukaemia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008; 105(6): 739–744. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.10.010.

36. Hirna HA. Analysis of the results of radiotherapy and chemoradiotherapy on the background of immunotherapy of patients with cancer of the oral cavity and oropharynx. Klin Onkol 2022; 35(3): 222–231. doi: 10.48095/ccko2022222.

37. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Christian Wittekind C (eds). International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. Oxford: Wiley-Blackwell (2017).

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 14. 2. 2023 ve FN Motol v Praze naleznete na www.linkos.cz.

Oncolytic Newcastle disease virus effects on immune response – a new issue in cancer treatment

Účinky onkolytického viru Newcastleské choroby na imunitní odpověď – nová problematika v léčbě nádorových onemocnění

Kooti W.¹, Esmaeili Gouvarchin Ghaleh H.¹, Farzanehpour M.¹, Dorostkar R.¹, Jalali Kondori B.², Bolandian M.¹

¹ Applied Virology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Gastroenterology and Liver Disease Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Summary

Background: Millions of people are diagnosed with cancer each year, and fighting it puts a heavy financial burden on communities and governments. Numerous advances have been made in the field of cancer; one of the newest methods is using oncolytic viruses. This study aimed to evaluate the effect of oncolytic Newcastle disease virus wild-type strains (NDV-WTS) on the immune system. **Material and methods:** Forty mice were divided into four groups (10 animals in each group). The control group received phosphate buffered saline, and experimental group 1 (NDV-WTS 1), experimental group 2 (NDV-WTS 2), and experimental group 3 (NDV-WTS 3) received 10^{-1} , 10^{-2} , and 10^{-3} titers of Newcastle virus on 0, 14th, and 28th days. On the 31st day, 100 μ L of Newcastle virus was injected into the left footpads of animals. After 48 hours, delayed-type hypersensitivity (DTH) reactions were measured. On the 33rd day, peritoneal macrophages were isolated. Then proliferation of the cells was measured by the methyl-thiazolyl-tetrazolium (MTT) test. Neutral red uptake and respiratory burst of peritoneal macrophages were also assessed. Data were analyzed using statistical software SPSS, version 19. **Results:** The results of the DTH test showed that footpad swelling in control, NDV-WTS 1, NDV-WTS 2, and NDV-WTS 3 groups were 23.5%, 23.5%, 23.6% and 23.6%. No significant differences were seen between the groups in this regard ($P > 0.05$). A negative nitroblue tetrazolium (NBT) reduction test as an indicator of macrophage's respiratory burst, showed no significant difference between the groups ($P > 0.05$). The neutral red uptake assay and MTT test showed no significant differences between the groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** The results of this study showed that NDV-WTS in doses of 10^{-1} , 10^{-2} , and 10^{-3} have no adverse effects on healthy normal cells.

Key words

cancer – virus – Newcastle virus – immune system – oncolytic virus – mice

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.



Hadi Esmaeili Gouvarchin Ghaleh, PhD.

Applied Virology Research Center
Baqiyatallah University of Medical Sciences
Tehran
Iran
e-mail: h.smaili69@yahoo.com

Submitted/Obdrženo: 19. 1. 2022

Accepted/Přijato: 2. 8. 2022

doi: 10.48095/ccko2023124

Souhrn

Východiska: Každý rok jsou milionům lidí diagnostikována nádorová onemocnění a jejich léčba představuje pro plátce zdravotní péče finanční zátěž. V oblasti nádorových onemocnění byl učiněn velký pokrok; jednou z nejnovějších metod je využití onkolytických virů. Cílem této studie bylo hodnocení vliv divokých kmenů onkolytického viru Newcastleleské choroby (Newcastle disease virus wild-type strains – NDV-WTS) na imunitní systém. **Materiál a metody:** Čtyřicet myši bylo rozděleno do čtyř skupin (10 zvířat v každé skupině). Kontrolní skupině byl aplikován fosfátový pufr a experimentální skupinám 1 (NDV-WTS 1), 2 (NDV-WTS 2) a 3 (NDV-WTS 3) byl 0., 14. a 28. den aplikován Newcastleleský virus v titrech 10^{-1} , 10^{-2} a 10^{-3} . Třicátý první den bylo zvířatům do levého chodidla vpíchnuto 100 μ l Newcastleleského viru. Po 48 hodinách byla měřena přecitlivělost oddáleného typu (delayed-type hypersensitivity – DTH). Třicátý třetí den byly izolovány peritoneální makrofágy. Pak byla měřena proliferace buněk pomocí methyl-thiazolyl-tetrazolium (MTT) testu. Rovněž bylo hodnoceno vychytávání neutrální červeně a respirační vzplanutí makrofágů. Data byla analyzována pomocí statistického software SPSS, verze 19. **Výsledky:** Výsledky DTH testu ukázaly otok chodidla u kontrolní skupiny a ve skupinách NDV-WTS 1, NDV-WTS 2 a NDV-WTS 3 z 23,5 %, 23,5 %, 23,6 % a 23,6 %. V tomto ohledu nebyly mezi jednotlivými skupinami významné rozdíly ($p > 0,05$). Negativní nitroblue tetrazolium (NBT) test jakožto indikátor respiračního vzplanutí makrofágů neprokázal mezi skupinami významné rozdíly ($p > 0,05$). Vychytávání neutrální červeně a MTT test rovněž neukázaly mezi skupinami významné rozdíly ($p > 0,05$). **Závěr:** Výsledky této studie svědčí o tom, že DV-WTS v dávkách 10^{-1} , 10^{-2} a 10^{-3} nemají na normální zdravé buňky žádné vedlejší účinky.

Klíčová slova

nádorová onemocnění – virus – Newcastleleský virus – imunitní systém – onkolytický virus – myši

Introduction

Millions of people are diagnosed with cancer yearly, and fighting it puts a heavy financial burden on communities and governments. Numerous advances have been made in the field of cancer, including improvements in early detection techniques, surgery, and chemotherapy, hormone therapy, immunotherapy, gene therapy, and radiation therapy [1]. Despite all these advances, cancer remains the second leading cause of death in the United States [2].

Over the past few decades, advances in cancer genetics have led to the development of new targeted therapies for cancer, such as monoclonal antibodies. Although targeted molecular therapies have gained credibility, newer therapeutic approaches are needed. Many human viruses have been evaluated for selectively infecting, proliferating, and killing cancer cells. Viruses play an important role in the treatment process [3,4]. Due to the nature of the virus, how it is transmitted and infected, and how it proliferates, the therapeutic approach to using oncolytic viruses (OVs) in cancer was developed. While infecting and killing tumor cells (oncolysis), OVs are viral strains that do not damage normal cells.

The new era of virus therapy began in the early 1990s with the injection of attenuated herpes simplex virus (HSV) into the mouse glioma model [5]. The virotherapy then progressed from the laboratory to clinical trials. To date, many viruses have been identified in humans and animals that have been examined for their anti-

cancer potential and immunity. These viruses include adenoviruses, HSV, measles, rheumatoid arthritis, lentivirus, parvovirus, mumps virus, and smallpox virus [5,6].

Some of the main oncolytic viruses mechanisms include the proliferation of viruses in cancer cells, the presence of some toxic proteins in the virus that destroy the cancer cell, stimulate and activate the immune systems of the virus against cancer cells, and ultimately angiogenesis in cancer cells that destroy them [7]. Newcastle disease virus (NDV) belongs to the genus *Avulavirus*, family *Paramyxoviridae*, and causes severe disease in birds. Because it is non-pathogenic in mammals, it is a good candidate for cancer treatment [8].

New studies have shown the ability and persistence of NDV in the human body. The problem with many oncolytic viruses is the negative reaction of the human body to them. However, in 96% of cases, the human body has been seronegative to this virus. Despite all the advantages mentioned, clinical trials have not been satisfactory [9,10]. The virus responds to cancers in various ways. Perhaps by interfering with the immune system, its ability is reduced. Therefore, the present study was performed to evaluate the effect of oncolytic Newcastle disease virus wild-type strains (NDV-WTS) on immune response in Balb/c mice.

Material and methods

Study design

This experimental study was conducted at Applied Virology Research Center, Ba-

qiyatallah University of Medical Science, Tehran, Iran. Forty Balb/c mice (weight 30–50 grams) were prepared from the Animal Center at Baqiyatallah University of Medical Science. The animals were kept in plastic cages with 12/12 h light/dark cycle at a normal condition.

Studied groups

Forty mice were divided into four groups (10 animals in each group). The control group received phosphate buffered saline (PBS) IP on the 0, 14th, and 28th days. Experimental group 1 received a titer of 10^{-1} Newcastle virus IP on the 0, 14th, and 28th days. Experimental group 2 received a titer of 10^{-2} Newcastle virus IP on the 0, 14th, and 28th days. Experimental group 3 received a titer of 10^{-3} o Newcastle virus IP on the 0, 14th, and 28th days.

Experimental tests

Newcastle virus was received at titers 10^{-1} , 10^{-2} , and 10^{-3} from Applied Virology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Science, Tehran, Iran. Injecting the viruses was done on the 0, 14th, and 28th days. The mice's weight was measured on the 0, 14th, and 33rd days.

Cellular immunity

On the 31st day, 100 μ L of Newcastle virus (titer for each group similar to intraperitoneal injection) was injected into the left footpads of animals. At the same time, PBS was injected into the right footpads of animals. After 48 hours, delayed-type hypersensitivity (DTH) reac-

tions represented by the degree of footpad swelling were measured using a Mauser dial caliper (Germany). The level of cellular immunity was calculated according to the following formula:

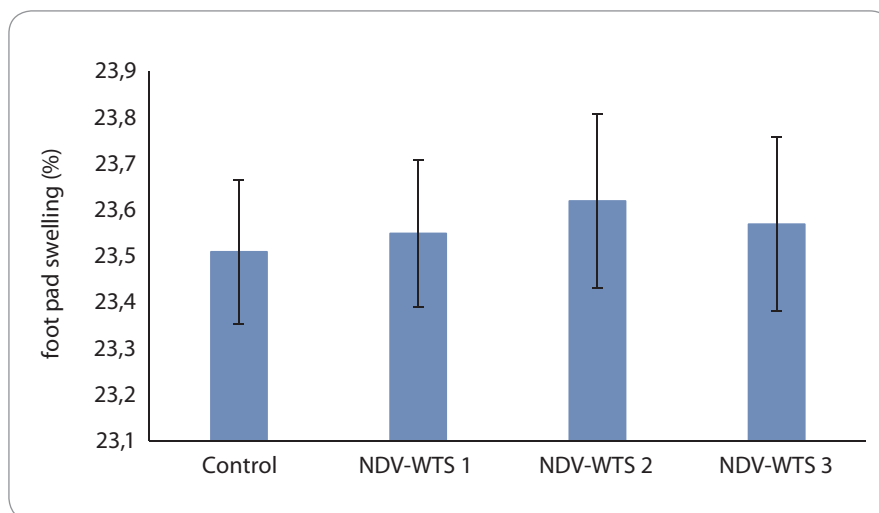
$$\text{Cellular immunity index} = \frac{\text{swelling of the left foot} - \text{swelling of the right foot}}{\text{swelling of the right foot}}$$

Isolation of peritoneal macrophages

At the end of the study period, all mice were anesthetized. Then 8 mL of cold sterile phosphate buffer was injected into the abdominal cavity of mice. After injection and slow massage to release the cells, the injected fluid was sucked out of the mice peritoneum with a syringe. The resulting liquid was transferred to a test tube. The cells were washed three times with 4 °C phosphate buffer. After cell count, the cell suspension was added to 24-well in a number of one million cells in DMEM culture medium and incubated for 2 hours at 37° C and 5% CO₂. The external supernatant and wells were washed three times with phosphate buffer to remove non-adhesive cells. The cells that remained attached to the bottom of the flask were mostly macrophages.

Preparation of spleen cell culture and cell proliferation test

The spleens of mice were removed and weighed under sterile conditions. The spleen tissue was then shredded and crushed in 5 mL of RPMI-1640 culture medium (Sigma Company, USA) containing 10% fetal bovine serum (FBS) (Gibco Company, Germany). The tissue was passed through a mesh with a diameter of 0.2mm to prepare a cell suspension. After centrifugation for 10 minutes at 2,000 rpm, 5 mL of lysis buffer was added to the resulting cell precipitate to remove red blood cells. After 5 minutes, adding 10 mL of culture medium was centrifuged again at 2,000 rpm for 10 minutes. Cell precipitation was then suspended in RPMI culture medium containing 10% FBS. Following cell count, a suspension containing 1 × 10⁶ cell/mL was prepared, and 100 µL of it was poured into each 96-well plate. For each sample, three replications without Newcastle and three



Graph 1. Comparison of cellular immunity index in the studied groups.
NDV-WTS – Newcastle disease virus wild-type strain

replications in the presence of 50 µL of phytohemagglutinin solution (1 mg/mL) were considered. An empty RPMI medium was used as a blank in three wells. After 72 hours of incubation under 5% CO₂ condition, 25 µL of MTT solution (5 mg/mL in PBS) was added to each well and incubated for other 4 hours. During this period, reduction of MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide) by living and proliferating cells resulted in the formation of formazone crystals, which was dissolved by adding 100 µL of DMSO. Then the color intensity was determined at 490 nm.

Neutral red uptake assay for peritoneal macrophage

Inside the well containing macrophage in a ratio equal to the culture medium, 33% neutral solution (0.03333g of neutral powder dissolved in one mL of culture medium) was incubated for 2 hours. The supernatant was then collected and the volume of the initial amount of 1% acetic acid (one gram of acetic acid in 50 mL of ethanol and 50 mL of distilled water) was added. 200 µL per well was poured from the 96-well microplate. Finally, the results of the work were read by ELISA reader at 492 nm.

Respiratory burst of peritoneal macrophages

Negative nitroblue tetrazolium (NBT) reduction test was used in this step. Half

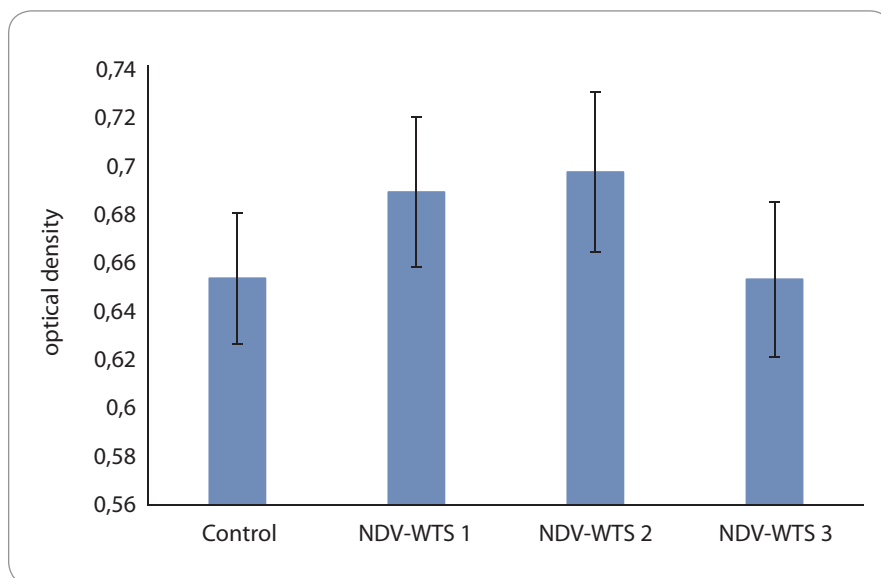
a mL of zymosan plus half a mL of 0.1% NBT solution (2 mg of 0.1% NBT yellow powder dissolved in 2 mL of PBS buffer) were added to the well containing macrophages and incubated at 37 ° C for 30 minutes. After incubation, the cells were separated and centrifuged at 2,000 rpm for 10 minutes. Remove a small amount of the top layer with a sampler, add three drops of 70% methanol, wait 10 minutes for the alcohol to dissolve, and then make up to 1.5 mL with PBS buffer and pipette well. In each cell of the 96-cell plate, 200 µL of the solution was added. Now 100 µL of 2M KOH and 200 µL of DMSO have been added to each cell and shaken with pepting. Finally, the optical density was read by ELISA reader at 492 nm.

Statistical analysis

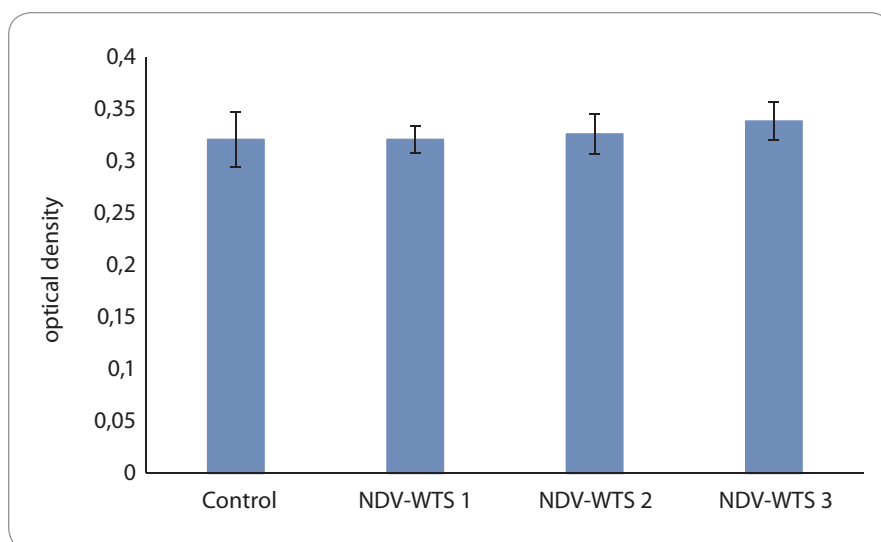
All statistical analyzes were performed in SPSS software version 19 using one-way ANOVA and LSD backup tests. Microsoft Excel (2010) software was used to draw the graphs. All data were reported as mean ± SD. P < 0.05 was assumed as statistically significant.

Results

Forty mice were divided into four groups (10 animals in each group). The control group, experimental group 1 (NDV-WTS 1), experimental group 2 (NDV-WTS 2), and experimental group 3 (NDV-WTS 3).



Graph 2. Respiratory burst of peritoneal macrophages in the studies groups.
NDV-WTS – Newcastle disease virus wild-type strain



Graph 3. Neutral red uptake assay for peritoneal macrophage in the studies groups.
NDV-WTS – Newcastle disease virus wild-type strain

To find the possible effects of NDV-WTS on cellular immunity, the effects of this virus on DTH was evaluated. The footpad swelling in control, NDV-WTS 1, NDV-WTS 2 and NDV-WTS 3 groups were 23.5%, 23.5%, 23.6%, and 23.6%. According to our analysis, no significant difference was seen between the groups in terms of DTH ($P > 0.05$) (Graph 1).

The negative NBT test measures the ability and capacity of macrophages to produce free radicals. The produced superoxide anion reduces the NBT to an insoluble blue formazan. Blue formazan is

known as an indicator of the respiratory burst of macrophages. In this study, the optical density showed no significant difference in the control, NDV-WTS 1, NDV-WTS 2, and NDV-WTS 3 groups ($P > 0.05$) (Graph 2).

Neutral red uptake assay for peritoneal macrophage was used in this study. The statistical analysis showed no significant differences between the control, NDV-WTS 1, NDV-WTS 2 and NDV-WTS 3 groups ($P > 0.05$) (Graph 3). The increase or decrease in living cells due to mitochondrial activity leads to the

change in the reduction of MTT to formazan so that cell proliferation can be measured. The statistical analysis showed no significant differences between the control, NDV-WTS 1, NDV-WTS 2, and NDV-WTS 3 groups ($P > 0.05$) (Graph 4).

Discussion

In the present study, we investigate the effects of NDV-WTS on immune response in Balb/C mice. Our results demonstrated that NDV-WTS intraperitoneal injection with 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} doses and 0, 14, and 28 time-points have no significant effect on immune system responses between the NDV-WTS -treated groups and the control group.

Based on the literature review, we realized that they are not only NDVs pathogenic for mammals but they also have natural oncolytic effects, which highlight them as anticancer agents. Wild-type NDV strains are safer and more cost-effective than modified recombinant strains that require extra measures for genetic control of viral products [11].

It has been proven that the NDV plays an essential role in immune system stimulation, and its various strains can stimulate immune system responses in cancer cells of different species [12–15]. For example, Yurchenko et al (2018) demonstrated that all cancer cell lines, but not healthy and normal cells, had different degrees of immunostimulatory to wild-type NDV infection [11].

Also, some previous studies showed that NDV exerts oncolytic properties through stimulating cellular innate immune responses in the cells of colorectal, gastric, pancreatic, bladder, breast, ovarian, renal, lung, larynx, and cervical carcinomas, glioblastoma, melanoma, pheochromocytoma, lymphomas of different origins, fibrosarcoma, osteosarcoma, and neuroblastoma, but not normal cells [16–18].

Dmitriy et al (2012) showed that the replication and spread of NDV are significantly reduced in normal cells compared with cancer cells due to antiviral signaling pathways [19], the different expression of sialoglycoproteins on the surface of cells, and interferons [20–22].

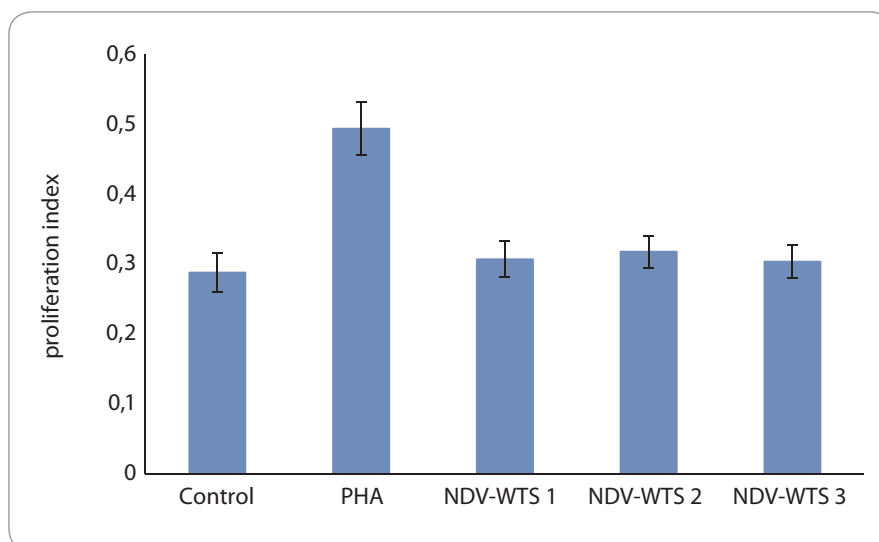
Numerous reports have shown that the virus cannot replicate in non-trans-

formed cells, such as fibroblast cells, resting T lymphocytes, and normal primary culture [23–26]. Our study was in line with the above, emphasizing that NDV does not stimulate the immune system in normal and healthy cells.

Cell infection via NDV involves two steps: 1) cell binding, membrane fusion [27], transduction of the viral genome and transcription of viral genes; 2) viral replication using a newly produced nucleocapsid as anti-genome [28,29]. Normal cell infection generally does not proceed to the second step [28,30]. In contrast, in human/murine tumor cells, NDV infection proceeded to the second step, thus allowing tumor selective replication [23]. Therefore, NDV can replicate up to 104-fold faster in human cancer cells than in most normal human cells [24]. This issue could explain the ability of NDV to stimulate the immune system in cancer cells as opposed to healthy cells.

There are mechanisms that NDV has been known as an oncolytic agent including: 1) the hemagglutinin-neuraminidase (HN) and fusion glycoproteins of NDV cause the fusion of infected cells with their neighboring uninfected cells, syncytium formation and tumor cell death [31,32]; 2) direct interaction between the HN protein with sialic acid in the cell surface activate natural killer cells that cause cytokines secretion, such as interleukin 2, interferon (IFN) γ , and tumor necrosis factor α , as well as influence and activate function of other immune cells [33]; 3) NDV can activate macrophages and increases their enzymes, such as adenosine deaminase, inducible nitric oxide synthase, lysozyme, and acid phosphatase [34]; 4) IFN- β and IFN- α exhibit antiproliferative effects by p53 induction, CD8+ T lymphocyte and activated macrophage, chemokine secretion, and miR-21 decrease [35]; 5) NDV cause immunogenic cell death that induces endoplasmic reticulum stress, immunogenic apoptosis, necrosis and autophagy [36].

Zamarin et al (2009) revealed that the generation of the NDV with modified recombinant strain resulted in increased viral replication and enhanced oncolysis in various tumor cell lines compared



Graph 4. Comparison of cell proliferation in the studied groups.
PHA – phytohaemagglutinin

to the wild-type NDV. Also, they found that the immune system's response to NDV varied depending on the type and strain. They speculate that higher doses and administration of longer treatment regimens would result in an even more significant oncolytic effect and survival [16]. In human, it is reported that NDV causes immune system stimulation and mild side effects, which are temporary and clear within 1–2 days after injection. These side effects include conjunctivitis, laryngitis, hypotension, fever (up to 38 °C), chills, tiredness, headache, muscle pain, weakness, leucopenia, neutropenia, and erythema, swelling, induration, and itching on the vaccination sites [37–40].

According to previous studies, the NDV oncolytic effects were dose- and time-dependent as well as NDV strain and species studied [18]. Perhaps our study could stimulate immune system responses by injecting NDV-WTS at higher doses or closer injection intervals.

Conclusions

In brief, our results indicated that NDV-WTS intraperitoneal injection with 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} doses and 0, 14, 28 time-points have no adverse effects on healthy normal cells and cannot stimulate immune system responses. Future studies are needed to evaluate the effects of NDV-

WTS on the immune system responses in higher doses or closer injection intervals.

Acknowledgment

The authors wish to thank all staff of Applied Virology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Science, Tehran, Iran, for their cooperation in implementing procedures.

Author contributions

Conceptualization – WK and HE; methodology – MF, RD; validation – BJ; data curation – MB; writing (original draft preparation) – HE, WK; writing (review and editing) – all. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding

This study was fully sponsored by Applied Virology Research Center; Baqiyatallah University of Medical Science, Tehran, Iran.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest. The funders had no role in the writing of the manuscript, or in the decision to publish.

Ethics

The study protocol was reviewed and approved by the ethics committee of the Baqiyatallah University of Medical Sciences (IR.BMSU.REC.1398.287). All experimental tests were carried out following the Baqiyatallah University of Medical Sciences Ethical Committee.

Consent to participate

Not applicable.

Availability of data and materials

All data generated or analyzed during this study are included in this published article.

References

- Douek M, Taylor I. Good practice and quality assurance in surgical oncology. *Lancet Oncology* 2003; 4(10): 626–630. doi: 10.1016/s1470-2045(03)01222-1.
- Davis JJ, Fang B. Oncolytic virotherapy for cancer treatment: challenges and solutions. *J Gene Med* 2005; 7(11): 1380–1389. doi: 10.1002/jgm.800.
- Darabi A, Dehghanfarid M, Jozan S et al. Investigating the association between allergic diseases and COVID-19 in 400 Iranian patients. *Allergol Immunopathol* 2021; 49(5): 9–15. doi: 10.15586/aei.v49i5.105.
- Safarirad M, Ganji AA, Nazari F et al. Transient increased immunoglobulin levels in a hyper-IgM syndrome patient with COVID-19 infection. *Allergol Immunopathol* 2021; 49(6): 63–66. doi: 10.15586/aei.v49i6.92.
- Martuza RL, Mallick A, Markert JM et al. Experimental therapy of human glioma by means of a genetically engineered virus mutant. *Science* 1991; 252(5007): 854–856. doi: 10.1126/science.1851332.
- Choi AH, O'Leary MP, Fong Y et al. From benchtop to bedside: a review of oncolytic virotherapy. *Biomedicines* 2016; 4(3): 18. doi: 10.3390/biomedicines4030018.
- Chaurasiya S, Chen NG, Warner SG. Oncolytic virotherapy versus cancer stem cells: a review of approaches and mechanisms. *Cancers (Basel)* 2018; 10(4): 124. doi: 10.3390/cancers10040124.
- Schwaiger T, Knittler MR, Grund C et al. Newcastle disease virus mediates pancreatic tumor rejection via NK cell activation and prevents cancer relapse by prompting adaptive immunity. *Int J Cancer* 2017; 141(12): 2505–2516. doi: 10.1002/ijc.31026.
- Schirmmacher V, van Gool S, Stuecker W. Breaking therapy resistance: an update on oncolytic newcastle disease virus for improvements of cancer therapy. *Biomedicines* 2019; 7(3): 66. doi: 10.3390/biomedicines7030066.
- Liu T, Zhang Y, Cao Y et al. Optimization of oncolytic effect of Newcastle disease virus Clone30 by selecting sensitive tumor host and constructing more oncolytic viruses. *Gene Ther* 2021; 28(12): 697–717. doi: 10.1038/s41434-020-0145-9.
- Yurchenko KS, Zhou P, Kovner AV et al. Oncolytic effect of wild-type Newcastle disease virus isolates in cancer cell lines in vitro and in vivo on xenograft model. *PLoS One* 2018; 13(4): e0195425. doi: 10.1371/journal.pone.0195425.
- von Hoegen P, Zawatzky R, Schirmmacher V. Modification of tumor cells by a low dose of Newcastle disease virus. III. Potentiation of tumor-specific cytolytic T cell activity via induction of interferon- α . *Cell Immunol* 1990; 126(1): 80–90. doi: 10.1016/0008-8749(90)90302-8.
- Washburn B, Weigand MA, Grosse-Wilde A et al. TNF-related apoptosis-inducing ligand mediates tumoricidal activity of human monocytes stimulated by Newcastle disease virus. *J Immunol* 2003; 170(4): 1814–1821. doi: 10.4049/jimmunol.170.4.1814.
- Zeng J, Fournier P, Schirmmacher V. Induction of interferon- α and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in human blood mononuclear cells by hemagglutinin-neuraminidase but not F protein of Newcastle disease virus. *Virology* 2002; 297(1): 19–30. doi: 10.1006/viro.2002.1413.
- Schirmmacher V, Bai L, Umansky V et al. Newcastle disease virus activates macrophages for anti-tumor activity. *Int J Oncol* 2000; 16(2): 363–436.
- Zamarin D, Martínez-Sobrido L, Kelly K, Mansour M et al. Enhancement of oncolytic properties of recombinant newcastle disease virus through antagonism of cellular innate immune responses. *Mol Ther* 2009; 17(4): 697–706. doi: 10.1038/mt.2008.286.
- Niu Z, Bai F, Sun T et al. Recombinant Newcastle disease virus expressing IL15 demonstrates promising antitumor efficiency in melanoma model. *Technol Cancer Res Treat* 2015; 14(5): 607–615. doi: 10.7785/tcrt.2012.500414.
- Bai Y, Chen Y, Hong X et al. Newcastle disease virus enhances the growth-inhibiting and proapoptotic effects of temozolomide on glioblastoma cells in vitro and in vivo. *Sci Rep* 2018; 8(1): 11470. doi: 10.1038/s41598-018-29929-y.
- Zamarin D, Palese P. Oncolytic Newcastle disease virus for cancer therapy: old challenges and new directions. *Future Microbiol* 2012; 7(3): 347–367. doi: 10.2217/fmb.12.4.
- Liu T, Zhang Y, Cao Y et al. Optimization of oncolytic effect of Newcastle disease virus Clone30 by selecting sensitive tumor host and constructing more oncolytic viruses. *Gene Ther* 2021; 28(12): 697–717. doi: 10.1038/s41434-020-0145-9.
- Xu R, Palmer SG, Porotto M et al. Interaction between the hemagglutinin-neuraminidase and fusion glycoproteins of human parainfluenza virus type III regulates viral growth in vivo. *MBio* 2013; 4(5): e00803–00813. doi: 10.1128/mBio.00803-13.
- Bose S, Jardtzyk TS, Lamb RA. Timing is everything: fine-tuned molecular machines orchestrate paramyxovirus entry. *Virology* 2015; 479–480: 518–531. doi: 10.1016/j.virol.2015.02.037.
- Schirmmacher V, Haas C, Bonifer R et al. Human tumor cell modification by virus infection: an efficient and safe way to produce cancer vaccine with pleiotropic immune stimulatory properties when using Newcastle disease virus. *Gene Ther* 1999; 6(1): 63–73. doi: 10.1038/sj.gt.3300787.
- Reichard KW, Lorence RM, Cascino CJ et al. Newcastle disease virus selectively kills human tumor cells. *J Surg Res* 1992; 52(5): 448–453. doi: 10.1016/0022-4804(92)90310-v.
- Lorence RM, Katubig BB, Reichard KW et al. Complete regression of human fibrosarcoma xenografts after local Newcastle disease virus therapy. *Cancer Res* 1994; 54(23): 6017–6021.
- Fábián Z, Csatory CM, Szeberényi J et al. P53-independent endoplasmic reticulum stress-mediated cytotoxicity of a Newcastle disease virus strain in tumor cell lines. *J Virol* 2007; 81(6): 2817–2830. doi: 10.1128/JVI.02490-06.
- McGinnes L, Morrison TG. Inhibition of receptor binding stabilizes Newcastle disease virus HN and F protein-containing complexes. *J Virol* 2006; 80(6): 2894–2903. doi: 10.1128/JVI.80.6.2894-2903.2006.
- Molouki A, Peeters B. Rescue of recombinant Newcastle disease virus: current cloning strategies and RNA polymerase provision systems. *Arch Virol* 2017; 162(1): 1–12. doi: 10.1007/s00705-016-3065-7.
- Schirmmacher V, Fournier P. Newcastle disease virus: a promising vector for viral therapy, immune therapy, and gene therapy of cancer. *Methods Mol Biol* 2009; 542: 565–605. doi: 10.1007/978-1-59745-561-9_30.
- Zhang S, Sun Y, Chen H et al. Activation of the PKR/elf2 α signaling cascade inhibits replication of Newcastle disease virus. *Viol J* 2014; 11: 62. doi: 10.1186/1743-422X-11-62.
- Welch BD, Paduch M, Leser GP et al. Probing the functions of the paramyxovirus glycoproteins F and HN with a panel of synthetic antibodies. *J Virol* 2014; 88(20): 11713–11725. doi: 10.1128/JVI.01707-14.
- Ji Y, Liu T, Jia Y et al. Two single mutations in the fusion protein of Newcastle disease virus confer hemagglutinin-neuraminidase independent fusion promotion and attenuate the pathogenicity in chickens. *Virology* 2017; 509: 146–151. doi: 10.1016/j.virol.2017.06.021.
- Jarahian M, Watzl C, Fournier P et al. Activation of natural killer cells by newcastle disease virus hemagglutinin-neuraminidase. *J Virol* 2009; 83(16): 8108–8121. doi: 10.1128/JVI.00211-09.
- Lam HY, Yeap SK, Rasoli M et al. Safety and clinical usage of Newcastle disease virus in cancer therapy. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011: 718710. doi: 10.1155/2011/718710.
- Ertel C, Millar NS, Emmerson PT et al. Viral hemagglutinin augments peptide-specific cytotoxic T cell responses. *Eur J Immunol* 1993; 23(10): 2592–2596. doi: 10.1002/eji.1830231032.
- Guo ZS, Liu Z, Bartlett DL. Oncolytic immunotherapy: dying the right way is a key to eliciting potent antitumor immunity. *Front Oncol* 2014; 4: 74. doi: 10.3389/fonc.2014.00074.
- Schulze T, Kemmer W, Weitz J et al. Efficiency of adjuvant active specific immunization with Newcastle disease virus modified tumor cells in colorectal cancer patients following resection of liver metastases: results of a prospective randomized trial. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58(1): 61–69. doi: 10.1007/s00262-008-0526-1.
- Schirmmacher V. Antitumor immune memory and its activation for control of residual tumor cells and improvement of patient survival. In: Sinkovics J, Horvath J (eds). *Virus Therapy of Human Cancers*. New York: Marcel Dekker 2005: 481–574.
- Ockert D, Schirmmacher V, Beck N et al. Newcastle disease virus-infected intact autologous tumor cell vaccine for adjuvant active specific immunotherapy of resected colorectal carcinoma. *Clin Cancer Res* 1996; 2(1): 21–28.
- Pecora AL, Rizvi N, Cohen GI et al. Phase I trial of intravenous administration of PV701, an oncolytic virus, in patients with advanced solid cancers. *J Clin Oncol* 2002; 20(9): 2251–2266. doi: 10.1200/JCO.2002.08.042.

Pilotná analýza mutácií génov asociovaných s Lynchovým syndrómom u slovenských pacientov s rakovinou prsníka

Pilot study of gene mutations associated with Lynch syndrome in Slovak patients with breast cancer

Krasničanová L.¹, Saade R.¹, Priščáková P.¹, Gbelcová H.¹, Kaľavská K.², Karaba M.³, Benca J.^{3,4}, Mego M.^{2,5}, Repiská V.¹

¹ Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava, Slovenská republika

² Jednotka translačného výskumu, Lekárska fakulta Univerzity Komenského a Národný onkologický ústav, Bratislava, Slovenská republika

³ Klinika chirurgickej onkológie, Národný onkologický ústav, Bratislava, Slovenská republika

⁴ Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety, n.o., Bratislava, Slovenská republika

⁵ II. onkologická klinika, Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Národný onkologický ústav, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Lynchov syndróm (LS) je autozomálne dominantné dedičné ochorenie, ktoré sa prejavuje zvýšením rizika vzniku nádorových ochorení, a to predovšetkým kolorektálneho a endometriálneho karcinómu. Nedávne štúdie preukázali aj asociáciu medzi LS a nádorovým ochorením prsníka. Cieľom tejto štúdie je poukázať na možný výskyt prítomnosti mutácií v génoch asociovaných s LS u pacientov s rakovinou prsníka a na potrebu zahrnúť vyšetrenie Lynch asociovaných génov u pacientov s familiárnym a opakovaným výskytom rakoviny prsníka ako aj s výskytom ďalších Lynch asociovaných nádorových ochorení. **Materiál a metódy:** Analyzovali sme vzorky nádorového tkaniva od 78 pacientov s primárnym nádorom prsníka. U pacientov sme analyzovali panel génov asociovaný s rizikom vzniku rakoviny prsníka, pričom sme sa v rámci našej štúdie sústredili primárne na výskyt mutácií v mismatch-repair génoch. DNA izolovaná z nádorového tkaniva bola sekvenovaná pomocou metódy sekvenovania novej generácie (next generation sequencing – NGS) a podrobená analýze pomocou nástroja Ingenuity Variant Analysis. Na potvrdenie zárodnočnej mutácie sme vyšetrili krvnú vzorku pacientky pomocou NGS. **Výsledky:** V rámci našej analýzy sa nám v nádorovom tkanive prsníka podarilo identifikovať variant v géne *PMS2* u jednej pacientky. Prítomnosť mutácie naznačuje, že vzniknuté nádorové ochorenie môže byť následkom LS. Z hľadiska patogenity sa jednalo o pravdepodobne patogénny variant, nakoľko sme odhalili deléciu v exónovej oblasti, ktorá viedla k frameshift mutácii. Navyše sme identifikovali aj jednonukleotidové patogénne varianty v génoch *TP53* a *PIK3CA*. Pre definitívne stanovenie diagnózy LS u pacientky sme vyšetrili krvnú vzorku, kde sme tiež identifikovali mutáciu génu *PMS2*. **Záver:** LS je u mnohých Lynch asociovaných nádorových ochorení poddiagnostikovaný. V prípade familiárneho výskytu rakoviny prsníka a ďalších Lynch asociovaných génov je však dôležité myslieť aj na možnú diagnózu LS a v prípade, že pacient spĺňa diagnostické kritéria, uskutočniť aj genetické vyšetrenie Lynch asociovaných génov.

Kľúčové slová

Lynchov syndróm – rakovina prsníka – MMR gény – MLH1 – MSH2 – MSH6 – PMS2

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.



Mgr. Lucia Krasničanová
Ústav lekárskej biológie, genetiky
a klinickej genetiky LF UK a UN
Bratislava
Sasinkova 4
811 08 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: luciakrasnicanova@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 6. 9. 2022

Přijato/Accepted: 29. 12. 2022

doi: 10.48095/ccko2023130

Summary

Background: Lynch syndrome (LS) is an autosomal dominant inherited disorder which causes an increased risk of cancer, especially colorectal and endometrial carcinomas. Recent studies have shown an association between LS and breast cancer as well. The aim of our study is to highlight the possible presence of mutations in genes associated with LS in patients with breast cancer and the need to include the examination of Lynch-associated genes in patients with a family history of breast cancer as well as in patients with recurrent breast cancer, as well as with the occurrence of other Lynch-associated cancer. **Materials and methods:** We analyzed tumor tissue samples from 78 patients with primary breast cancer. Our samples were tested with a gene panel associated with the risk of developing breast cancer, while in our study we focused primarily on the occurrence of mutations in mismatch-repair genes. DNA isolated from tumor tissue was sequenced using next generation sequencing (NGS) and analyzed using the Ingenuity Variant Analysis tool. To confirm the germline mutation, we examined the patient's blood sample using NGS sequencing. **Results:** As a result of our analysis, we managed to identify a mutation in the *PMS2* gene in one patient's breast tumor tissue. The presence of this mutation indicates that the resulting cancer may be a consequence of LS. As for pathogenicity, this was probably a pathogenic variant, as we detected deletions in the exon region, which led to frameshift mutation. Moreover, we also identified single-nucleotide pathogenic variants in the *TP53* and *PIK3CA* genes. To definitively establish the diagnosis of LS in the patient, we examined a blood sample, where we also identified a mutation of the *PMS2* gene. **Conclusion:** LS is underdiagnosed in many Lynch-associated cancers. However, in the case of a familial occurrence of breast cancer and other Lynch-associated genes, it is important to think about a possible diagnosis of LS and, if the patient meets the diagnostic criteria, to carry out a genetic examination of Lynch-associated genes.

Key words

Lynch syndrome – breast cancer – MMR genes – MLH1 – MSH2 – MSH6 – PMS2

Úvod

Lynchov syndróm

Lynchov syndróm (LS) je autozomálne dominantné dedičné ochorenie, pri ktorom je typicky pozorovaná zárodočná mutácia v tzv. Lynch asociovaných génoch *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* a *PMS2* nazývaných mismatch-repair (MMR) gény. Tie sú zodpovedné za reparáciu chybných včlenených nukleotidov a tiež malých inzercií a delécií, vznikajúcich počas replikácie DNA [1]. To vedie k hromadeniu mutácií v genóme MMR deficientných buniek, pričom k najvýraznejšiemu prejavu dochádza v krátkych repetitívnych sekvenciách DNA tvoriacich tzv. mikrosatelity [2]. Mutácie MMR génov sú asociované so signifikantne zvýšeným rizikom vzniku kolorektálneho karcinómu (colorectal cancer – CRC) a endometriálneho karcinómu (endometrial cancer – EC). Okrem toho mutácie v MMR génoch vedú aj k zvýšenému riziku vzniku nádorov vaječníkov, tenkého čreva, urotelu, obličiek, mozgu, pečene, žľazových ciest a žalúdka, ktoré spoločne nazývame aj nádory asociované s LS [3].

Asociácia LS s rakovinou prsníka

Niektoré štúdie preukázali aj asociáciu medzi rakovinou prsníka a LS. Retrospektívna štúdia od Roberts et al z roku 2018, poukázala na prepojenie medzi Lynch asociovanými génmi *MSH6* a *PMS2* a rizikom vzniku rakoviny prsníka. V štúdiu boli analyzované vzorky od vyše 50 000 pa-

cientok, medzi ktorými detegovali mutáciu v MMR génoch u 423 z nich, pričom vyše 25 % z nich (107/423) malo počas života rakovinu prsníka. V rámci tejto štúdie boli najčastejšie objavené mutácie v už spomínaných génoch *MSH6* (33,1 %) a *PMS2* (29,3 %) [4]. Taktiež retrospektívna štúdia od Schwartz et al (2022) dokázala etiologické prepojenie medzi deficienciou MMR mechanizmu a vznikom rakoviny prsníka. Štúdia analyzovala vyše 20 000 pacientov oboch pohlaví s nádorovým ochorením, identifikovaných bolo 272 pacientov s LS, pričom 5 % z nich boli pacientky s nádorovým ochorením prsníka [5]. Vzhľadom na skutočnosť, že LS sa najčastejšie prejavuje vznikom kolorektálneho a endometriálneho karcinómu, uskutočňuje sa skrining deficiencie MMR génov najbežnejšie u pacientov postihnutých CRC a EC, v niektorých krajinách dokonca u všetkých pacientov, zatiaľ čo skrining LS pri ďalších Lynch asociovaných nádorových ochoreniach sa v klinickej praxi rutinne nevykonáva. To môže viesť k poddiagnostikovaniu LS pri jednotlivých typoch nádorových ochorení. [4]. Prevalencia LS v populácii sa odhaduje približne 1 : 279 jedincov. U pacientov sa môže toto ochorenie prejaviť niektorým z Lynch asociovaných nádorových ochorení [6]. Z mnohých štúdií vyplýva, že zatiaľ čo pri CRC sú pozorované mutácie prevažne v génoch *MLH1* a *MSH2*, so zvýšením rizika rako-

viny prsníka sú asociované najmä mutácie génov *PMS2* a *MSH6* [4].

Význam diagnostiky LS u pacientov s rakovinou prsníka

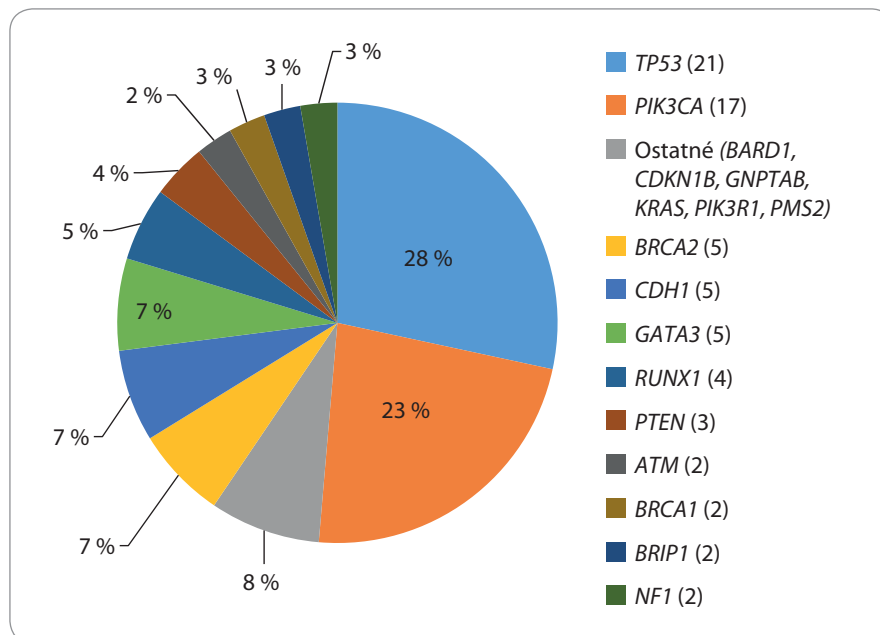
Podľa celosvetovej štatistiky GLOBOCAN 2020 uverejnenej Medzinárodnou agentúrou pre výskum rakoviny, ktorá vypracováva štatistiky incidencie a mortality nádorových ochorení je rakovina prsníka pri vyše 2,25 milióna novodiagnostikovaných prípadoch z hľadiska incidencie na prvom mieste. Z hľadiska mortality nádorových ochorení sa rakovina prsníka nachádza celosvetovo na piatej priečke a tvorí pri celkovom počte necelých 685 tisíc, takmer 7 % z celkového počtu úmrtí na nádorové ochorenia [7]. Vzhľadom na celosvetový nárast incidencie aj mortality rakoviny prsníka stojí určite za zmienku výskum mutácií Lynch asociovaných génov u pacientov s anamnézou spĺňajúcou kritériá pre jeho diagnostiku. Problémom však často býva skutočnosť, že pre nedostatok času nie je u pacientok s rakovinou prsníka zisťovaná rodinná anamnéza dostatočne aj so zreteľom na výskyt iných nádorových ochorení. Pritom už len samotná hereditárna forma rakoviny prsníka býva v nezanedbateľnom množstve zapríčinená LS, na čo poukazuje štúdia autorov Nikitin et al (2020), kde bolo v rámci pozorovanej skupiny 711 pacientok s hereditárnou formou nádorového ochorenia prsníka identifikovaných až 32 pacien-

tok s patogénnym alebo pravdepodobne patogénnym variantom MMR génov [8]. Rozhodli sme sa preto v rámci našej analýzy mutačného profilu zo vzoriek nádorového tkaniva prsníka od 78 slovenských pacientok s potvrdeným primárnym nádorovým ochorením prsníka zamerať aj na pilotný výskum prítomnosti mutácií v MMR génoch.

Materiál a metódy

Táto štúdia bola schválená Nezávislou etickou komisiou Národného onkologického ústavu na Slovensku (Bratislava, Slovenská republika). Pred zaradením do štúdie bol od každého účastníka získaný písomný informovaný súhlas.

V rámci nášho výskumu sme použili tkanivo primárneho nádoru prsníka od 78 pacientok s primárnym nádorom prsníka, ktoré boli súčasťou štúdie autorov Mego et al (2020) [9], odobraté počas operácie a následne uskladnené v tekutom dusíku. Jednalo sa o náhodný súbor pacientok s nádorovým ochorením prsníka v štádiách I–III, ktoré boli ochotné zúčastniť sa na štúdiu, pričom pacientky podstúpili diagnostické vyšetrenia pre vylúčenie prítomnosti vzdialených metastáz. Zmrazené nádorové tkanivo sme homogenizovali v trecích miskách pomocou mažiara. Následne sme z buniek izolovali DNA pomocou kitu DNeasy Blood & Tissue Kit (Qiagen) podľa protokolu uvádzaného výrobcom. Na vychytanie a obohatenie úsekov nami vybraných analyzovaných génov, ktoré sme zvolili na základe najvýznamnejšej klinickej relevancie v súvislosti s rakovinou prsníka podľa Lawrence et al [10], sme použili kit SureSelect^{QXT} (Agilent Technologies), pričom sme postupovali podľa pokynov udávaných výrobcom. Následne sme vytvorili DNA knižnicu využitím SureSelect^{QXT} Target Enrichment Kit (Agilent Technologies) na prípravu knižnic podľa protokolu pre Illumina Multiplex sekvenovanie. Finálne knižnice sme nariadili na koncentráciu 13–20 pmol/l. Na sekvenovanie sme využili MiSeq reagent Kit v3 150 cycles (Illumina). Čítania získané NGS sekvenovaním boli následne namapované na ľudský referenčný genóm, pričom oblasti, v ktorých boli sekvenovaním zistené varianty boli anotované a filtrované pomo-



Graf 1. Frekvencia a konkrétne typy génov, v ktorých sme identifikovali patogénne a pravdepodobne patogénne varianty v nami vyšetřovanom súbore pacientov.

cou nástroja Ingenuity Variant Analysis (Qiagen), pričom sme sa zamerali na Lynch asociované gény *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* a *PMS2*. Identifikované patogénne a pravdepodobne patogénne varianty sme verifikovali vizualizáciou pomocou nástroja Integrative Genomics Viewer (Broad Institute). Vzorku pacientky č. 63, v ktorej sme identifikovali mutáciu v géne *PMS2* sme následne podrobili aj analýze DNA izolovanej z periférnej krvi aby sme zistili, či sa jedná o zárodočnú mutáciu. DNA sme izolovali pomocou kitu DNeasy Blood & Tissue Kit (QIAGEN) podľa protokolu uvádzaného výrobcom. Následne sme amplifikovali vybraný fragment génu *PMS2* pomocou nami navrhnutého páru primerov (forward: CAGGAGTATGCCAAAATGGTCCAGGTCTTACATG, reverse: GGGCCATCTGCGGTAGACTTCTGTAAATG) pomocou kitu na long range polymerase chain reaction (PCR): LA PCR Kit, Version 2.1 pričom sme postupovali podľa pokynov udávaných výrobcom. Knižnicu sme vytvorili využitím Nextera XT DNA Library Preparation Kit a fragment sme následne osekvenovali pomocou Illumina NextSeq 2000 podľa pokynov výrobcu a čítania boli namapované na ľudský referenčný genóm a vizualizované pomocou nástroja Integrative Genomics Viewer.

Výsledky

Pri analýze variantov nachádzajúcich sa v nádorovom tkanive sme detegovali množstvo mutácií v génoch asociovaných so vznikom rakoviny prsníka (graf 1). Zo súboru sme museli vylúčiť 6 vzoriek v dôsledku nedostatočnej kvality DNA pre analýzu. Naším hlavným cieľom bolo zamerať sa na detekciu mutácií asociovaných s LS, teda na základe výsledkov z publikácie od Roberts et al (2018) išlo predovšetkým o mutácie v génoch *MSH6* a *PMS2* [4]. V géne *MSH6* sa nám nepodarilo v skúmaných vzorkách identifikovať ani jednu mutáciu. Podarilo sa nám detegovať mutáciu v géne *PMS2* u pacientky č. 63. Identifikovaná mutácia v géne *PMS2* bola deľcia v exónovej oblasti a viedla k frameshift mutácii (tab. 1). Na základe získaných dát zo sekvenovania DNA, program Ingenuity Variant Analysis vyhodnotil identifikovaný variant z hľadiska patogénnosti ako pravdepodobne patogénny.

Okrem variantu identifikovanom v géne *PMS2* u pacientky č. 63 sme detegovali aj variant v géne *TP53*, pričom sa jednalo o nonsense mutáciu (tab. 1). Identifikovaný variant vyhodnotil program Ingenuity Variant Analysis z hľadiska patogénnosti ako patogénny.

U pacientky č. 63 sa nám tiež podarilo identifikovať patogénny variant v géne *PIK3CA*, ktorý sa nachádzal v oblasti exónu. Konkrétne sa jednalo o transkripčný variant c.3140A>G, ktorý zapríčinil missense mutáciu, konkrétne zmenu histidínu za arginín (tab. 1).

Prítomnosť zárodočnej mutácie génu *PMS2* sme potvrdili následným vyšetrovaním krvnej vzorky pacientky.

Diskusia

Úroveň diagnostiky LS

Hoci nádorové ochorenie prsníka nepatrí v prípade LS k tým najčastejším, je určite potrebné poukázať na fakt, že v prípade pacientov, u ktorých má rakovina prsníka familiárny výskyt, môže byť tento zapríčinený aj mutáciou v Lynch asociovaných génoch. Roberts et al (2018) poukázali na zvýšené kumulatívne riziko vzniku rakoviny prsníka u pacientov s patogénnymi variantmi v génoch *MSH6* a *PMS2* vo veku > 60 rokov a to až na 31,1 resp. 37,7 % oproti odhadovanému riziku v bežnej populácii [4].

V prípade nami analyzovaných pacientov sme sa nezameriavali na analýzu pacientov s familiárnym výskytom rakoviny prsníka, nakoľko sme sa snažili detegovať výskyt týchto mutácií v bežnej vzorke pacientov s rakovinou prsníka. Cieľom našej práce bolo najmä poukázať na to, že pri analýze náhodných vzoriek pacientov s rakovinou prsníka sa môžu vyskytnúť mutácie v MMR génoch, čo by si mali uvedomovať najmä lekári pri odoberaní anamnézy u onkologického pacienta, ktorí rozhodujú o tom, či bude pacient zaslaný na genetické vyšetrenie. U takejto pacientky sa pritom nemusí jednať o familiárny výskyt rakoviny prsníka, ale LS sa v danej rodine môže prejavovať širším spektrom Lynch asociovaných nádorových ochorení.

Hoci sa nám podarilo v analyzovanej skupine pacientov identifikovať len jednu pacientku s mutáciou v Lynch asociovaných génoch spojených s rizikom vzniku rakoviny prsníka, je potrebné upozorniť na fakt, že práve mutácie v génoch *MSH6* a *PMS2* tvoria len 10 % mutácií MMR génov u všetkých pacientov s LS a zvyšných približne 90 % mutácií je lokalizovaných v génoch *MLH1* a *MLH2* asociovaných prevažne

s rizikom vzniku CRC [3], čo znamená, že aj výskyt rakoviny prsníka v súvislosti s LS bude nižší ako v prípade CRC. Hoci by sa mohlo zdať, že diagnostika LS u pacientov s rakovinou prsníka nemá široké využitie, vyššie spomenutá štúdia od Roberts et al (2018) poukazuje na fakt, že v štúdiu s pacientmi, ktorá sa nezameriavala na pacientov s rodinným výskytom nádorových ochorení, bolo identifikovaných približne 0,85 % jedincov, ktorí mali aspoň jednu mutáciu v MMR génoch [4].

Práve pomerne slabé povedomie o asociácii LS s menej častými nádorovými ochoreniami vyskytujúcimi sa pri LS má za následok, že sa diagnostika tohto ochorenia u pacientov s rakovinou prsníka nerealizuje v potrebnom množstve, hoci po podrobnom zisťovaní anamnézy by pacient spĺňal diagnostické kritéria a to najmä, ak by sa jednalo rodinnú anamnézu vzhľadom na výskyt CRC a EC. Súčasná diagnostika LS tak prebieha najmä u pacientov, u ktorých sa aktuálne vyskytuje nádorové ochorenie, najmä CRC, a to hlavne v mladšom veku, než je priemerný vek nástupu ochorenia, prípadne, ak je v rodine viacero členov postihnutých nádormi asociovanými s LS alebo v prípade, že je v rodine postihnutých viacero generácií jedným typom nádorového ochorenia [11].

Potenciál diagnostiky LS

Vzhľadom na potenciál prevencie nádorových ochorení identifikáciou LS u pacientov, u ktorých sa ešte nádorové ochorenie nevyskytlo sa však toto ochorenie javí značne poddiagnostikované. Odhaduje sa, že len u 2 % pacientov tripiacich LS je toto ochorenie aj reálne diagnostikované. Včasná diagnostika pritom môže pomôcť aj pacientom s nádorovým ochorením podniknutím krokov v prevencii rozvinutia ďalších Lynch asociovaných nádorových ochorení [12,13]. Pre tento účel je však potrebné neustále zvyšovať povedomie o LS medzi lekármi. Prekážkou pri identifikácii LS a postúpenie pacienta na genetické testovanie je často nedostatočná úroveň povedomia poskytovateľov zdravotnej starostlivosti o možnostiach genetického testovania a tiež limitovaný čas, ktorý môžu lekári pacientovi venovať a získať detailnú rodinnú anam-

nézu [14]. Keďže LS je hereditárne ochorenie, diagnostikovanie tohto syndrómu u príbuzných pacienta môže včasne upozorniť na zvýšené riziko možnosti rozvinutia nádorových ochorení, ktoré predstavuje u pacientov s LS v niektorých prípadoch až 80 % [12,13].

Pre správnu diagnostiku je potrebné vyšetriť krvnú vzorku pacienta, vďaka ktorej je možné u pacienta potvrdiť zárodočnú mutáciu MMR génov. Tento spôsob diagnostiky patrí medzi neinvazívne diagnostické metódy a nepredstavuje pre pacienta zvýšenú fyzickú ani psychickú záťaž ako je tomu v prípade diagnostiky pomocou biopsie pri už vzniknutom nádorovom ochorení.

Záver

V rámci pilotnej analýzy sa nám pomocou NGS sekvenovania podarilo identifikovať spomedzi 78 vzoriek mutáciu v géne *PMS2* u jednej pacientky s rakovinou prsníka. Jednalo sa o pravdepodobne patogénny variant, ktorý na úrovni proteínu viedol k frameshift mutácii. Napriek tomu, že bol nami analyzovaný počet vzoriek len 78, pričom sa nejednalo o pacientky, u ktorých by bola potvrdená pozitívna rodinná anamnéza rakoviny prsníka, podarilo sa nám identifikovať mutáciu v géne asociovanom s LS. Vzhľadom na fakt, že nádorové ochorenie prsníka je najčastejším z hľadiska incidencie, bolo našim cieľom najmä poukázať na dôležitosť vyhľadávania pacientov s LS, čo je však možné najmä po dôkladnom anamnestickom vyšetrení a dostatočnom povedomí lekárov aj o menej častých Lynch asociovaných nádorových ochoreniach.

Podporujúce agentúry a sponzori

Táto publikácia vznikla vďaka podpore v rámci podpory projektu APVV-16-0010 and APVV-14-0327 finančnou Agentúrou na podporu výskumu a vývoja a Operačného programu Integrovaná infraštruktúra pre projekt: Dlhodobý strategický výskum a vývoj zameraný na výskyt Lynchovho syndrómu v populácii SR a možnosti prevencie nádorov spojených s týmto syndrómom, kód ITMS: 313011V578, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

Literatúra

1. Dušek M, Hadravský L, Černá K et al. Diagnóza Lynchova syndromu od patologa. *Klin Onkol* 2016; 29(3): 180–186. doi: 10.14735/amko2016180.
2. Vogelsang M. DNA alterations in Lynch syndrome. Dordrecht: Springer 2013.

3. Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011; 305(22): 2304–2310. doi: 10.1001/jama.2011.743.
4. Roberts ME, Jackson SA, Susswein LR et al. MSH6 and PMS2 germ-line pathogenic variants implicated in Lynch syndrome are associated with breast cancer. *Genet Med* 2018; 20(10): 1167–1174. doi: 10.1038/gim.2017.254.
5. Schwartz C, Da Silva EM, Marra A et al. Morphologic and genomic characteristics of breast cancers occurring in individuals with Lynch syndrome. *Clin Cancer Res* 2022; 28(2): 404–413. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-2027.
6. Sheehan M, Heald B, Yanda C et al. Investigating the link between Lynch syndrome and breast cancer. *Eur J Breast Health* 2020; 16(2): 106–109. doi: 10.5152/ejbh.2020.5198.
7. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(3): 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
8. Nikitin AG, Chudakova DA, Enikeev RF et al. Lynch syndrome germline mutations in breast cancer: next generation sequencing case-control study of 1,263 participants. *Front Oncol* 2020; 10: 666. doi: 10.3389/fonc.2020.00666.
9. Mego M, Karaba M, Sedlackova T et al. Circulating tumor cells and breast cancer-specific mutations in primary breast cancer. *Mol Clin Oncol* 2020; 12(6): 565–573. doi: 10.3892/mco.2020.2026.
10. Lawrence MS, Stojanov P, Mermel CH et al. Discovery and saturation analysis of cancer genes across 21 tumor types. *Nature* 2014; 505(7484): 495–501. doi: 10.1038/nature12912.
11. Duraturo F, Liccardo R, De Rosa M et al. Genetics, diagnosis and treatment of Lynch syndrome: old lessons and current challenges. *Oncol Lett* 2019; 17(3): 3048–3054. doi: 10.3892/ol.2019.9945.
12. Strafford JC. Genetic testing for Lynch syndrome, an inherited cancer of the bowel, endometrium, and ovary. *Rev Obstet Gynecol* 2012; 5(1): 42–49.
13. Ramsoekh D, Wagner A, van Leerdam ME et al. Cancer risk in MLH1, MSH2 and MSH6 mutation carriers; different risk profiles may influence clinical management. *Hered Cancer Clin Pract* 2009; 7(1): 17. doi: 10.1186/1897-4287-7-17.
14. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Genet Med* 2009; 11(1): 35–41. doi: 10.1097/GIM.0b013e31818fa2ff.

Vybrané epidemiologické ukazovatele zhubných nádorov hlavy a krku na Slovensku v porovnaní so zahraničím

Selected trends in head and neck cancer epidemiology in Slovakia – an international comparison

Ondrušová M.^{1,2}, Suchanský M.², Ondruš D.³, Marková S.^{1,4}

¹ Katedra preventívnej a klinickej medicíny, Fakulta verejného zdravotníctva, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava, Slovenská republika

² Oddelenie epidemiológie a štatistiky, Pharm-In, spol. s r.o., Bratislava, Slovenská republika

³ I. onkologická klinika LF UK a OÚSA, Bratislava, Slovenská republika

⁴ Universitätszahnklinik, Medizinische Universität Wien, Wien, Austria

Súhrn

Východisko a ciele: Zhubné nádory (ZN) hlavy a krku (skupina diagnóz C00–C14, podľa MKCH-10) tvoria heterogénnu skupinu ochorení s blízkou anatomicou lokalizáciou. Incidencia je 2–3-násobne vyššia u mužov ako u žien a celosvetovo narastá. Cieľom predkladanej analýzy je, pomocou vhodných štatistických analýz, odhadnúť časový vývoj incidence a mortality spojených topografických lokalizácií ZN hlavy a krku a porovnať ho s časovým vývojom rovnakých ukazovateľov vo vybraných krajinách sveta. Ďalšími cieľmi bolo predikovať hodnoty incidence a mortality prospektívne, analyzovať vekové ukazovatele ochorenia, podiely klinických štádií novodiagnostikovaných prípadov, ako aj odhadnúť bodovú prevalenciu ochorenia v Slovenskej republike (SR). **Materiál a metódy:** Podklady pre výpočty sa získali z národných databáz a výstupov Národného onkologického registra (NOR) SR (pričom sumárne údaje boli k dispozícii z národného epidemiologického portálu ZN, ktorý analyzoval dáta v r. 1984–2003 a bol dostupný do r. 2009, zvyšné pochádzali z výročných analýz NOR SR a z Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI)), zo Štatistického úradu SR a z celosvetových databázových výstupov Medzinárodného úradu pre výskum rakoviny Svetovej zdravotníckej organizácie (IARC WHO) o incidencii, mortalite, prevalencii a prežívaní pacientov. Údaje o incidencii boli v SR k dispozícii do r. 2012 (vrátane) a o mortalite do r. 2020 (vrátane). Na analýzu vývoja časového trendu incidence a mortality sa použil log-lineárny model joinpoint regresnej analýzy s využitím softvéru Joinpoint Regression Program. Pre dosiahnutie maximálneho spresnenia odhadovanej celkovej žijúcej populácie pacientov so ZN hlavy a krku sa vytvoril model na výpočet bodovej (celkovej) prevalence, ktorý je založený na absolútnych číslach dlhodobo registrovaných národných počtoch novodiagnostikovaných pacientov, úmrtnosti na ochorenie, všeobecnej úmrtnosti a pravdepodobnosti prežitia. Zastúpenie klinických štádií ZN hlavy a krku na Slovensku sa spracovalo z dostupných národných dát (r. 2000–2012) a z predikcií, pričom vývoj nezohľadňuje zmeny v TNM klasifikáciách. **Výsledky:** Štandardizovaná incidencia a mortalita ZN hlavy a krku má u mužov na Slovensku signifikantne klesajúci trend od r. 1990, u žien sa však u oboch indikátorov dlhodobo zaznamenáva štatisticky významne nepriaznivo narastajúci trend, v prípade incidence dokonca s prudkým zvýraznením vzostupu od r. 2004. Celková (štandardizovaná, ASR-W) incidencia aj mortalita ZN hlavy a krku na Slovensku boli v r. 2012 výrazne vyššie u mužov (ASR-W incidencia 22,6/100 000 a ASR-W mortalita 15,26/100 000) ako u žien (ASR-W incidencia 4,21/100 000 a ASR-W mortalita 1,52/100 000). K nepriaznivým trendom prežitia pacientov s týmto ochorením prispieva aj viac ako 75 % novodiagnostikovaných prípadov v lokálne pokročilých a metastatických klinických štádiách. Odhad absolútnej prevalence tejto skupiny chorých v SR predstavuje k r. 2021 $n = 9\,395$ pacientov. **Záver:** Aktuálne a validované epidemiologické výstupy pri ZN sú nevyhnutné pre plánovanie preventívnych a intervenčných programov v onkológii.

Kľúčové slova

zhubné nádory hlavy a krku – incidencia – mortalita – prevalencia

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.



doc. RNDr. PhDr. Martina
Ondrušová, PhD., MPH

Katedra preventívnej a klinickej
medicíny

Fakulta verejného zdravotníctva
Slovenská zdravotnícka univerzita
Limbová 12

833 03 Bratislava
Slovenská republika

e-mail:

martina.ondrusova@hotmail.com

Obdržané/Submitted: 24. 1. 2023

Prijaté/Accepted: 17. 3. 2023

doi: 10.48095/ccko2023135

Summary

Background: Head-and-neck malignant neoplasms (diagnosis group C00-C14, according to ICD-10) form a heterogeneous group of diseases with close anatomical localization. The incidence is twice to three times higher in men than in women and is increasing worldwide. **Objective:** The aim of our analysis was to estimate changes of incidence and mortality rates of head-and-neck malignancies associated with anatomical topographic regions over the time as well as to compare these indicators in different selected countries of the world. Secondary endpoints included the assessment of patients' age distribution, clinical stages of newly diagnosed cases, and point prevalence of the disease in the Slovak Republic (SR). **Material and methods:** The data base for the calculations was obtained from national databases and outputs of the National Cancer Registry (NCR) of the SR (with summary data available from the National Epidemiological Portal of Malignant Tumors, which analyzed data from 1984–2003 and was available until 2009, the remaining data were obtained from annual analyses of the NCR of the SR and the National Centre for Health Information (NCZI)), from the Statistical Office of the SR, and from the IARC WHO global database outputs on incidence, mortality, prevalence and survival of the patients. Incidence and mortality data in the SR were available up to 2012 (including) and up to 2021 (including), respectively. A log-linear joinpoint regression model was used to analyze the development of incidence and mortality rates over time by using Joinpoint Regression Program software. To achieve maximum precision in the estimated total surviving population of patients with head and neck malignant neoplasms, a model was developed to calculate the point (overall) prevalence based on absolute numbers of long-term registered national counts of newly diagnosed patients, mortality from the disease, overall mortality, and survival probability. The representation of clinical stages of head and neck carcinoma in the SR was compiled from available national data (2000–2012) and from predictions and does not consider changes in TNM classifications over the time. **Results:** The age-adjusted (to the world standard population, ASR-W) incidence rate and the age-adjusted (ASR-W) mortality rate of head-and-neck malignant tumors in the SR have shown a significantly decreasing tendency in men since 1990; however, in women both of these indicators have shown a significant increasing tendency, especially the significantly growing incidence since 2004. In 2012, the overall age-adjusted incidence and mortality rate of head-and-neck cancers in the SR were significantly higher in males (ASR-W incidence 22.6/100,000 and ASR-W mortality 15.26/100,000) compared to females (ASR-W incidence 4.21/100,000 and ASR-W mortality 1.52/100,000). More than 75% of newly diagnosed cases are already in advanced and metastatic clinical stages, which is the most unfavourable survival factor. The absolute prevalence of these patients in the SR was estimated to be $N = 9,395$ in the year 2021. **Conclusion:** It is necessary to get a current and well evaluated epidemiological overviews to be able to plan preventive and intervention programs in oncology.

Key words

head and neck malignancies – incidence – mortality – prevalence

Úvod

Zhubné nádory (ZN) hlavy a krku predstavujú heterogénnu skupinu nádorov, na jednej strane s blízkou topografickou lokalizáciou, na strane druhej s odlišnou etiopatogenézou, klinickým priebehom aj prognózou. Topografickú skupinu ZN predstavujú nádory pery a dutiny ústnej, nádory hltana (nazofaryngu, orofaryngu a hypofaryngu), slinných žliaz, nádory nosovej dutiny, prínosových dutín (MKCH-10: C00–C14) a v niektorých prípadoch sa do štatistických spracovaní pridávajú aj ZN laryngu (MKCH-10: C32). Vychádzajú zo sliznice horného aerodigestívneho traktu, ktorý hrá dôležitú úlohu pri dýchaní, prehltaní, rozprávaní aj počúvaní. V niektorých regiónoch sveta sú ZN hlavy a krku malignitou s vysokým výskytom. Dôležitú úlohu v incidencii týchto ZN majú environmentálne faktory, regionálne vplyvy a pohlavie.

Klasickými dokázanými rizikovými faktormi nádorov v oblasti hlavy a krku sú fajčenie a to nielen fajčenie cigariet, ale aj cigár a fajky, eventuálne aj žutie tabaku. Riziko závisí od frekvencie, intenzity a dĺžky fajčenia, asociácia je dávkovo závislá. Za kancerogénne sa považuje aj

fajčenie marihuany, ktorá obsahuje vysokú koncentráciu dechtovitých látok. Rozhodujúcim faktorom je pravdepodobne koncentrácia kancerogénnych látok v slinách. Ďalším významným rizikovým faktorom je konzumácia alkoholu, resp. jeho kombinácia s fajčením.

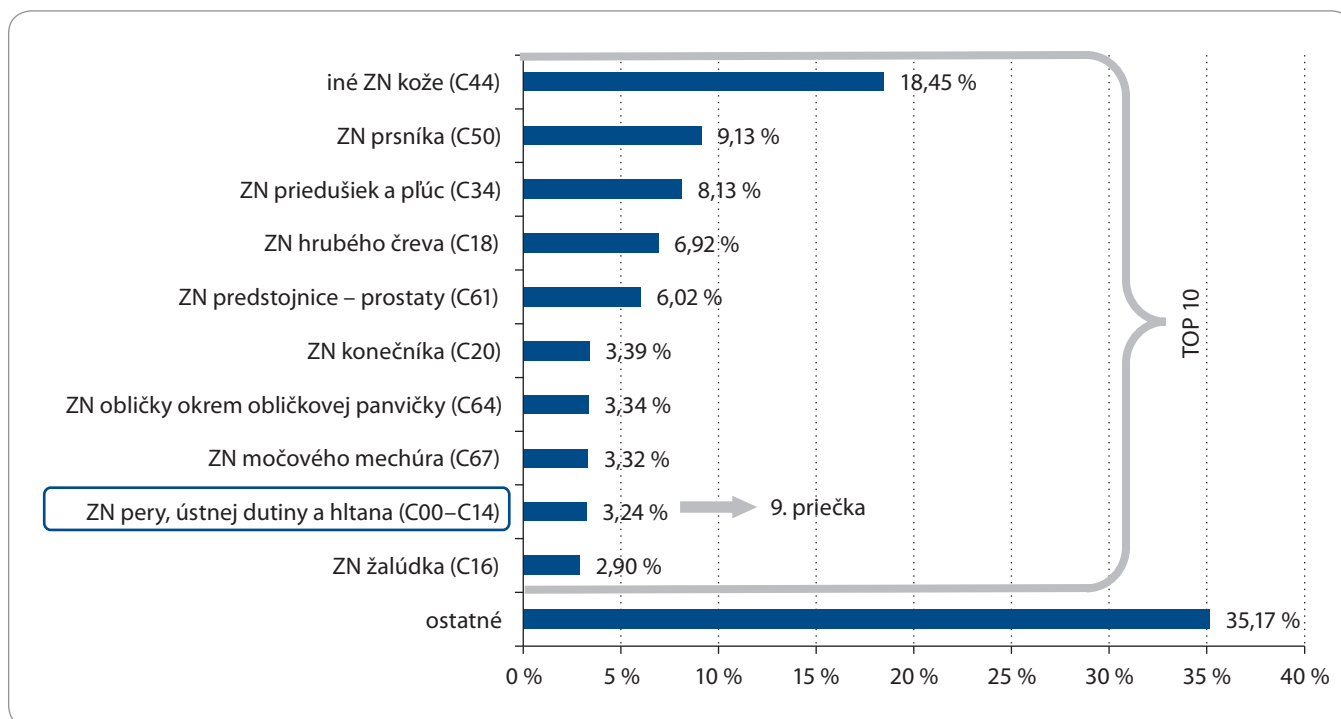
V posledných dekádach sa dokázala príčinná súvislosť ZN orofaryngu s infekciou ľudským papilomavírusom (human papillomavirus – HPV), ktorá sa najčastejšie prenáša pri sexuálnych aktivitách (koincidencia cervikálno-orálnej HPV infekcie) [1–3] a ZN nazofaryngu pri infekcii Epstein-Barrovej vírusom (EBV, ľudský herpes vírus).

Medzi ďalšie rizikové faktory patrí profesionálna expozícia (pracovníci v textilnom, drevospracujúcom, kožiarskom a gumárskom priemysle, azbest, pesticídy, chemické čistiace prostriedky, polycyklické uhľovodíky), nízky sociálno-ekonomický status (rozvojové krajiny), genetické faktory a imunodeficiencia [4–6]. Stravovacie návyky sú ďalším rizikovým faktorom, predovšetkým nízky príjem vlákniny a vitamínov (hlavne skupina A). Nedostatočná ústna hygiena a zlý stav dentície s chronickým

zraňovaním (zlozvyky, nevyhovujúce dentálne náhrady) tiež môžu prispievať k zvýšenému riziku vzniku ZN hlavy a krku. Ionizujúce žiarenie má vplyv na vznik karcinómov slinných žliaz a expozícia slnečnému žiareniu je riziková pre karcinóm pery [4]. Imunosupresia, napr. po orgánovej transplantácii, ako aj pozitívna osobná onkologická anamnéza sa tiež dávajú do súvisu so zvýšeným rizikom ochorenia [5]. Medzi genetické faktory s vplyvom na rozvoj ochorenia patria vrodené HLA polymorfizmy, ktoré môžu znížiť imunitnú reakciu na EBV [5,6].

Najčastejšie diagnostikovaným histologickým typom ZN hlavy a krku je skvamocelulárny karcinóm, ktorý sa manifestuje najmä na slizniciach horného aerodigestívneho traktu. Ďalšími, síce menej častými, ale nezanedbateľnými typmi nádorov, sú ZN vychádzajúce zo žliaz a sarkómy mäkkých tkanív.

V anglickej, resp. medzinárodnej literatúre sa výskyt a úmrtnosť na ZN hlavy a krku často uvádzajú len súhrnne ako „head and neck cancer“. Karcinóm hltana (MKCH 10: C32) sa zvyčajne prezentuje samostatne. Sumarizácia topogra-



Graf 1. Percentuálne zastúpenie počtu novodiagnostikovaných prípadov a poradie incidencie.
 ZN – zhubný(-é) nádor (-y)

fických lokalizácií hlavy a krku do jednej skupiny je pravdepodobne ovplyvnená tým, že jednotlivé subtypy sa vyskytujú pomerne zriedkavo, najmä v porovnaní s inými druhmi dominantných ZN ako je napr. karcinóm prsníka či pľúc.

Staging ochorenia je základom diagnostiky a plánovania liečby, úspechu rekonvalescencie, následného sledovania a vedeckého skúmania. TNM klasifikácia rozhoduje o následnej terapii a prognóze pacienta [7].

Miera relatívneho 5-ročného prežitia sa pre ZN hlavy a krku dosahuje priemerne 40–80 %, v závislosti od primárnej lokalizácie nádoru. Kratšie 5-ročné prežívanie majú napr. pacienti so ZN hypofaryngu (C13) (25 %) dlhšie pacienti so ZN orofaryngu (C10) (59 %) [8,9].

V Slovenskej republike (SR) nie sú dostupné aktuálne epidemiologické indikátory ZN. Posledné publikované dáta sú vysoko obsolentné, v prípade incidencie dostupné len po r. 2012 (vrátane), v prípade prevalencie či klinických štádií nie sú pri viacerých diagnózach publikované vôbec. Aj napriek tomu, že pri epidemiológii ZN je nevyhnutné študovať ukazovatele samostatne na úrovni jednotlivých lokalizácií, sublokalizácií a histologických

typov nádorov, v predkladanej deskriptívnej štúdiu sa analyzovala celá skupina ZN hlavy a krku spoločne. Sumárne údaje za túto skupinu môžu slúžiť predovšetkým pre potreby plánovania preventívnych a intervenčných programov v onkológii.

Z tohto dôvodu predkladaná analýza sumarizuje a predikuje do aktuálneho obdobia vybrané epidemiologické indikátory pri celej topografickej lokalizácii ZN hlavy a krku v SR.

Materiál a metódy

Podklady pre výpočty sa prevzali z národných databáz a výstupov Národného onkologického registra (NOR) SR [10], z výročných publikácií NOR SR a zo Štatistického úradu SR [11]. Údaje o incidencii boli na Slovensku v čase prípravy analýz k dispozícii od začiatku registrácie ZN v r. 1978 až do r. 2012 (vrátane) a pri mortalite do r. 2020 (vrátane). Klinické štádiá ochorenia boli dostupné do r. 2012 (vrátane).

Na analýzu vývoja trendu standardizovanej incidencie ochorenia sa použil log-lineárny model joinpoint regresnej analýzy s využitím softvéru Joinpoint Regression Program [12,13]. Na hladine

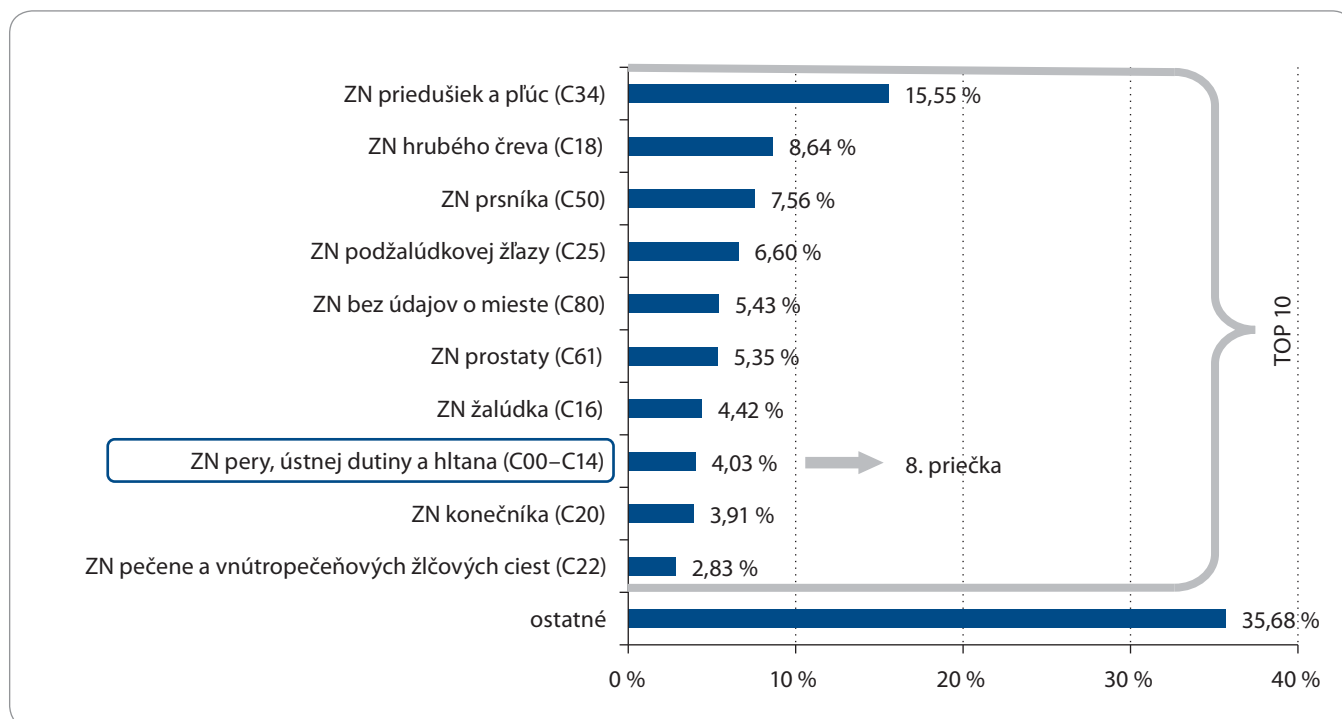
významnosti 0,05 pre permutačný test založený na metóde Monte Carlo, za predpokladu homoskedasticity a nekorelácie náhodných chýb, bol pomocou metódy grid search stanovený počet zlomov v príslušnom trende dát za podmienky $k \in \langle 0;5 \rangle$ [12]. Výstupom uvedenej softvéru je odhad medziročnej percentuálnej zmeny (annual percentage change – APC) ako aj priemernej APC za celé obdobie sledovania [14].

Na výpočet absolútnej prevalencie ZN hlavy a krku sa použil model založený na Weibullovom rozdelení, ktoré aproximuje prežívanie pacientov s týmito malignitami.

Zastúpenie klinických štádií ZN hlavy a krku na Slovensku sa spracovalo z dostupných národných dát (2000–2012) a z predikcií, pričom vývoj nezohľadňuje zmeny v TNM klasifikáciách. Na hrubý odhad predikovaného zastúpenia jednotlivých klinických štádií bol použitý jednoduchý lineárny model aplikovaný na dostupné dáta pre obe pohlavia v období 2000–2012.

Výsledky

V r. 2012 bolo na Slovensku podľa údajov NOR SR diagnostikovaných su-



Graf 2. Percentuálne zastúpenie počtu úmrtí a poradie mortality z množiny všetkých úmrtí na zhubné nádory u mužov a žien v roku 2020.

ZN – zhubný(-é) nádor (-y)

márne $n = 1\,057$ nových ZN hlavy a krku (diagnózy C00–C14), čím sa tieto malignity zaradili na 9. priečku v rebríčku výskytu všetkých ZN u mužov a žien spolu (vrátane nemelanómových nádorov kože) (graf 1). Predikcia novodiagnostikovaných počtov pacientov so ZN hlavy a krku pre r. 2020 predstavuje v SR pre obe pohlavia $n = 1\,121$ prípadov.

V r. 2012 zomrelo na ZN týchto lokalizácií spolu $n = 656$ chorých a v najnovšie publikovanom r. 2020 to bolo $n = 556$ chorých (= 8. priečka v úmrtnosti na všetky ZN v SR) (graf 2). Celková (štandardizovaná, ASR-W) incidencia aj mortalita boli v r. 2012 výrazne vyššie u mužov (ASR-W incidencia 22,6/100 000 a ASR-W mortalita 15,26/100 000) ako u žien (ASR-W incidencia 4,21/100 000 a ASR-W mortalita 1,52/100 000).

Najvyššia percentuálna miera výskytu ochorenia sa v sledovaných r. 2000–2012 registrovala pri ZN tonzíl (C09), a to v rozmedzí 11,78–15,74 % pre obe pohlavia spolu. Naopak, najnižší výskyt ZN patrí bližšie neurčeným častiam veľkých slinných žliaz C08 (1,12–2,29 %) pre obe pohlavia spolu.

Z časového vývoja štandardizovanej incidence celej diagnostickej skupiny ZN hlavy a krku (diagnózy C00–C14) u mužov vyplýva zmena krivky vývoja ochorenia v SR: kým do r. 1990 (od začiatku registrácie ZN na Slovensku v r. 1978) mala ASR-W incidencia u mužov signifikantne narastajúci trend priemerne medziročne o 3,8 % ($p < 0,05$), od r. 1990 až po posledný publikovaný rok tvrdých (hard) dát (2012) nastal mierny, ale štatisticky významný pokles tohto ukazovateľa priemerne medziročne o $-0,25$ % ($p < 0,05$).

Mortalita u mužov kopírovala vývoj incidence na nižších hladinách, s viacerými bodmi zlomu na časovej osi: do r. 1996 sa zaznamenával jej rôzne intenzívny nárast, od tohto roku až do posledného publikovaného roku (2020) sa registruje štatisticky významný pokles ASR-mortality priemerne medziročne o $-1,74$ % (graf 3).

U žien v SR je vývoj ASR-W incidence aj mortality na ZN hlavy a krku odlišný od vývoja u mužov. V prípade incidence sa u žien v SR zaznamenáva dlhodobý a kontinuálny nárast jej hodnôt, ktorý do r. 2004 prestavoval priemernú medzi-

ročnú hodnotu 1,0 % ($p < 0,05$), avšak v r. 2004–2012 sa jej nárast významne zvýšil medziročne o 5,4 % ($p < 0,05$).

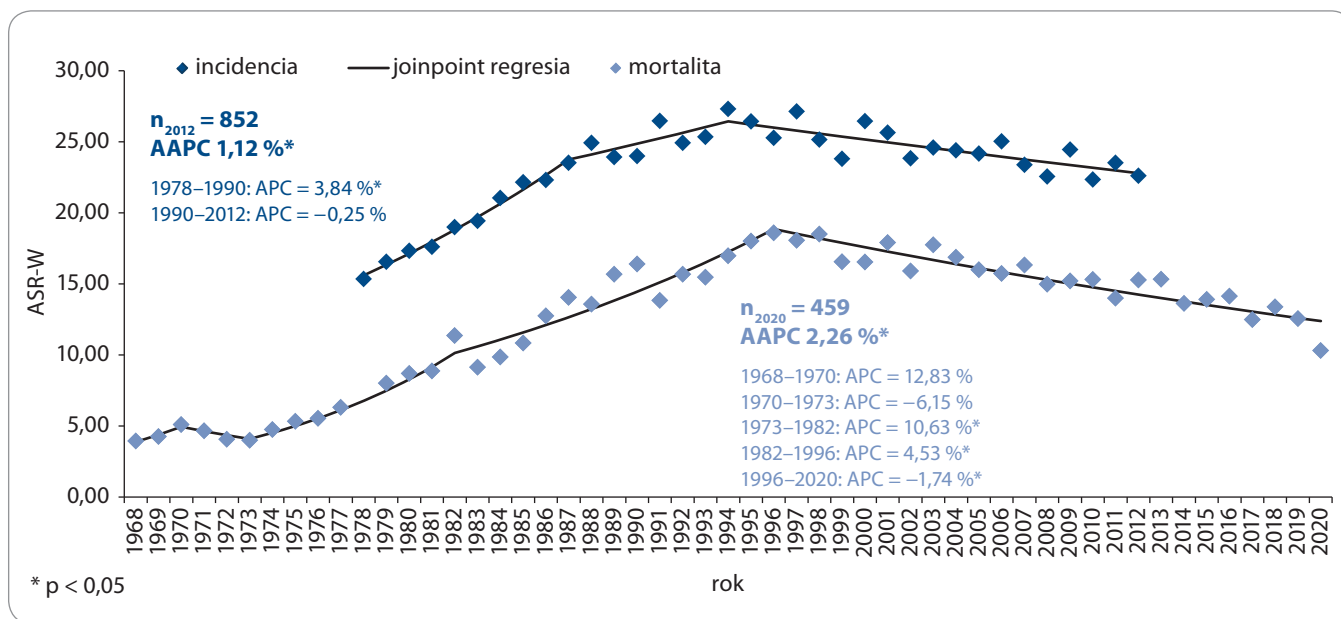
Podobne aj ASR-W mortalita má u žien na Slovensku štatisticky významne stúpajúci trend, ktorý za celé analyzované obdobie r. 1978–2020 predstavuje priemerne medziročne 1,4 % ($p < 0,05$) (graf 4).

ZN hlavy a krku patria k ochoreniam s relatívne nepriaznivou prognózou, čo je o. i. zapríčinené aj pokročilosťou ochorenia v čase stanovenia diagnózy. Najčastejšie registrovaným klinickým štádiom ochorenia v čase stanovenia diagnózy bolo u oboch pohlaví (spolu) IV. štádium (51,9 % v poslednom dostupnom roku hard dát 2012) a tento stav sa, vzhľadom na dlhodobé charakteristiky, nemení významne ani v predikovaných rokoch (graf 5).

Odhad absolútnej prevalencie ochorenia v SR pre obe pohlavia spolu predstavuje pre r. 2020 $n = 9\,144$ prípadov (graf 6).

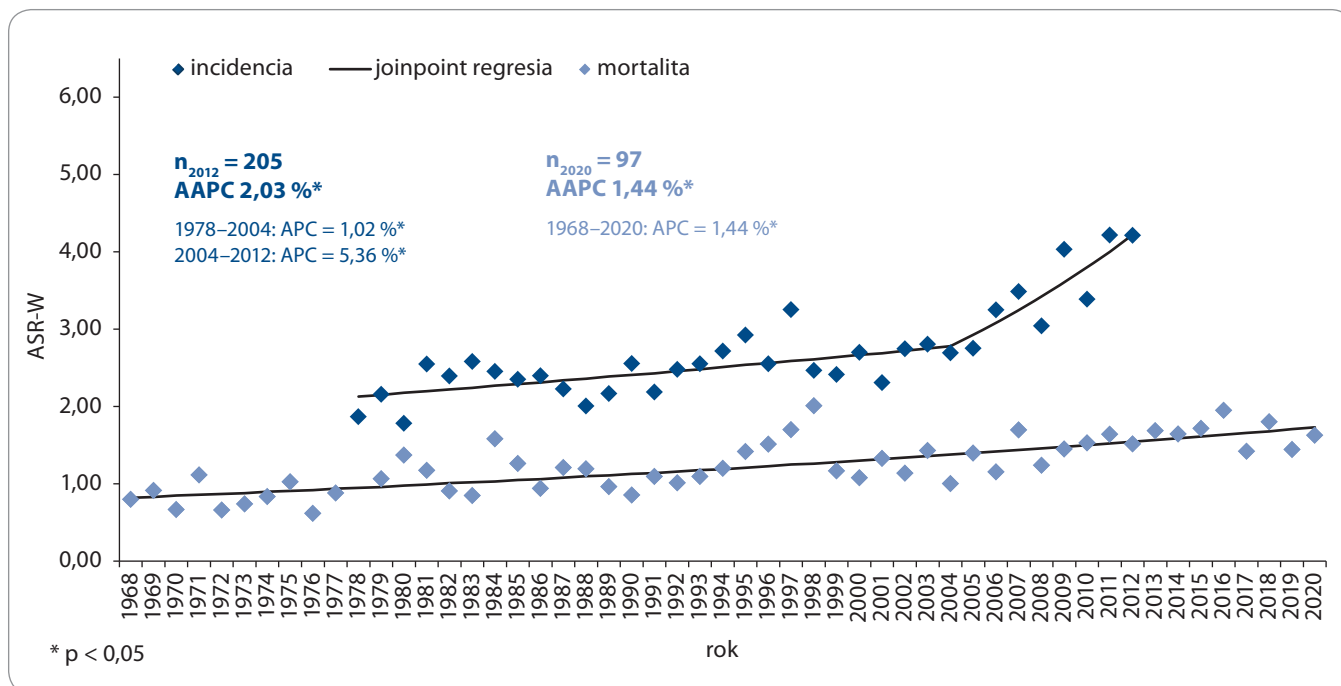
Diskusia

ZN hlavy a krku postihujú podstatne viac mužov ako žien, pričom pomer sa



Graf 3. Časový vývoj štandardizovanej (ASR-W) incidencie a mortality zhubných nádorov hlavy a krku (dg. C00-C14 podľa MKCH 10) u mužov v SR.

AAPC – priemerná medziročná zmena štandardizovaných hodnôt (incidencie alebo mortality) podľa výsledkov joinpoint regresnej analýzy za celé obdobie registrácie, APC – priemerná medziročná zmena štandardizovaných hodnôt incidencie, resp. mortality podľa výsledkov joinpoint regresnej analýzy v sledovanom období rokov



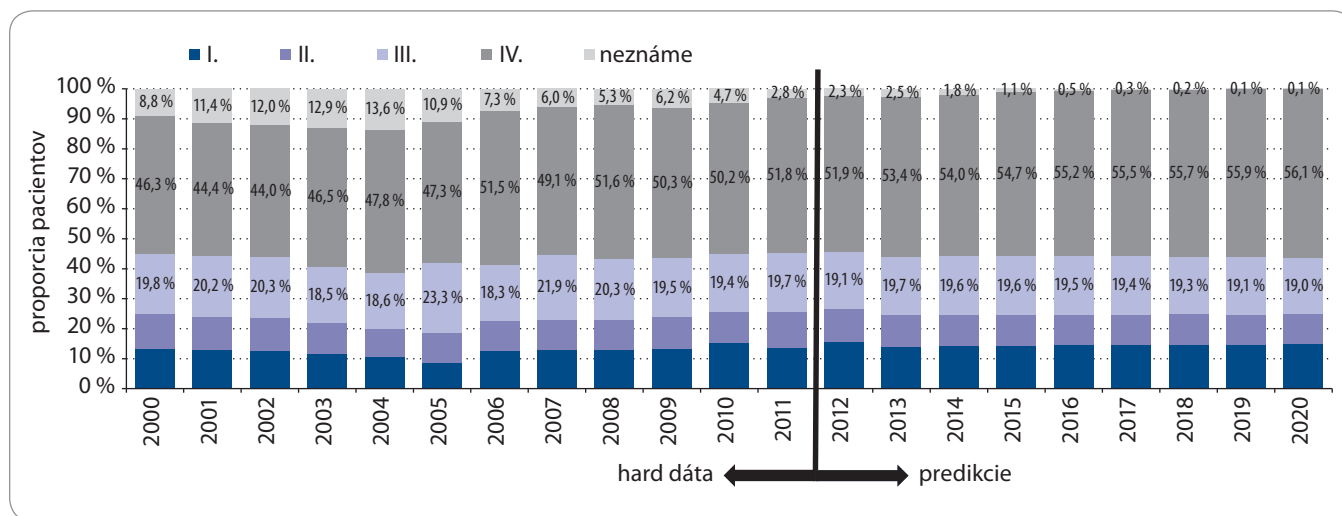
Graf 4. Časový vývoj štandardizovanej (ASR-W) incidencie a mortality zhubných nádorov hlavy a krku (dg. C00-C14 podľa MKCH 10) u žien v SR.

AAPC – priemerná medziročná zmena štandardizovaných hodnôt (incidencie alebo mortality) podľa výsledkov joinpoint regresnej analýzy za celé obdobie registrácie, APC – priemerná medziročná zmena štandardizovaných hodnôt incidencie, resp. mortality podľa výsledkov joinpoint regresnej analýzy v sledovanom období rokov

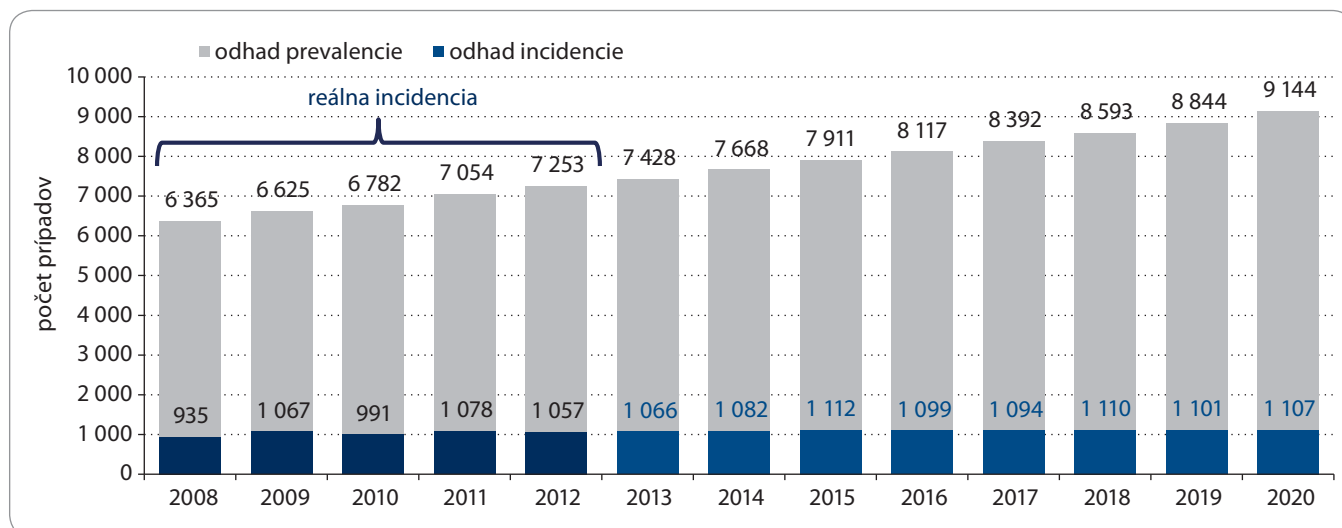
pohybuje od 2 : 1 do 4 : 1 [4]. Pre obe pohlavia spolu sa pre r. 2020 odhadovalo celosvetovo až 747 316 novodia-

agnostikovaných prípadov ochorení, čo predstavuje 3,87 % zo ZN všetkých topografických lokalizácií [15], v porov-

naní k tomu na Slovensku predstavujú tieto ZN (v r. 2012) 3,24 % z nádorov všetkých topografických lokalizácií. Inci-



Graf 5. Vývoj klinických štádií zhubných nádorov hlavy a krku u mužov a žien (spolu) v SR v rokoch 2000–2012 a predikcia vývoja v rokoch 2013–2020.



Graf 6. Vývoj predikovanej prevalence zhubných nádorov hlavy a krku v SR pre obe pohlavia do roku 2020. Údaje do roku 2012 – vizualizovaná reálna bodová prevalencia a počet novodiagnostikovaných pacientov so sledovanou diagnózou zverejnených vo výročných správach Národného centra zdravotníckych informácií.

dencia ZN hlavy a krku u mužov presahuje 20/100 000 v niektorých regiónoch Francúzska, Hongkongu, indického subkontinentu, strednej a východnej Európy, Španielska, Talianska a Brazílie a medzi Afroameričanmi v USA [4]. Najvyššie hodnoty incidencie ZN hlavy a krku (C00–C14) sa celosvetovo pre obe pohlavia spolu odhadovali v oblasti Papua – Nová Guinea (Oceánia) (ASR-W incidencie 24,6/100 000) a v Bangladéši (južná Ázia) (ASR-W 18,5/100 000), v porovnaní s krajinami s najnižšou incidenciou v Gambii (západná Afrika) (ASR-W 0,56/100 000) alebo na ostrov-

nom štáte Komory (východná Afrika) (ASR-W 1,2/100 000) [15]. ZN úst a jazyka sa častejšie vyskytujú na indickom subkontinente, nazofaryngeálny karcinóm je častejší v Hong Kongu a ZN orofaryngu a hltana je bežná v inej ázijskej populácii [4].

Mortalita v dôsledku ZN hlavy a krku sa v r. 2020 celosvetovo odhadovala na 367 285 prípadov, čo zodpovedá 3,69 % zo všetkých úmrtí na ZN [15]. Najvyššie hodnoty mortality ZN hlavy a krku (C00–C14) pre obe pohlavia spolu zaznamenali v Melanézii (Oceánia) (ASR-W 8,2/100 000) a v juhocentrálnej Ázii

(ASR-W 7,5/100 000), v porovnaní s krajinami s najnižšou mortalitou v strednej Amerike (ASR-W 0,9/100 000) a severnej Amerike (ASR-W 1,6/100 000) [15].

Porovnanie časových trendov vývoja incidencie a mortality medzi výstupmi zo SR a z Českej republiky (ČR), ako z geograficky najbližšej krajiny, sa realizovalo v rámci dvoch skupín spojených diagnóz, vytvorených na základe možnosti českého portálu svod.cz [16]. Jedna skupina zahŕňa predovšetkým oblasti ZN pery a ústnej dutiny a je zlúčením ZN pery, koreňa jazyka, iných a nešpecifikovaných častí jazyka, ďasna, ústnej

spodiny, podnebia, iných a nešpecifikovaných častí úst, príušnej žľazy, iných a nešpecifikovaných veľkých slinných žliaz (t. j. diagnóz C00–C08 podľa MKCH-10). Druhou je skupina ochorení ZN hltana, ktorá vznikla spojením diagnóz ZN mandlí, ústnej časti hltana, hruškovitého zálivu, hrtanovej časti hltana a iných a nepresne určených lokalizácií v oblasti pery, ústnej dutiny a hltana (t. j. diagnóz C09, C10, C12–C14 podľa MKCH-10). Z dôvodu zlúčenia diagnóz nebolo možné na české dáta o incidencii a mortalite aplikovať joinpoint regresiu.

Časový vývoj ASR-W incidencie sporej skupiny ZN pery a ústnej dutiny (C00–C08) v populácii mužov SR má klesajúci trend, zatiaľ čo v ČR je incidencia skôr stabilizovaná. Podstatným rozdielom sú hladiny vývoja ASR-W incidencie, ktoré sú v SR dvojnásobné v porovnaní s ČR a čiastočne aj mortality, ktoré sú približne 1,5-krát vyššie v prípade SR, hoci má ASR-W mortalita v oboch krajinách mierne klesajúci charakter [17].

V populácii žien sa pri ochoreniach ZN pery a ústnej dutiny (C00–C08) pozoruje nárast ASR-W incidencie v oboch porovnávaných krajinách, ktorý je však v ČR výraznejší a homogénnejší ako v SR. ASR-W mortalita v ČR mierne narastá, zatiaľ čo v SR je stabilizovaná. Obidva indikátory sa u žien registrujú na podstatne nižších hladinách ako v populácii mužov [17].

Časový vývoj ukazovateľov sporej skupiny ZN hltana (C09, C10, C12–C14) u mužov v SR aj ČR má podobný trend. Aj pri tejto skupine diagnóz sa pozoruje nárast incidencie, ktorá v SR dosahuje takmer dvojnásobok ASR-W hodnôt zaznamenávaných v ČR. Podobne aj mortalita stúpa u mužov v oboch krajinách, v SR však výraznejšie a na vyšších hladinách ako v ČR [17].

V populácii žien sa pri sporej diagnóze ZN hltana (C09, C10, C12–C14) v ČR aj SR zaznamenávajú veľmi nízke hodnoty ASR-W incidencie aj mortality, avšak s výraznou heterogenitou SR dát. Podobný nehomogénny vývoj mortality u žien v SR sa pozoroval aj pri zlúčení celej skupiny ZN pery, ústnej dutiny a hltana (C00–C14) a potvrdil sa aj joinpoint regresnou analýzou. U žien v ČR je však viditeľný nárast oboch ukazovateľov, výraznejšie pri incidencii [17].

Stav registrácie ZN na Slovensku je viac ako tragický. Úpadok kvality a aktuálnosti výstupov z NOR SR, ku ktorému prichádza za posledných 15 rokov, registrujú už aj medzinárodné inštitúcie [18] a validované celoplošné dáta v SR dlhodobo chýbajú. Hard dáta o incidencii ZN sú za SR aj do medzinárodných výkazov posielané len ako hrubé odhady z posledného spracovaného r. 2012 [19]. Predkladané výsledky analýz incidencie, mortality, klinických štádií a prevalencie ZN hlavy a krku v SR preto poskytujú odbornej verejnosti sumárny a aktuálnejší prehľad o vývoji týchto indikátorov.

ZN hlavy a krku majú približne trojnásobne vyššiu incidenciu aj mortalitu u mužov, v porovnaní so ženami. Toto pozorovanie je do veľkej miery v súlade s údajmi z iných publikácií a vysvetľuje sa najmä tým, že výskyt klasických rizikových faktorov, ako je konzumácia alkoholu a tabaku, je celkovo výraznejší u mužov [15]. Túto tézu podporuje aj skutočnosť, že nádory, ktoré nie sú spojené s týmito rizikovými faktormi, ako napr. karcinómy slinných žliaz, vykazujú výrazne menší rozdiel v distribúcii ochorenia medzi pohlaviami [15,20]. V posledných rokoch sa rozšíril aj vplyv rizikového faktora HPV vírusu. HPV je primárne zodpovedný za vznik nádorov spodiny jazyka, horného hltana (orofaryngu) a hltanových mandlí [20,21]. Zvýšenie orálneho prenosu HPV vedie v konečnom dôsledku k nárastu infekcie v oblasti hlavy a krku; u mužov bol zaznamenaný vyšší počet infekcií HPV v oblasti hlavy a krku v porovnaní so ženami [22,23]. V prípade karcinómov pery sa za rizikový faktor okrem fajčenia cigariet považuje aj slnečné žiarenie, zatiaľ čo vznik niektorých ZN nosohltanu možno pripísať pôsobeniu určitých chemikálií a dreveného prachu z pracovného prostredia [24].

V r. 2012 predstavovala reálna miera incidencie pre slovenskú populáciu mužov a žien (spolu) 1 107 nových prípadov a jej ASR-W hodnota bola 12,72/100 000. Ak sa výsledky porovnávajú s oficiálne uverejnenými odhadmi Globocanu z r. 2020 (n = 1 210 novodiagnostikovaných prípadov, ASR-W 13,1/100 000), možno usúdiť, že reálny

výskyt ochorenia v SR bol na registrovaných hard dátach o niečo nižší, než odhady WHO, ktoré boli realizované zo starších dát (dodaných do Medzinárodného úradu pre výskum rakoviny Svetovej zdravotníckej organizácie (IARC WHO) z NOR SR do r. 2010, vrátane) [15]. Tento rozdiel poukazuje na potrebu vysokej kvality a predovšetkým aktuálnosti pri registrácii ZN, ktorá na Slovensku znamená už 15 rokov významne klesajúci trend. Kým v r. 2008 patril NOR SR do najvyššej triedy kvality registrov v IARC WHO (A1), v súčasnosti má prvýkrát za éru jeho 45-ročnej existencie deklarovaný nižší stupeň kvality (B1) [18]. Zároveň sa nepredpokladá, že by sa chýbajúce roky hard dát (2013–2021) dokázali v relevantnom časovom horizonte dohlásiť do NOR SR metodicky správnym a validovaným spôsobom (cez hlásenia a kontrolné hlásenia ZN).

U starších pacientov so ZN hlavy a krku prevládajú z rizikových faktorov najmä nadmerná konzumácia alkoholických nápojov a požívanie tabakových výrobkov. V súčasnosti sa však zaznamenáva posun veku v čase stanovenia diagnózy týchto ochorení do nižších vekových skupín, predovšetkým pri ZN v oblasti orofaryngu, čo nekoreluje s potrebnou dĺžkou expozície fajčenia a konzumácie alkoholu na vznik malígnej transformácie. Povedomie sa preto koncentruje na sexuálne správanie a orálny prenos infekcie HPV, familiárne riziko, imunodeficit a predispozícia ku genetickej nestabilite, čo sú pri mladších vekových skupinách dominantné rizikové faktory [24–28].

V rámci porovnania incidencie ZN hlavy a krku k iným európskym krajinám obsadila SR v odhadoch pre r. 2020 prednú 4. priečku. Na prvom mieste bolo Maďarsko, ktoré dosahovalo hodnoty ASR-W incidencie u oboch pohlaví spolu až 14,0/100 000. Na porovnanie má Severné Macedónsko najnižšiu odhadovanú incidenciu ZN hlavy a krku (ASR-W = 2,6/100 000) [15].

Mortalita na ZN hlavy a krku (C00–C14) bola na Slovensku v porovnaní s inými európskymi štátmi vysoká a zaradila nás tak na 2. miesto v rebríčku krajín Európy (ASR-W = 7,4/100 000). V úmrtnosti stálo na 1. mieste Maďarsko (ASR-W =

= 7,6/100 000). Najnižšiu úmrtnosť registruje Island s ASR-W = 0,87/100 000 [15].

Najvyšší výskyt ZN hlavy a krku sa aj v SR zaznamenáva pri ZN orofaryngu (C10), ktoré tvoria asi 10–20 % všetkých nádorov tejto skupiny, dosahovali v r. 2012 hodnoty ASR-W 3,7/100 000 u mužov a 0,6/100 000 u žien. Pre porovnanie, v ČR v tom istom roku dosahovali ZN orofaryngu hodnoty 0,97/100 000 u mužov a 0,21/100 000 u žien, pričom podľa dostupných údajov za r. 2020 v ČR bola incidencia ZN orofaryngu u mužov 0,87/100 000 a u žien 0,26/100 000 [16].

V prípade ZN lokalizovaných v hrtane (C32) sa najvyšší výskyt pre r. 2020 predikoval v Karibiku (Kuba – ASR-W 14,2/100 000 u mužov a 1,9/100 000 u žien) a vo východnej Európe (Čierna Hora, Moldavsko, Rumunsko, Severné Macedónsko – ASR-W 10,2–12,9/100 000 u mužov a 1,1–1,9/100 000 u žien) [18]. Pre porovnanie, v ČR dosahovali ZN laryngu v r. 2020 hodnoty ASR-W incidence 3,79/100 000 u mužov, resp. 0,46/100 000 u žien [16], pričom predikovaná ASR-W incidencia v SR pre r. 2020 dosahovala hodnoty 8,7/100 000 u mužov a 0,43/100 000 u žien [18]. Priemerný výskyt ZN hrtanu globálne bol pre r. 2020 predikovaný na hodnotách 3,6/100 000 u mužov, resp. 0,49/100 000 u žien [18].

V poslednom štatisticky spracovanom a publikovanom roku hard dát v SR 2012 tvorili klinické štádiá III a IV najčastejšie diagnostikované prípady [10]. Tento fakt je zapríčinený neskorou klinickou manifestáciou a diagnostikou ochorenia, napriek dobrej vizuálnej dostupnosti týchto nádorov. V tomto smere by k zmene trendu výraznejšie prispela tak primárna, ako aj sekundárna prevencia. K prístupom v rámci primárnej prevencie patrí boj proti fajčeniu a programy pre odvykanie od fajčenia, ako aj boj s alkoholizmom a jeho chronickým požívaním. Veľmi dôležitým je očkovanie proti HPV, najmä v rannom pubertálnom veku. K primárnej prevencii by prispeli aj pravidelné analýzy a hodnotenia komerčných produktov z hľadiska možnej karcinogen-

nity. Pomocou sekundárnej prevencie by sa dosiahol včasný záchyt ochorenia, či už formou preventívnej onkologickej prehliadky alebo častejšie odborovo špeci-fickou depistážou, napr. v ORL a stomatologických ambulanciách.

Záver

Výrazná heterogenita skúmaných ZN poukazuje na dôležitosť epidemiologických analýz podľa pohlavia a lokalizácie a na opodstatnenosť aktualizovaných národných hard dát. Predkladaná analýza umožňuje detailnejšie skúmať a predpovedať epidemiologické ukazovatele ZN hlavy a krku a tým poskytnúť odbornej verejnosti chýbajúce údaje na národnej úrovni, ktoré sú potrebné k plánovaniu zdravotnej starostlivosti.

Literatúra

- Partlová S, Bouček J, Kloudová K et al. Immune system in patients with head and neck carcinoma. *Klin Onkol* 2015; 28 (Suppl 4): 4S86–4S94. doi: 10.14735/amko20154s86.
- Sehnal B, Podlešák T, Kmoníčková E et al. Anogenital HPV infection as the potential risk factor for oropharyngeal carcinoma. *Klin Onkol* 2018; 32(2): 103–109. doi: 10.14735/amko2018103.
- Menezes FDS, Fernandes GA, Antunes JLF et al. Global incidence trends in head and neck cancer for HPV-related and unrelated subsites: a systematic review of population-based studies. *Oral Oncol* 2021; 115: 105177. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.105177.
- Stenson KM, Brockstein BE, Shah S. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. [online]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-for-head-and-neck-cancer>.
- Harris R. Epidemiology of cancers of the lip, oral cavity & pharynx. In: Harris R (ed). *Global epidemiology of cancer*. Burlington, MA (USA): Jones & Bartlett Publishers 2016.
- Chang ET, Adami H-O. Nasopharyngeal cancer. In: Adami H-O, Hunter DJ, Lagiou P, Mucci L (eds). *Textbook of cancer epidemiology*. New York: Oxford University Press 2018: 489–504.
- Deschler DG, Moore MG, Smith RV (eds). *Quick reference guide to TNM staging of head and neck cancer and neck dissection classification*. Alexandria, VA (USA): American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery American Head and Neck Society 2014.
- Du E, Mazul AL, Farquhar D et al. Long-term survival in head and neck cancer: impact of site, stage, smoking, and human papillomavirus status. *Laryngoscope* 2019; 129(11): 2506–2513. doi: 10.1002/lary.27807.
- Gatta G, Botta L, Sánchez MJ et al. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: the EUROCARE-5 population-based study. *Eur J Cancer* 2015; 51(15): 2130–2143. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.043.
- Národný onkologický register Slovenskej republiky – Prezentácia výstupov. [online]. Dostupné z: <https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/>.

- Štatistický úrad Slovenskej republiky. *Pramenné dielo – príčiny smrti*. [online]. Dostupné z: <https://slovak.statistics.sk>.
- Kim H-J, Fay MP, Feuer EJ et al. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000; 19(3): 335–351. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(20000215)19:3<335:aid-sim336>3.0.co;2-z.
- National Cancer Institute. *Joinpoint Regression Program, Version 4.9.0.0*. [online]. Available from: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>.
- Clegg LX, Hankey BF, Tiwari R et al. Estimating average annual percent change in trend analysis. *Stat Med* 2009; 28(29): 3670–3678. doi: 10.1002/sim.3733.
- Ferlay J, Ervik M, Lam F et al. *Global Cancer Observatory: cancer today*. [online]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>.
- Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*. [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
- Ondrušová M, Suchanský M, Kuraj J. *Vybrané epidemiologické aspekty zhoubných nádorov pery, ústnej dutiny a hltana*. [online]. Dostupné z: www.pharmin.sk.
- Cancer Today. *Data & methods*. [online]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data-sources-methods>.
- State of Health in the EU. *Slovakia: country health profile 2021*. [online]. Available from: <https://eurohealthobservatory.who.int/publications/m/slovakia-country-health-profile-2021>.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(3): 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
- Barnes B, Buttman-Schweiger N, Fiebig J et al. *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. [online]. Available from: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKvMif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- Jansen L, Moratin J, Waldmann A et al. *Oral and pharyngeal cancer: incidence, mortality, and survival in Germany*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz* 2021; 64(8): 941–950. doi: 10.1007/s00103-021-03368-z.
- Gillison ML, Alemany L, Sniders PJF et al. *Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis*. *Vaccine* 2012; 30 (Suppl 5): F34–54. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.05.070.
- Kurinec F, Weismanová E. *Súčasný pohľad na epidemiológiu nádorov hlavy a krku*. *Via Pract* 2015; 12(5): 209–211.
- Tumban E. *A current update on human papillomavirus-associated head and neck cancers*. *Viruses* 2019; 11(10): 922. doi: 10.3390/v11100922.
- D'Souza G, Wentz A, Kluz N et al. *Sex differences in risk factors and natural history of oral human papillomavirus infection*. *J Infect Dis* 2016; 213(12): 1893–1896. doi: 10.1093/infdis/jiw063.
- Deschler DG, Richmon JD, Khariwala SS et al. *The “new” head and neck cancer patient – young, non-smoker, nondrinker, and HPV positive: evaluation*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 151(3): 375–380. doi: 10.1177/0194599814538605.
- Hussein AA, Helder MN, De Visscher JG et al. *Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: a systematic review*. *Eur J Cancer* 2017; 82: 115–127. doi: 10.1016/j.ejca.2017.05.026.

Adenomatóza jater imituje metastatické postižení jater při FDG-PET/CT

Liver adenomatosis mimics metastatic liver involvement on FDG-PET/CT

Bělohávek O.¹, Jarůšková M.¹, Šmakal M.²

¹ Oddělení nukleární medicíny – PET centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

² NH Hospital a.s., Onkologický stacionář, Hořovice

Souhrn

Východiska: Adenomatóza jater je velmi vzácné onemocnění. V literatuře se nám podařilo najít pouze dvě kazuistiky dokumentující obraz tohoto onemocnění na PET/CT s ¹⁸F-fludeoxyglukózou (FDG-PET/CT). **Případ:** U 52leté pacientky s necharakteristickými bolestmi v epigastriu bez onkologické anamnézy s negativními onkomarkery a bez klinických známek generalizované neoplazie byla při sonografii zachycena četná jaterní ložiska. Doplněné MR vyšetření vyjádřilo podezření na metastatický původ ložisek a bylo indikováno FDG-PET/CT s cílem identifikovat primární tumor a posoudit rozsah onemocnění. Při celotělovém FDG-PET/CT vyšetření se v játrech zobrazila mnohočetná (> 20) výrazně hypermetabolická ložiska velikosti 3–20 mm v průměru dosahující relativní akumulace $SUV_{BWmax} = 13$ spolu s několika ametabolickými cystami; jinde v rozsahu vyšetření ložiskově patologicky zvýšená metabolická aktivita nebyla patrná. Následně pacientka podstoupila biopsii cílenou na jedno z hypermetabolických jaterních ložisek s nálezem HNF 1A inaktivované varianty hepatocelulárního adenomu; maligní primární ani sekundární bujení nebylo prokázáno. S ohledem na histologický nález a velký počet jaterních ložisek byla jako konečná diagnóza stanovena adenomatóza jater. Pacientka zůstává v trvalém sledování. **Závěr:** Adenomatózní ložiska byla při FDG-PET/CT vyšetření výrazně hypermetabolická a touto metodou je nebylo možno odlišit od nádorových metastáz. Náš nález je v souladu s dalšími dvěma pozorováními, která se nám podařilo dohledat v literatuře.

Klíčová slova

FDG-PET/CT – játra – adenomatóza – hepatocelulární adenom

Summary

Background: Liver adenomatosis is a very rare disease. In the literature, we were able to find only two case reports documenting the appearance of this disease on PET/CT with ¹⁸F-fludeoxyglucose (FDG-PET/CT). **Case:** Numerous liver foci were detected during sonography in a 52-year-old female patient with uncharacteristic pain in the epigastrium without oncological history, with negative oncomarkers and without clinical signs of generalized neoplasia. Complementary MRI examination expressed the suspicion of metastatic origin of the foci, and FDG-PET/CT was indicated in order to identify the primary tumour and assess the extent of the disease. A whole-body FDG-PET/CT examination showed multiple (> 20) markedly hypermetabolic liver foci with 3–20 mm in diameter, reaching a relative accumulation of $SUV_{BWmax} = 13$, together with several ametabolic cysts; elsewhere in the scope of the examination, focally pathologically increased metabolic activity was not evident. Subsequently, the patient underwent a biopsy targeted at one of the hypermetabolic liver foci with the finding of HNF 1A inactivated variant of hepatocellular adenoma; primary or secondary malignancy was not demonstrated. Considering the histological findings and the large number of liver foci, the final diagnosis of liver adenomatosis was set. The patient remains under continuous observation. **Conclusion:** Adenomatous foci were markedly hypermetabolic during FDG-PET/CT examination and could not be distinguished from tumour metastases by this method. Our finding is consistent with two other observations we were able to find in the literature.

Key words

FDG-PET/CT – liver – adenomatosis – hepatocellular adenoma

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. Otakar Bělohávek, CSc.

Oddělení nukleární medicíny – PET centrum

Nemocnice Na Homolce

Roentgenova 37/2

150 30 Praha 5

e-mail:

otakar.belohlavek@homolka.cz

Obdrženo/Submitted: 20. 12. 2022

Přijato/Accepted: 10. 1. 2023

doi: 10.48095/ccko2023143

Úvod

Adenomatóza jater (AJ) je vzácné onemocnění s nejasnou etiologií. První zmínku o tomto onemocnění máme z roku 1953 [1]. Systematické zpracování prvních 13 pacientů provedli Flejou et al v roce 1985 [2]. Chiche et al provedli metaanalýzu dostupných prací z roku 1998 spolu s vlastním pozorováním čítajícím celkem 38 pacientů a shledali dva odlišné typy AJ [3]. Jeden nazvali masivním, u něj bývá hepatomegalie s deformací kontury jater způsobená přítomností nesčetných objemných adenomů o rozměrech 2–10 cm. Často v nich bývá přítomna tekutina v důsledku nekrózy nebo krvácení. Druhý typ bez hepatomegalie nazvali autoři multifokálním, v tomto případě dominují mnohočetná ložiska do 1 cm s jen malým množstvím ložisek přesahujících 4 cm. Vývoj onemocnění je variabilní, byla popsána objemová regrese po vysazení hormonální terapie (estrogen/progesteron), anebo naopak pomalá progresse v počtu i velikosti adenomů. Větší adenomy mohou působit bolestí, u adenomů > 4 cm je riziko krvácení, které může být i fatální. Riziko malignizace existuje, ale je relativně nízké [4]. Systematické sledování pacientů s AJ je

nezbytné, je vhodné provádět periodicky kontroly morfologického nálezu zobrazovacími metodami (UZ, CT či MR), není však nutné opakovat PET/CT, neboť hypermetabolické benigní adenomy nelze odlišit od maligně transformovaných, což dokládá naše kazuistika. Laboratorně je vhodné sledovat hladinu AFP s ohledem na riziko malignizace. Léčba spočívá v přerušení hormonální terapie, u operabilních adenomů > 5 cm se zvažuje resekce [5]. V případě maligní transformace nebo výrazně symptomatických vícečetných neoperovatelných adenomů přichází v úvahu transplantace jater [6].

Případ

U 52leté pacientky s necharakteristickými bolestmi ve středním epigastriu bez klinických známek generalizované neoplazie s body mass indexem 27 bylo provedeno sonografické vyšetření jater s nálezem mnohočetných jaterních ložisek. Pacientka se v minulosti neléčila pro onkologické onemocnění, onkomarkery byly negativní. Následně provedené MR vyšetření konstatovalo kromě několika cyst heterogenní ložiskové změny parenchymu jater se suspekci na generalizaci z nejasného origa.

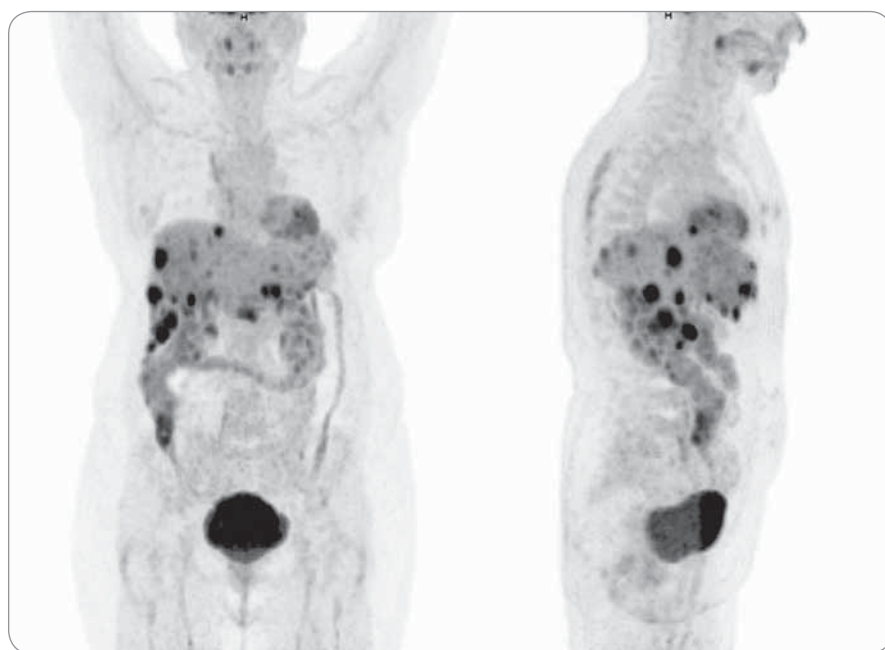
S ohledem na toto podezření bylo indikováno vyšetření PET/CT s ^{18}F -fludeoxyglukózou (FDG-PET/CT) s cílem identifikovat primární tumor a posoudit rozsah eventuálního nádorového onemocnění. Při vyšetření FDG-PET/CT se v obou lalocích nezvětšených jater zobrazila mnohočetná (> 20), místy splývající výrazně hypermetabolická ložiska dosahující relativní akumulace $\text{SUV}_{\text{BWmax}} = 13$ (obr. 1). Tato ložiska byla v CT obraze portální fáze i. v. podané jodové kontrastní látky hypodenzní (41 HU) vůči kontrastem nasycenému okolnímu parenchymu (110 HU) s velikostí 3–25 mm v průměru; některá z nich byla i izodenzní, tedy v CT obraze neseparovatelná (obr. 2). Zároveň se zobrazilo i několik ametabolických jaterních cyst (do 30 mm) s tekutinovou denzitou 10 HU. Jinde v rozsahu vyšetření (od báze lební po třísla) se nezobrazila žádná další abnormální hypermetabolická ložiska ani suspektní strukturální léze. Primární tumor ani generalizaci onemocnění mimo játra se tak nepodařilo identifikovat.

Následně byla provedena cílená biopsie jednoho výrazně metabolicky aktivního ložiska. Závěr histologického vyšetření zněl: „Morfologie a imunoprofil odpovídají hepatocelulárnímu adenomu, zřejmě variantě HNF 1A inaktivované. Maligní nádorové bujení neprokazujeme, ani sekundární, ani primární – hepatocelulární karcinom dostupnými metodami vyloučen.“

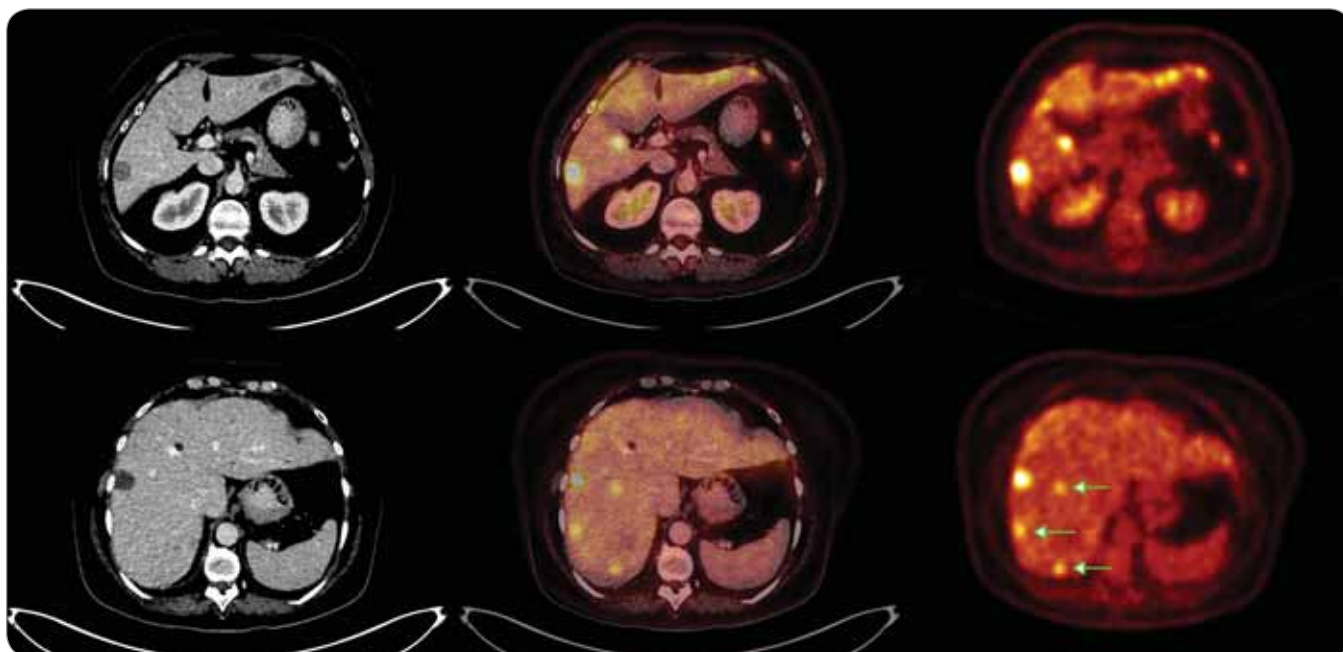
S ohledem na histologický nález a množství ložisek přesahující arbitrární hranici 10 v jinak normálním jaterním parenchymu [2] byla jako konečná diagnóza stanovena adenomatóza jater. Pacientka zůstává v trvalém sledování.

Závěr

V naší praxi se v souladu s literaturou běžně setkáváme s metabolicky aktivními adenomy štítné žlázy, hypofýzy, nadledvin, střeva a někdy i jater. S mnohočetnou adenomatózou imitující masivní metastatické jaterní postižení jsme se však na našem pracovišti při zkušenosti se 145 000 PET vyšetření setkali poprvé. V dostupné literatuře je k dispozici dostatek prací týkajících se FDG-PET/CT u jaterních adenomů [7,8], nicméně nám se podařilo najít pouze dvě



Obr. 1. Na přehledné přední a boční projekci maximální intenzity PET jsou dobře patrna mnohočetná ložiska patologické akumulace FDG v játrech. Jinde je distribuce radiofarmaka fyziologická.
FDG – ^{18}F -fludeoxyglukóza



Obr. 2. Na tomografických vrstvách jater ve dvou transverzálních rovinách jsou v CT zobrazení (levý sloupec) patrna vícečetná hypodenzní ložiska, která vykazují patologickou akumulaci FDG v PET zobrazení (pravý sloupec). Uprostřed fúze obou modalit. Některá z FDG akumulujících ložisek nejsou v CT obraze identifikovatelná (zelené šipky).

FDG – ^{18}F -fludeoxyglukóza

kazuistiky týkající se FDG-PET/CT nálezu u AJ [9,10]. Naše zjištění je s těmito dvěma pracemi plně v souladu. Byť se jedná o velmi vzácné onemocnění, při izolovaném FDG-PET/CT nálezu mnohočetných hypermetabolických jaterních ložisek je třeba na něj myslet.

Dedikace

Podpořeno MZ ČR – RVO (NNH, 00023884).

Literatura

1. Ranstrom S. Miliary hepatocellular adenomatosis. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1953; 33(3): 225–229.

2. Flejou JF, Barge J, Menu Y et al. Liver adenomatosis: an entity distinct from liver adenoma? *Gastroenterology* 1985; 89(5): 1132–1138.

3. Chiche L, Dao T, Salamé E et al. Liver adenomatosis: reappraisal, diagnosis, and surgical management eight new cases and review of the literature. *Ann Surg* 2000; 231(1): 74–81. doi: 10.1097/0000658-200001000-00011.

4. Lammert C, Toal E, Mathur K et al. Large hepatic adenomas and hepatic adenomatosis: a multicenter study of risk factors, interventions, and complications. *Am J Gastroenterol* 2022; 117(7): 1089–1096. doi: 10.14309/ajg.00000000001743.

5. Ribeiro A, Burgart LJ, Nagorney DM et al. Management of liver adenomatosis: results with a conservative surgical approach. *Liver Transpl Surg* 1998; 4(5): 388–398. doi: 10.1002/lt.500040505.

6. Lucas E, Pareja E, Carvajal N et al. Hepatic adenomatosis: a disease with controversial treatment. *Cir Esp*

2014; 92(4): 284–286. doi: 10.1016/j.ciresp.2013.09.006.

7. Lee SY, Kingham TP, LaGratta MD et al. PET-avid hepatocellular adenomas: incidental findings associated with HNF1- α mutated lesions. *HPB (Oxford)* 2016; 18(1): 41–48. doi: 10.1016/j.hpb.2015.07.001.

8. Young JR, Graham RP, Venkatesh SK et al. 18F-FDG PET/CT of hepatocellular adenoma subtypes and review of literature. *Abdom Radiol (NY)* 2021; 46(6): 2604–2609. doi: 10.1007/s00261-021-02968-2.

9. Sanli Y, Bakir B, Kuyumcu S et al. Hepatic adenomatosis may mimic metastatic lesions of liver with 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 2012; 37(7): 697–698. doi: 10.1097/RLU.0b013e3182443ced.

10. Öz A, Koyuncu Sökmen B, İnan N et al. Incidentally detected PET-avid liver adenomatosis: MRI and 18F-FDG PET-CT findings. *Turk J Gastroenterol* 2018; 29(5): 623–624. doi: 10.5152/tjg.2018.18105.

Osteóm čuchového labyrintu u detského pacienta – kazuistika

Osteoma of the ethmoid sinus in a pediatric patient – a case report

Očkajová S^{1,2}, Bugová G.³, Hajtman A.²

¹ Oddelenie otorinolaryngológie FNsP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica, Slovenská republika

² Klinika otorinolaryngológie a chirurgie hlavy a krku, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin, Slovenská republika

³ Oddelenie otorinolaryngológie, FNsP Žilina, Slovenská republika

Súhrn

Východiska: Osteómy prinosových dutín sa v pediatrickej populácii vyskytujú zriedkavo, v literatúre nájdeme len málo údajov o symptomatických osteómoch. Názory na indikáciu na operačnú liečbu sú kontroverzné. **Prípad:** Autori opisujú pacienta – 12-ročného chlapca so symptomatickým osteómom čuchového labyrintu vpravo, ktorý bol liečený chirurgicky – endoskopickým endonazálnym prístupom. Diskutovaná je symptomatológia, diagnostika a terapia týchto nádorov u detského pacienta. **Záver:** Osteómy prinosových dutín sú pomaly rastúce benigne lézie. Symptomatické osteómy môžu rásť expanzívne a spôsobiť závažné komplikácie. Liečba osteómu je chirurgická a endoskopický prístup ponúka možnosť bezpečného odstránenia s kozmetickými výhodami.

Kľúčové slová

osteóm – nádory nosa a prinosových dutín – detská populácia

Summary

Background: Osteomas of the paranasal sinuses occur rarely in the pediatric population, we find only a few reference of symptomatic osteomas in the literature. Opinions on the indication for surgical treatment are controversial. **Case:** The authors present a case of symptomatic osteoma of the right ethmoidal sinus in a 12-year-old boy, who was treated surgically, with endoscopic endonasal approach. The symptomatology, diagnosis and therapy of these tumors in the pediatric patient are discussed. **Conclusion:** Osteomas of the paranasal sinuses are slow-growing benign lesions. Symptomatic osteomas can grow expansively and cause serious complications. The treatment of osteoma is surgical and the endoscopic approach offers the possibility of removal with cosmetic benefits.

Key words

osteóm – nádory nosa a prinosových dutín – detská populácia

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. Simona Očkajová
ORL oddelenie, FNsP F. D. Roosevelta
Námestie L. Svobodu 1
974 01 Banská Bystrica
Slovenská republika
e-mail: spechacova@gmail.com

Obdržané/Submitted: 8. 9. 2022

Prijaté/Accepted: 21. 10. 2022

doi: 10.48095/ccko2023146

Úvod

Osteómy sú benígne, pomaly rastúce a dobre ohraničené tumory. V ORL oblasti najčastejšie vznikajú v paranasálnych dutinách a to hlavne v čelových a čuchových, v tesnej blízkosti nazofrontálneho ústia [1,2]. Vyskytujú sa u ľudí v medzi 40. a 60. rokom života [3,4]. U detí sú diagnostikované raritne [5,6]. Osteómy sú väčšinou asymptomatické a často sa jedná o náhodný nález pri zobrazovacom vyšetrení [6–8].

V kazuistike prezentujeme pacienta – 12-ročného chlapca s osteómami v oblasti tvárového skeletu.

Prípad

Chlapec bol odoslaný na ORL vyšetrenie stomatochirurgom, u ktorého je v sle-

dovaní po exstirpácii fibromatózneho tkaniva z mandibuly vpravo a maxily vľavo. Pri kontrolnom „cone beam“ CT vyšetrení čelustí bol ako vedľajší nález diagnostikovaný tumor v čuchových dutinách.

Pacient popisoval sťažené dýchanie cez nos vpravo, výtok vodnatého sekretu z nosa a intermitentné bolesti hlavy. V predchorobí nemal záznam o opakovaných zápaloch prinosových dutín. Rinoendoskopický nález bol diskretný. Bola zistená hyperplázia dolných nosových mušlí, stredný nosový priechod vpravo bol zúžený, bez patologického sekrecie, polypov alebo tumoru. Ďalší ORL nález bol fyziologický.

CT vyšetrenie prinosových dutín zobrazilo sklerotický tumor v strope etmoi-

dálneho komplexu tesne naliehajúci na lamina lateralis laminae cribriformis vpravo v dĺžke 8,5 mm, s rozmermi 13 × 10 mm. Etmoidálne dutinky boli kompletne vyplnené tekutým obsahom a osteomeatálny komplex vpravo mal pacient zúžený (obr. 1, 2). Ďalšie prinosové dutiny boli bez patologického obsahu. Ako vedľajší nález boli opísané aj viacpočetné sklerotické tumory neurokrania a splanchnokrania.

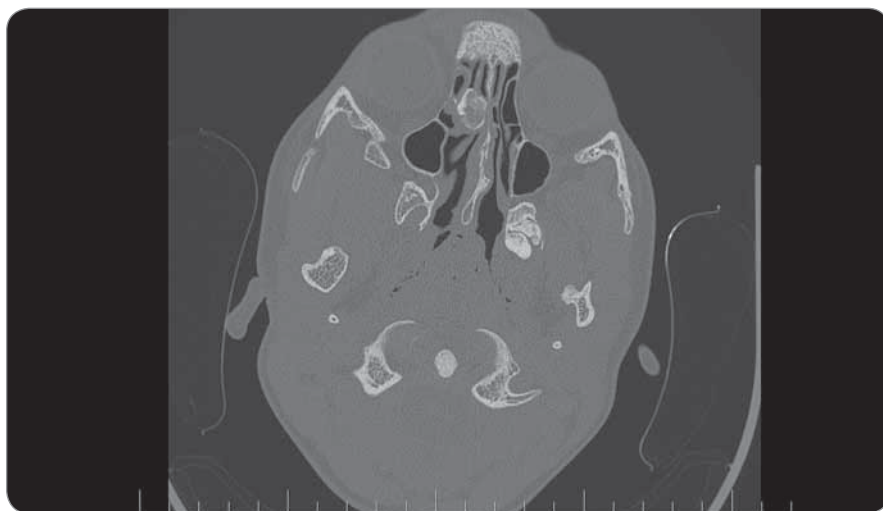
Vzhľadom na nejasnú dignitu nádoru a klinické ťažkosti chorého bola indikovaná chirurgická intervencia. Endoskopickým endonazálnym prístupom cez stredný nosový priechod bola vykonaná infundibulotómia, supraturbanálna antrostómia, predná etmoidektómia a otvorený frontálny recessus. V oblasti stropu predných etmoidálnych dutín vyrastal z lamina lateralis ossis cribriformis laločnatý tumor, tuhej konzistencie, s rozmermi 20 × 15 mm. Tumor bol exstirpovaný vcelku a odoslaný na biopsiu (obr. 3). Operačný výkon prebehol štandardne, perioperačne bez nálezu rinolikvoriei. Skoré pooperačné obdobie komplikované epistaxou vpravo, ktorá bola ošetrená prednou nosovou tampónádou. Po 24 hodinách bol pacient detampónovaný, bez recidívy krvácania. Na 2. pooperačný deň v stabilizovanom stave bol prepustený do ambulantnej starostlivosti. Pri ambulantnej kontrole na 11. pooperačný deň bol konštatovaný lokálny nález s primeraným hojením. Histopatologické vyšetrenie potvrdilo osteoidný osteóm. Pacient je naďalej dispenzarizovaný ORL lekárom a nemá žiadne klinické ťažkosti.

Diskusia

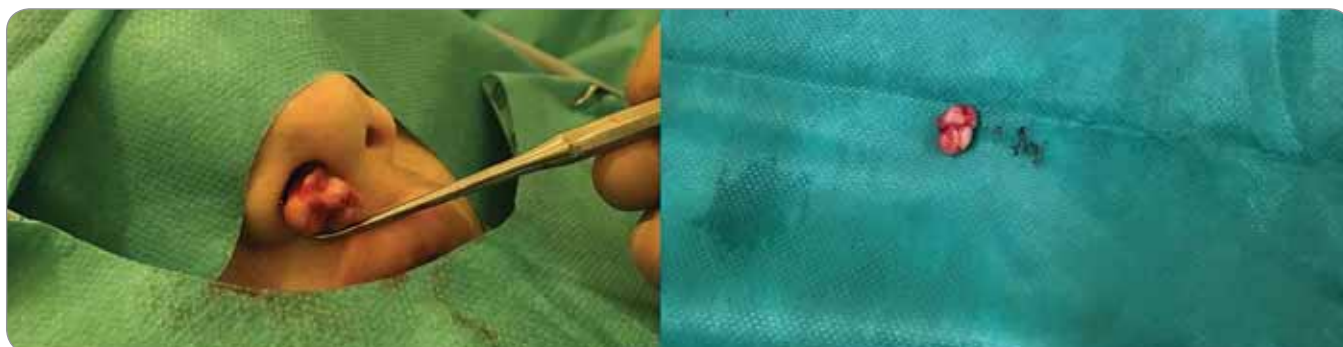
Osteómy sú benígne nádory tvorené z dobre diferencovaného kompaktného kostného tkaniva. Môžu mať viacero zložiek s rôznou hustotou [9]. V oblasti tvárového skeletu sa najčastejšie vyskytujú v uhle sánky, v oblasti prinosových dutín sa nachádzajú zriedkavo, je to 0,43 % v bežnej populácii [2,6]. V prinosových dutinách 96 % osteómov vzniká vo frontálnych dutinách, 2 % v etmoidálnych a maxilárnych dutinách. V sfenoidálnej dutine sa osteómy vyskytujú ojedinele. Tento typ tumoru môže vzniknúť v každom veku, hoci väčšina sa vysky-



Obr. 1. CT nález pred operáciou, koronárny rez (tumor nepresahuje hranice mediálnej ani laterálnej hranice etmoidov).



Obr. 2. CT nález pred operáciou, axiálny rez (stenčená lamina lateralis laminae cribriformis vpravo).



Obr. 3. Exstirpovaný tumor čuchového labyrintu vpravo.

tuje počas 4–6. dekády života. Častejšie sú u mužov ako u žien, a to v pomere 2 : 1 [3]. U detí sa vyskytujú raritne, v literatúre sú opisované len ojedinelé kazuistiky [4,5]. Tieto nádory rastú pomaly, rýchlosť rastu je variabilná, priemerne 0,79–0,99 mm/rok. Malígna transformácia osteómu v literatúre nie je opísaná [5]. Etiológia nie je objasnená, existujú tri teórie: vývinová, traumatická a infekčná. Vývinová teória predpokladá, že sa aktivujú embryonálne kmeňové bunky a neskôr sa transformujú na bunky s nekontrolovanou tvorbou kosti. V traumatickej a infekčnej teórii sa zápalový proces považuje za podnecujúci faktor tvorby kostného nádoru [2,9]. Vzhľadom na vyššie uvedené vlastnosti tumoru, sa často jedná o náhodný nález pri zobrazovacom vyšetrení [2,3,9]. Symptomatické sú vtedy, keď obturujú ústie prinosovej dutiny, alebo rastom utláčajú štruktúry v blízkosti [2,3]. Najčastejším príznakom je bolesť hlavy, lokalizovaná nad oblasťou osteómu, veľký tumor môže spôsobiť deformitu tváre v danej oblasti. Medzi ďalšie možné príznaky patrí sťažené dýchanie cez nos a sinusitída [2,9,10]. Pokiaľ tumor progreduje, môže spôsobiť orbitálne komplikácie, prejavujúce sa diplopiou, epiforou, proptózou bulbu až slepotou. Zriedkavo sa môžu vyskytnúť aj intrakraniálne komplikácie, prvý príznak tumoru tak môže byť nález intrakraniálnej mukokély, úniku mozgomiešneho moku, mozgový absces, prípadne rozvoj meningitídy [2,3,11]. Histologicky sú podobné normálnej kosti a obsahujú rôzne množstvo vláknitého tkaniva. Mikroskopicky sú zložené z trabekúl dobre diferencovanej laminárnej kosti, ktoré sú oddelené fibrovaskulárnym väzivom [2,3].

Podľa štruktúry tkaniva a jeho hustoty sa delia na kortikálne osteómy s vyššou hustotou tkaniva a osteómy spongiózne s nižšou hustotou. Tretí typ je ich kombinácia [2,5,8]. Ak sa u pacienta vyskytne viac osteómov v oblasti tvárového skeletu je potrebné myslieť aj na vrodené geneticky podmienené ochorenie, tzv. Gardnerov syndróm. Jedná sa o autozomálne dominantnú mutáciu v géne APC (tumor supresorový gén). Ochorenie charakterizuje výskyt črevnej polypózy, mnohopočetných osteómov, kožných fibrómov, epidermálnych cyst a zubných abnormalít [3,7,8,12]. Pacienti, u ktorých je podozrenie na Gardnerov syndróm, by sa mali podrobiť kompletnému vyššetreniu vrátane endoskopie dolného gastrointestinálneho traktu a genetického vyšetrenia [7,8,12]. Zobrazovacia metóda voľby na diagnostiku osteómov je CT vyšetrenie v koronárnej a axiálnej projekcii PND. Umožňuje určiť presné anatomické umiestnenie nádoru a jeho veľkosť [9,10]. Osteóm sa v CT zobrazí ako homogénne, hyperdenzné a dobre ohraničené ložisko. Pri podozrení na intrakraniálne šírenie sa odporúča doplniť MR vyšetrenie, kde sa tumor zobrazí ako homogénny hypointenzívny signál v T1 obraze [13]. Osteómy prinosových dutín sa riešia chirurgicky alebo len sledujú. Chirurgická liečba je indikovaná ak tumor spôsobuje klinické ťažkosti, rýchlo rastie, presahuje hranicu dutiny alebo vznikajú komplikácie. Podľa mnohých autorov osteóm s rozmerom > 3 cm je potrebné operovať [2,10,11]. Chirurgický postup závisí od veľkosti, umiestnenia a šírenia nádoru. Ak je nádor malý a je možné ho extrahovať cez nosový vchod, je voľbou endoskopický endonazálny

prístup [1,4,7,9]. Ten je predovšetkým u detí náročnejší, kvôli úzkej nosovej dutine a vyžaduje skúseného operátora. Použitie CT neuronavigácie znižuje riziko poranenia dôležitých štruktúr v blízkosti tumoru [4–6,14]. Ak je nádor väčší a je v kontakte orbitou, alebo do nej zasahuje, je metódou voľby vonkajší prístup, ktorý závisí od lokalizácie nádoru (osteoplastický lalok človej alebo čelustnej dutiny, externá etmoidektómia, zriedkavo kraniofaciálna resekcia) [6,9,10]. Pri operácii je možné oba prístupy (externý, endoskopický) kombinovať [1,5,6,14]. Recidíva osteómov po resekcii je zriedkavá a opätovný rast je zvyčajne výsledkom nedostatočného odstránenia [4,14]. U pacientov s malým a asymptomatickým tumorom alebo u chorých, ktorí nesúhlasia s operačným výkonom, je možné pacienta sledovať v 6-mesačných intervaloch základným fyzikálnym vyšetrením [2,5,13].

Záver

Osteómy prinosových dutín sú pomaly rastúce benígne nádory. V detskej populácii sa vyskytujú raritne. Tieto nádory môžu byť asymptomatické a zvyčajne sa náhodne detegujú CT vyšetrením. Vzhľadom na anatomickú lokalitu a expanzívne správanie môžu však spôsobiť závažné komplikácie. Liečba osteómu je chirurgická a endoskopický prístup umožňuje bezpečné odstránenie nádoru a kozmetické výhody. I keď je recidíva choroby zriedkavá, odporúčame sledovať pacienta ORL špecialistom.

Literatúra

1. Strek P, Zagólski O, Składzień J et al. Osteomas of the paranasal sinuses: surgical treatment options. *Med Sci Monit* 2007; 13(5): CR244–250.

2. Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P et al. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinol Suppl* 2010; 22: 1–143.
3. Zouloumis L, Lazaridis N, Papadaki M et al. Osteoma of the ethmoidal sinus: a rare case of recurrence. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2005; 43(6): 520–522. doi: 10.1016/j.bjoms.2005.01.014.
4. Alotaibi N, Hanss J, Benoudiba F et al. Endoscopic removal of large orbito-ethmoidal osteoma in pediatric patient: case report. *Int J Surg Case Rep* 2013; 4(12): 1067–1070. doi: 10.1016/j.ijscr.2013.07.035.
5. Badran KW, Suh JD, Namiri N et al. Pediatric benign paranasal sinus osteoneogenic tumors: a case series and systematic review of outcomes, techniques, and a multiportal approach. *Am J Rhinol Allergy* 2018; 32(6): 465–472. doi: 10.1177/1945892418793475.
6. Ishii T, Sakamoto Y, Miwa T et al. A giant osteoma of the ethmoid sinus. *J Craniofac Surg* 2018; 29(3): 661–662. doi: 10.1097/SCS.0000000000004206.
7. Pons Y, Blanclal JP, Verillaud B et al. Ethmoid sinus osteoma: diagnosis and management. *Head Neck* 2013; 35(2): 201–204. doi: 10.1002/hed.22945.
8. Alexander AA, Patel AA, Odland R. Paranasal sinus osteomas and Gardner's syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007; 116(9): 658–662. doi: 10.1177/000348940711600906.
9. Doležal P, Sičák M. Otorinolaryngológia a chirurgia hlavy a krku. Bratislava: Herba 2018: 239–241.
10. Bugová G, Jeseňák M, Uhliarová B et al. Úloha FESS v manažmente osteómov prínosových dutín. *Slov Lek* 2014; 24(38): 157–160.
11. Satyarthee GD, Suri A, Mahapatra AK. Giant sphenoidal osteoma in a 14-year boy presenting with visual impairment and facial deformity: short review. *J Pediatr Neurosci* 2015; 10(1): 48–50. doi: 10.4103/1817-1745.154340.
12. Payne M, Anderson JA, Cook J. Gardner's syndrome – a case report. *Br Dent J* 2002; 193(7): 383–384. doi: 10.1038/sj.bdj.4801571.
13. Shah J, Gandhi D, Chauhan A et al. Imaging review of pediatric benign osteocytic tumors and latest updates on management. *J Clin Med* 2021; 10(13): 2823. doi: 10.3390/jcm10132823.
14. Parikh SR, Cuellar H, Sadoughi B et al. Indications for image-guidance in pediatric sinonasal surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73(3): 351–356. doi: 10.1016/j.ijporl.2008.10.010.

Ixazomib – lenalidomid – dexametazon u silně předléčených pacientů s mnohočetným myelomem – soubor kazuistik

Ixazomib – lenalidomide – dexamethason in heavily pretreated multiple myeloma patients – case reports

Štork M.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Východiska: Volba léčby u pacientů s agresivním mnohočetným myelomem (MM), rezistentním na několik léčebných modalit, je v podmínkách reálné klinické praxe velmi obtížná. Ixazomib je perorální inhibitor proteazomu druhé generace. V kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem je účinným a nízké toxickým léčebným režimem pro pacienty s relabovaným či refrakterním MM. **Pozorování:** Prezentované kazuistiky dvou pacientů s agresivním průběhem MM demonstrují překvapivou účinnost tohoto režimu. **Závěr:** Opakovaná léčba kombinací inhibitorů proteazomu (ixazomib) a imunomodulačních léků (lenalidomid) může u některých pacientů vést k výraznému klinickému benefitu a měla by být zvažována i u pacientů s vyčerpanými léčebnými možnostmi.

Klíčová slova

mnohočetný myelom – ixazomib – leukemie – plazmocytom – retreatment

Summary

Background: The treatment of aggressive multiple myeloma (MM) patients, resistant to several treatment modalities, is very difficult in the real-world-evidence conditions. Ixazomib is a second-generation oral proteasome inhibitor. In combination with lenalidomide and dexamethasone, it is an effective and low-toxic treatment regimen for patients with relapsed or refractory MM. **Observation:** The presented case reports of two patients with an aggressive course of MM demonstrate the surprising effectiveness of this regimen. **Conclusion:** Repeated treatment with a combination of proteasome inhibitors (ixazomib) and immunomodulatory drugs (lenalidomide) may lead to significant clinical benefit in some patients and should be considered even in end-stage disease patients.

Key words

multiple myeloma – ixazomib – leukemia – plasmacytoma – retreatment

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.



MUDr. Martin Štork, Ph.D.
Interní hematologická a onkologická klinika
FN Brno
Jihlavská 20
625 00
e-mail: stork.martin@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 14. 2. 2023

Přijato/Accepted: 23. 2. 2023

doi: 10.48095/ccko2023150

Úvod

Mnohočetný myelom (MM) je druhé nejčastější maligní onemocnění krve tvorby. Průměrná incidence MM v Evropě je 5/100 000 osob/rok [1]. Symptomatický MM je definován jako onemocnění s více než 10 % klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni společně se známkami orgánového poškození. Orgánové poškození myelomem je popisováno akronymem CRAB (z anglického C – hyperCalcemia, R – Renal involvement, A – anemia, B – Bone lesions). MM je velmi heterogenní onemocnění a jeho průběh může být velmi rozdílný. V některých případech může dojít k leukemizaci maligních plazmocytů do periferní krve, či jejich růstu mimo kostní dřev ve formě plazmocytomů (paramedulární – asociované s kostními ložisky, extramedulární – v měkkých tkáních) [2,3].

Rutinní a široké využití inhibitorů proteazomu (proteasome inhibitors – PI), imunomodulačních léků (IMiD) a anti-CD38 monoklonálních protilátek dramaticky zlepšilo prognózu pacientů s MM [4–8]. I v rámci jednotlivých lékových skupin, jako jsou PI, lze za poslední dvě dekády vidět určitý trend vývoje. První ze zástupců PI, bortezomib, je podáván parenterálně a jeho klinicky nejzásadnějším nežádoucím účinkem je senzomotorická polyneuropatie, která li-

mituje dlouhodobé užívání [10,11]. Zástupce druhé generace PI, karfilzomib, je sice taktéž parenterálním lékem, nicméně již není neurotoxicý a v řadě indikací má vyšší účinnost než bortezomib. Jeho hlavním limitujícím nežádoucím účinkem je kardiotoxicita, manifestovaná nejčastěji hypertenzí, dušností až známkami srdečního selhání [7,11,12]. Ixazomib, taktéž zástupce druhé generace PI, kombinuje absencí neurotoxicity či kardiotoxicity s možností perorálního podání. Ixazomib v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem demonstroval svou efektivitu u pacientů s relabovaným či refrakterním MM v registrační klinické studii Tourmaline-MM1 [13,14] a též v řadě „real-world-evidence“ analýz [15–18].

I přes mimořádné pokroky v léčbě a řadě dostupných nových léků, pacienti s MM po čase progredují a jejich onemocnění se stává rezistentním na léčbu [2]. V současné době jsou pacienti progredující současně na PI, IMiD a anti-CD38 monoklonální protilátce označováni jako trojitě refrakterní. Jejich prognóza je vážná (medián OS < 12 měsíců) [19,20] a za veskrze efektivní léčebnou modalitu pro tyto pacienty se nyní považuje moderní imunoterapie (bispecifické monoklonální protilátky a CAR-T lymfocyty) [21–23]. V reálných podmínkách klinické praxe v ČR v roce 2023 je imunoterapie u MM vázaná pouze na klinické studie, což zásadně komplikuje její širší použití [24].

Tento článek popisuje použití kombinace ixazomib – lenalidomid – dexametazon u dvou pacientů s agresivním MM a předchozí léčbou PI, IMiD a anti-CD38 monoklonální protilátkou.

Kazuistika 1

Prvním případem je muž (nar. 1971) vstupně bez komorbidit či významné rodinné anamnézy, kterému by diagnostikován symptomatický MM v 45 letech. Onemocnění produkovalo monoklonální imunoglobulin (Ig) typu A kappa (IgA kappa 39,3 g/l, volné lehké řetězce (free light chain – FLC) Ig kappa 7 868 mg/l, FLC lambda 0,94 mg/l) a manifestovalo se difúzním osteolytickým procesem, hyperkalcémií (3,15 mmol/l) a anemií (Hb 92,0 g/l). Zobrazovací vy-

šetření (celotělová MR) neprokázalo přítomnost paramedulárního či extramedulárního plazmocytomu. Dle mezinárodního stagingového systému (International Staging System – ISS) se jednalo o stadium 3. Aspirací kostní dřevě bylo prokázáno 39,4 % klonálních plazmatických buněk, cytogenetické vyšetření (fluorescenční *in situ* hybridizace) neprokázalo delecí 13q14, delecí 17p, amplifikaci 1q21 ani abnormality genu pro IgH. Léčba byla zahájena režimem bortezomib – thalidomid – dexametazon. Po 5. cyklech léčby onemocnění progredovalo a byla akutně provedena mobilizace a separace periferních hemopoetických kmenových buněk. Autologní transplantace hemopoetických kmenových buněk (autologous stem cell transplant – ASCT) byla provedena po přípravném režimu melfalan 200 mg/m². Pacient po ASCT dosáhl parciální remise a vzhledem k tehdejšímu úhradovému podmínkám nebyla podávána udržovací léčba lenalidomidem.

Pacient po 3 měsících po ASCT progreduje a byl zařazen do klinické studie fáze III (CA209-602) hodnotící nivolumab – pomalidomid – dexametazon. Pacient při této léčbě dosáhl parciální remise, léčba byla zatížena několika epizodami závažnější neutropenie (grade 3) a po 19 měsících pacient progredoval. Pro indolentní charakter progresu a na pacientovo přání byl sledován bez léčby 36 měsíců (watch and wait). Pro náhlý vzestup volných lehkých řetězců byla po této periodě zahájena léčba anti-CD38 protilátkou kombinací daratumumab – lenalidomid – dexametazon. Během této léčby dosáhl parciální remise, z nežádoucích účinků měl opakovaně lehčí respirační infekci (grade 2) a po 7 měsících progredoval. Progrese onemocnění byla manifestována novým ložiskem obratle Th6 s paramedulárním plazmocytomem expandujícím do páteřního kanálu a utlačujícím durální vak (obr. 1). Klinicky se tento nálezní manifestoval silnou bolestí zad a paresteziemi s propagací do obou dolních končetin. Neurologickým vyšetřením nebyl prokázán senzorický či motorický deficit. Pro tento nálezní byl pacient přijat k provedení druhé akutní ASCT. Pro přetrvávající potíže byla do 2 měsíců provedena kon-



Obr. 1. MR hrudní páteře – T1 vážený obraz, sagitální rovina. V oblasti Th6 paramedulární plazmocytom s útlakem durálního vaku. (S laskavým svolením zapůjčila MUDr. Hana Kvasničková, Affidea Brno s.r.o.).

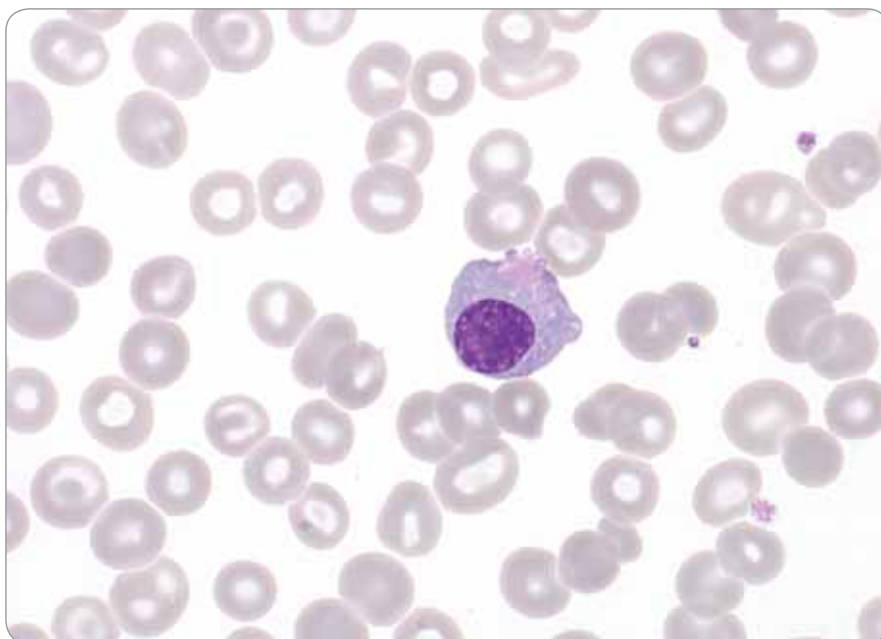
trolní MR v těže oblasti. Vyšetření prokázalo stejný rozsah paramedulárního plazmocytomu, bez reakce na proběhlou ASCT, tedy hodnoceno jako stabilní onemocnění.

Pro opětovný vzestup paraproteinu byla nutnost zahájení další protinádorové léčby. Pro vyčerpané léčebné možnosti byla pacientovi schválena léčba ixazomibem v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem. Po 4 měsících léčby bylo dosaženo parciální remise, která přetrvává dosud (12 měsíců). Během léčby pacient prodělal těžkou pneumonií způsobenou *Legionella pneumophila*, vyžadující intenzivní léčbu za hospitalizace. Je důležité zmínit, že závažnost průběhu této infekce byla ovlivněna opakovaným odmítáním hospitalizace a adekvátní léčby ze strany pacienta v iniciální fázi infekce. Tato komplikace nebyla ošetřujícím onkologem posuzovaná jako související s léčbou ixazomibem.

Po překonání infekce také vymizely bolesti zad a parestezie spojené s útlakem neurostruktur plazmocytomem. Pacient s přijatelnou kvalitou života (skóre ECOG 1, KI 80 %) dochází na pravidelné měsíční ambulantní kontroly na naši myelomovou ambulanci. Jiné typické nežádoucí účinky (nevolnosti, zácpa, vyrážka) nebyly u pacienta dokumentovány.

Kazuistika 2

Druhým případem je žena (nar. 1971) bez komorbidit, jejíž matka zemřela na amyotrofickou laterální sklerózu. Pacientce byl diagnostikován symptomatický MM ve 49 letech. Onemocnění neprodukovalo kompletní molekulu imunoglobulinu, pouze FLC kappa (FLC kappa > 18 000 mg/l, FLC lambda 0,8 mg/l) a způsobovalo pacientce akutní renální insuficienci. Dále měla pacientka mnohočetné kompresivní fraktury hrudní a bederní páteře, bez kořenového dráždění a rovněž hyperkalcemii (3,4 mmol/l) a anemii (Hb 75,0 g/l). Dle ISS se jednalo o stadium 3. Vstupní cytogenetické vyšetření kostní dřeně prokázalo *del13q14*, *t(11;14)* a delecii distální části genu pro IgH. Nebyla prokázána *del17p* či abnormality chromozomu 1 (*amp1q21* či *del1p32*). V kostní dřeni byl nález 61 % klonálních plazmocytů,



Obr. 2. Mikroskopický obraz periferní krve, zvětšení 1 000×, barvení May-Grünwald-Giemsa. Plazmatická buňka v periferním nátěru.

v periferní krvi bylo nalezeno 13 % plazmocytů téhož imunofenotypu (obr. 2). Provedená PET/MR neprokázala přítomnost paramedulárního či extramedulárního plazmocytomu. Léčba byla zahájena kombinací bortezomib – doxorubicin – dexametazon ve standardním týdenním dávkování. Po dvou podaných cyklech však pacientka progreduje (elevace FLC). Vzhledem k celkovému stavu pacientky a zhoršování akutní renální insuficience bylo kolektivně rozhodnuto o neprovedení mobilizace a sběru periferních kmenových hemopoetických buněk a následně ASCT. Léčba byla urgentně změněna na daratumumab – lenalidomid – dexametazon. Pacientka během 1. cyklu dosáhla parciální remise a po 9 měsících velmi dobré parciální remise. Léčba byla komplikována závažnou hematologickou toxicitou (trombopenie a neutropenie, grade 3) a infekcemi (respirační infekce grade 2). Z těchto důvodů byla léčba lenalidomidem po 8 měsících přerušena. Pacientka po 17 měsících léčby daratumumabem progredovala (asymptomatická elevace FLC). V době progresu nebylo přítomné nové orgánové poškození MM či leukemizace onemocnění. U pacientky byla zahájena léčba kombinací ixazomib – lenalidomid – dexametazon. Léčba byla velmi

dobře tolerována, bez žádných závažných (grade 3 a horších) nežádoucích účinků. U pacientky bylo přítomno několik lehkých respiračních infekcí (grade 1–2), především v zimním období. Jiná toxicita (gastrointestinální či kožní) nebyla dokumentována. Ihned po zahájení léčby bylo dosaženo stabilizace onemocnění a po dobu 10 měsíců nadále pacientka neprogredovala. Potenciální zvažovanou léčebnou alternativou pro tuto pacientku by byl pokus o mobilizaci a separaci periferních kmenových buněk a následnou tandemovou ASCT či kombinaci ASCT a allogenní transplantace hemopoetických kmenových buněk, v případě shodného příbuzného dárce nemyeloablativní režim s redukovanou intenzitou [25].

Diskuse

V současnosti jsou v ČR nepoužívanější režimy v indukční terapii nově diagnostikovaného MM kombinované protokoly s PI a IMID [26–28]. Pro relabované onemocnění je nyní jedním z nejčastěji používaných léků anti-CD38 protilátka daratumumab v kombinaci s lenalidomidem či bortezomibem [4,29]. Tato léčebná strategie dokáže u většiny (60–80 %) nemocných dosáhnout remise onemocnění trvajících několik let [4,26–29].

Část pacientů se tomuto schématu bohužel vymyká [2,30]. U těchto pacientů je v reálné klinické praxi často velmi obtížné volit správnou strategii léčby.

U některých pacientů můžeme použít v relapsu záchrannou ASCT [31], konvenční cytostatická terapie bývá obvykle málo účinná a je často zatížena neakceptovatelnou toxicitou [31]. Zařazení všech refrakterních pacientů do klinických studií není možné [24]. Z tohoto důvodu je často jedinou možnou strategií použití opakované léčby dříve použitými léčebnými modalitami. Při akceptovatelné toxicitě tato strategie v reálné klinické praxi může vést ke klinickému benefitu a rovněž sloužit jako přemostění k jiné, doposud nedostupné, léčebné modalitě [33,34]. Možné vysvětlení efektivity této strategie na buněčné úrovni připouští existenci subklonů myelomových buněk, jejich rozdílnou senzitivitu vůči léčebným modalitám, a taktéž vzájemnou interakci v mikroprostředí kostní dřene či mimokostních lokalitách [35,36].

Léčebná kombinace ixazomib – lenalidomid – dexametazon kombinuje PI a IMiD v perorální formě. Ixazomib v této kombinaci je efektivním režimem pro relabované a refrakterní pacienty s MM. Z výsledků registrační studie je patné, že výrazně zlepšuje prognosticky nepříznivé výsledky pacientů s vysoce rizikovými cytogenetickými aberacemi (*t(4;14)*, *t(14;16)*, *del17p* ale i *gain1q21*). Výsledky této podskupiny byly srovnatelné s ostatními pacienty v klinické studii, z čehož je pravděpodobné, že kombinace ixazomibu s lenalidomidem a dexametazonem dokonce může překonávat dopad těchto aberací na prognózu pacientů [13,14]. V klinických studiích i mimo ně je toxicita tohoto režimu vcelku akceptovatelná a zvladatelná redukcí dávek [13–18]. Výše popsané vlastnosti z této kombinace dělají poměrně zajímavou léčebnou variantu i pro refrakterní pacienty, kterým z nejrůznějších důvodů nemůžeme podat doposud nepoužitou léčebnou modalitu či je zařadit do klinické studie.

Případ prvního pacienta ukazuje vysoce rizikové onemocnění progredující už během indukční terapie. Tito tzv. primárně refrakterní pacienti mají obvykle

špatnou prognózu a je doporučováno je směřovat akutně k ASCT [30]. Obdobný případ vidíme i u druhé pacientky. Zde však bylo pro velmi špatný celkový stav, fulminantní aktivitu onemocnění s akutní renální insuficiencí, rozhodnuto o neintenzivní, avšak okamžité léčbě druhé linie (daratumumab), která má v klinických studiích dokumentovaný velmi rychlý účinek [4]. U prvního pacienta můžeme po prvních dvou liniích léčby vidět diametrální změnu průběhu onemocnění na poměrně indolentní, kdy téměř 3 roky nevyžadovalo urgentní léčbu. Je to poměrně vzácný a zajímavý jev, který lze snad vysvětlit klonální kompeticí subklonů nádorových buněk selektovaných předchozí léčbou [35]. Po tomto období onemocnění se však onemocnění opět vrátilo k agresivní formě průběhu, manifestovaném zejména rozvojem paramedulárního plazmocytomu s útlakem neurostruktur.

Pacienti s MM, kteří při relapsu rozvinou mimokostní plazmocytom (extramedulární či paramedulární), mají špatnou prognózu. Přítomnost zejména extramedulárních plazmocytomů je silným nezávislým negativním rizikovým faktorem [37,38] a v současné době pro tyto pacienty bohužel neexistuje žádná obecně efektivní léčba [3,38]. Dále bylo opakovaně prokázáno, že pacienti s vyšším počtem cirkulujících plazmocytů v periferní krvi mají taktéž špatnou prognózu [39–41]. Mezinárodní pracovní skupina pro MM v roce 2021 klasifikovala jako primární plazmocelulární leukemii onemocnění s již 5 % cirkulujících plazmatických buněk v periferní krvi, oproti původní hranici 20 % [42]. Ačkoliv pacientce z druhé kazuistiky s 13 % cirkulujících plazmocytů byla v roce 2020 stanovena diagnóza „mnohočetný myelom“, je zcela zřejmé, že její onemocnění vykazuje od počátku známky agresivní primární plazmocelulární leukemie.

Závěr

Oba pacienti vykazující známky extrémně agresivních monoklonálních gamapatií překvapivě reagují na režim ixazomib – lenalidomid – dexametazon s jasně dokumentovaným klinickým benefitem, a to i přes poměrně značnou anamnézu předchozí léčby. Je zcela

zřejmé, že tyto výsledky nejdou vztahovat na celou populaci pacientů s MM a nelze z nich vyvozovat obecné závěry. Poukazují spíše na filozofii léčby MM, připouštějící, že použití níže toxicke opakované léčby má smysl u všech pacientů a může někdy vést k překvapivému efektu. Kombinace ixazomib – lenalidomid – dexametazon je plně perorální režim kombinující PI a IMiD s akceptovatelnou toxicitou, snadno řešitelnou úpravou dávek. Mimo své standardní indikace v léčbě MM se nabízí jako použitelná léčebná modalita i v těchto případech.

Poděkování

Děkuji prim. MUDr. Aleně Bulíkové, Ph.D. a MUDr. Haně Kvasničkové za zapůjčení obrazové dokumentace ke kazuistikám.

Podpora

Článek byl podpořen grantem AZV–NU21–03–00076.

Literatura

- Maluskova D, Svobodová I, Kucerova M et al. Epidemiology of multiple myeloma in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2017; 30 (Supplementum2): 35–42. doi: 10.14735/amko20172535.
- Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2022; 97(8): 1086–1107. doi: 10.1002/ajh.26590.
- Sevcikova S, Minarik J, Stork M et al. Extramedullary disease in multiple myeloma - controversies and future directions. *Blood Rev* 2019; 36: 32–39. doi: 10.1016/j.blre.2019.04.002.
- Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia* 2020; 34(7): 1875–1884. doi: 10.1038/s41375-020-0711-6.
- Avet-Loiseau H, San-Miguel J, Casneuf T et al. Evaluation of sustained minimal residual disease negativity with daratumumab-combination regimens in relapsed and/or refractory multiple myeloma: analysis of POLLUX and CASTOR. *J Clin Oncol* 2021; 39(10): 1139–1149. doi: 10.1200/JCO.20.01814.
- Facon T, Kumar S, Plesner T et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2019; 380(22): 2104–2115. doi: 10.1056/NEJMoa1817249.
- Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015; 372(2): 142–152. doi: 10.1056/NEJMoa1411321.
- Richardson PG, Oriol A, Beksac M et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(6): 781–794. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30152-4.
- San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359(9): 906–917. doi: 10.1056/NEJMoa0801479.
- Argyriou AA, Iconomidou G, Kalofonos HP. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma:

- a comprehensive review of the literature. *Blood* 2008; 112(5): 1593–1599. doi: 10.1182/blood-2008-04-149385.
11. Moreau P, Mateos MV, Berenson JR et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018; 19(7): 953–964. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30354-1.
 12. Gay F, Musto P, Rota-Scalabrini D et al. Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(12): 1705–1720. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00535-0.
 13. Moreau P, Masszi T, Grzasko N et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016; 374(17): 1621–1634. doi: 10.1056/NEJMoa1516282.
 14. Richardson PG, Kumar SK, Masszi T et al. Final overall survival analysis of the TOURMALINE-MM1 Phase III trial of ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2021; 39(22): 2430–2442. doi: 10.1200/JCO.21.00972.
 15. Cohen YC, Magen H, Lavi N et al. Ixazomib-based regimens for relapsed/refractory multiple myeloma: are real-world data compatible with clinical trial outcomes? A multi-site Israeli registry study. *Ann Hematol* 2020; 99(6): 1273–1281. doi: 10.1007/s00277-020-03985-9.
 16. Minarik J, Pika T, Radocha J et al. Survival benefit of ixazomib, lenalidomide and dexamethasone (IRD) over lenalidomide and dexamethasone (Rd) in relapsed and refractory multiple myeloma patients in routine clinical practice. *BMC Cancer* 2021; 21(1): 73.
 17. Hájek R, Minařík J, Straub J et al. Ixazomib-lenalidomide-dexamethasone in routine clinical practice: effectiveness in relapsed/refractory multiple myeloma. *Future Oncol* 2021; 17(19): 2499–2512. doi: 10.1186/s12885-020-07732-1.
 18. Minarik J, Radocha J, Jungova A et al. Ixazomib, lenalidomide and dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma in routine clinical practice: extended follow-up analysis and the results of subsequent therapy. *Cancers (Basel)* 2022; 14(20): 5165. doi: 10.3390/cancers14205165.
 19. Costa LJ, Hungria V, Mohty M et al. How I treat triple-class refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2022; 198(2): 244–256. doi: 10.1111/bjh.18185.
 20. Jagannath S, Lin Y, Goldschmidt H et al. KarMMa-RW: comparison of idecabtagene vicleucel with real-world outcomes in relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2021; 11: 116. doi: 10.1038/s41408-021-00507-2.
 21. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2022; 387(6): 495–505. doi: 10.1056/NEJMc2211969.
 22. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG et al. Talquetamab, a T-cell-redirecting GPRC5D bispecific antibody for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2022; 387(24): 2232–2244. doi: 10.1056/NEJMoa2204591.
 23. van de Donk NWCJ, Usmani SZ, Yong K. CAR T-cell therapy for multiple myeloma: state of the art and prospects. *Lancet Haematol* 2021; 8(6): e446–e461. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00057-0.
 24. Chari A, Romanus D, Palumbo A et al. Randomized clinical trial representativeness and outcomes in real-world patients: comparison of 6 hallmark randomized clinical trials of relapsed/refractory multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020; 20(1): 8–17. doi: 10.1016/j.clml.2019.09.625.
 25. Lemieux C, Johnston LJ, Lowsky R et al. Outcomes with autologous or allogeneic stem cell transplantation in patients with plasma cell leukemia in the era of novel agents. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26(12): e328–e332. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.08.035.
 26. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med* 2017; 376(14): 1311–1320. doi: 10.1056/NEJMoa1611750.
 27. Tacchetti P, Pantani L, Patriarca F et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone followed by double autologous haematopoietic stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (GIMEMA-MMY-3006): long-term follow-up analysis of a randomised phase 3, open-label study. *Lancet Haematol* 2020; 7(12): e861–e873. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30323-9.
 28. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389(10068): 519–527. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31594-X.
 29. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375(8): 754–766. doi: 10.1182/blood.202005288.
 30. Jurczyszyn A, Waszczuk-Gajda A, Castillo JJ et al. Primary refractory multiple myeloma: a real-world experience with 85 cases. *Leuk Lymphoma* 2020; 61(12): 2868–2875. doi: 10.1080/10428194.2020.1788014.
 31. Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Kastritis E et al. Multiple myeloma: role of autologous transplantation. *Cancer Treat Rev* 2020; 82: 101929. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.101929.
 32. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *NEJM* 1996; 335(2): 91–97. doi: 10.1056/NEJM199607113350204.
 33. Hulin C, de la Rubia J, Dimopoulos MA et al. Bortezomib retreatment for relapsed and refractory multiple myeloma in real-world clinical practice. *Health Sci Rep* 2018; 2(1): e104. doi: 10.1002/hsr2.104.
 34. Stork M, Sevcikova S, Adam Z et al. Retreatment with lenalidomide is an effective option in heavily pretreated refractory multiple myeloma patients. *Neoplasma* 2018; 65(4): 585–591. doi: 10.4149/neo_2018_170519N363.
 35. Corre J, Cleyne A, Robiou du Pont S et al. Multiple myeloma clonal evolution in homogeneously treated patients. *Leukemia* 2018; 32(12): 2636–2647. doi: 10.1038/s41375-018-0153-6.
 36. Garcés JJ, Bretones G, Burgos L et al. Circulating tumor cells for comprehensive and multiregional non-invasive genetic characterization of multiple myeloma. *Leukemia* 2020; 34(11): 3007–3018. doi: 10.1038/s41375-020-0883-0.
 37. Pour L, Sevcikova S, Greslikova H et al. Soft-tissue extramedullary multiple myeloma prognosis is significantly worse in comparison to bone-related extramedullary relapse. *Haematologica* 2014; 99(2): 360–364. doi: 10.3324/haematol.2013.094409.
 38. Stork M, Sevcikova S, Minarik J et al. Identification of patients at high risk of secondary extramedullary multiple myeloma development. *British Journal of Haematology* 2022; 196(4): 954–962. doi: 10.1111/bjh.17925.
 39. Nowakowski GS, Witzig TE, Dingli D et al. Circulating plasma cells detected by flow cytometry as a predictor of survival in 302 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2005; 106(7): 2276–2279. doi: 10.1182/blood-2005-05-1858.
 40. Bezdekova R, Jelinek T, Kralova R et al. Necessity of flow cytometry assessment of circulating plasma cells and its connection with clinical characteristics of primary and secondary plasma cell leukaemia. *British Journal of Haematology* 2021; 195(1): 95–107. doi: 10.1111/bjh.17713.
 41. Kostopoulos IV, Stathopoulos IN, Rousakis P et al. Circulating plasma cells in newly diagnosed multiple myeloma: prognostic and more. *J Clin Oncol* 2023; 41(3): 708–710. doi: 10.1200/JCO.22.01606.
 42. Fernández de Larrea C, Kyle R, Rosiñol L et al. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. *Blood Cancer J* 2021; 11(12): 192. doi: 10.1038/s41408-021-00587-0.



Brněnské onkologické dny
Konference pro nelékařské
zdravotnické pracovníky

www.onkologickedny.cz

47. Brněnské onkologické dny

1.–3. 11. 2023

37. Konference pro nelékařské
zdravotnické pracovníky



Registrace účastníků **DUBEN 2023**

Aktuality z odborného tisku

Preoperative chemotherapy for operable colon cancer: mature results of an international randomized controlled trial

Morton D, Seymour M, Magill L et al.

J Clin Oncol 2023; 41(8): 1541–1552. doi: 10.1200/JCO.22.00046.



Neoadjuvantní chemoterapie (NAC) se standardně používá u celé řady onkologických onemocnění. Její přínos u pokročilých nádorů střeva nebyl zatím validně zhodnocen. Studie FOxTROT právě zkoumala potenciál NAC na skupině 1 053 pacientů s karcinomem tlustého střeva s radiologicky hodnoceným rozsahem onemocnění T3-4, N0-2, M0. Pacienti byli randomizováni (2 : 1) k 6 týdnům neoadjuvantní chemoterapie kombinací oxaliplatinu-fluoropyrimidinu plus 18 týdnů chemoterapie pooperačně (NAC skupina) nebo k 24 týdnům adjuvantní chemoterapie (kontrolní skupina). Pacienti s nádory wtRAS mohli být také randomizováni k aplikaci panitumumabu. Primárním cílem studie bylo reziduální onemocnění nebo recidiva během 2 let. Sekundární výsledky zahrnovaly chirurgickou morbiditu, histopatologické stadium, stupeň regrese, úplnost resekce a mortalitu. Z 699 pacientů zařazených do NAC chemoterapii začalo 674 (96 %) a dokončilo 606 (87 %) pacientů. Celkem podstoupilo operaci 686 z 699 (98,1 %) pacientů s NAC a 351 z 354 (99,2 %) pacientů kontrolní skupiny. U 30 pacientů (4,3 %) zařazených do NAC se rozvinuly obstrukční symptomy vyžadující urychlenou operaci, ale u NAC bylo méně závažných pooperačních komplikací než u kontrolní skupiny. Po NAC bylo zjištěno signifikantní snížení stadia T a N a histologická regrese nádoru (vše $p < 0,001$). Resekce byla častěji histopatologicky kompletní: 94 % (648/686) vs. 89 % (311/351); $p < 0,001$. Méně pacientů s NAC než kontrolní skupiny mělo reziduální nebo recidivující onemocnění během 2 let (16,9 % (118/699) vs. 21,5 % (76/354); poměr četnosti 0,72 (95% CI 0,54–0,98); $p = 0,037$). Regrese nádoru signifikantně korelovala s přežitím bez recidivy. Panitumumab nezlepšil přínos z NAC. Malý přínos NAC byl pozorován u nádorů s mismatch repair deficitem. Autoři hodnotí studii jako pozitivní, NAC je bezpečná, proveditelná, vede k výraznému histopatologickému down-stagingu, menšímu počtu neúplných resekcí a lepší 2leté kontrole onemocnění. Ačkoliv hodnocení 2letého přežití bez recidivy není standardním primárním cílem klinických studií u časných stadií onemocnění, lze strategii NAC u lokálně pokročilých nádorů střeva považovat za jednu z potenciálních léčebných možností.

Neoadjuvant-adjuvant or adjuvant-only pembrolizumab in advanced melanoma

Patel SP, Othus M, Chen Y et al.

N Engl J Med 2023; 388(9): 813–882. doi: 10.1056/NEJMoa2211437.



Imunoterapie checkpoint inhibitory se standardně používá v adjuvantní léčbě po kompletní resekcí pokročilého melanomu. Tato studie zkoumala přínos podání pembrolizumabu před chirurgickou resekcí. Do této studie fáze II byli zařazeni pacienti s maligním melanomem stadia IIIB–IVC, kteří byli vhodní k chirurgické resekcí. Pacienti byli randomizováni ke třem dávkám neoadjuvantního pembrolizumabu, operaci a 15 dávkám adjuvantního pembrolizumabu (skupina N-A) nebo k operaci a následně pembrolizumab (200 mg intravenózně každé 3 týdny v celkovém počtu 18 dávek) po dobu přibližně 1 roku nebo do recidivy onemocnění nebo do rozvinutí nepřijatelných toxických účinků (skupina A). Primárním cílem bylo přežití bez události. Události byly definovány jako progresse onemocnění nebo toxické účinky, které vylučovaly operaci; nemožnost kompletní resekce onemocnění; progresse onemocnění, chirurgické komplikace nebo toxické účinky léčby, které vylučovaly zahájení adjuvantní terapie do 84 dnů po operaci, recidiva melanomu po operaci nebo smrt z jakékoli příčiny. Medián sledování byl 14,7 měsíce. Skupina N-A (154 pacientů) měla významně delší přežití bez příhody než skupina A (159 pacientů) ($p = 0,004$ podle log-rank testu). Přežití bez příhody po 2 letech dosáhlo 72 % (95% CI 64–80) pacientů ve skupině N-A oproti 49 % (95% CI 41–59) ve skupině A. Procento pacientů s nežádoucími účinky souvisejícími s léčbou stupně 3 nebo vyšším během léčby bylo 12 % ve skupině N-A a 14 % ve skupině A. Ve skupině N-A u 10 % pacientů došlo k progresi onemocnění nebo toxicitě, která neumožnila provedení resekce. Data pro hodnocení celkového přežití zatím nejsou zralá. Studie tedy prokázala, že u pacientů s resekcibilním melanomem stadia III nebo IV bylo přežití bez události signifikantně delší u těch, kteří dostávali pembrolizumab před i po operaci než u těch, kteří dostávali pembrolizumab pouze adjuvantně. Studie ukazuje, že načasování podávání checkpoint inhibitorů vzhledem k chirurgickému zákroku může mít velký vliv na výsledky léčby, i když oběma skupinám je podávána stejná systémová terapie. Výsledky podporují koncept, že neoadjuvantní podávání funkčně inhibuje imunitní kontrolní bod před chirurgickou resekcí protinádorových T buněk.

Pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: phase III KEYNOTE-859 study

Rha SY, Wyrwicz LS, Yanez Weber PE, et al.

ESMO Virtual Plenary. *Annals of Oncology* 2022. [online]. Available from: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-plenary-resources/keynote-859-pembrolizumab-plus-chemotherapy-as-first-line-therapy-for-advanced-her2-negative-gastric-or-gastroesophageal-junction-cancer>.



Kombinace nivolumabu s chemoterapií je ve světě standardem léčby u pacientů s metastatickým karcinomem žaludku (G) a gastroezofageální junkce (GEJ) s PD-L1 pozitivitou. Předchozí studie KEYNOTE-062 s pembrolizumabem a chemoterapií byla negativní, proto se čekalo na výsledky obdobné studie KEYNOTE-859. V této dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii byli pacienti s HER2-negativním, lokálně pokročilým nebo metastatickým G/GEJ adenokarcinomem se známým kombinovaným pozitivním skóre PD-L1 (CPS) randomizováni v poměru 1 : 1 k pembrolizumabu nebo placebo v kombinaci s chemoterapií (5-FU + cisplatina nebo kapecitabin + oxaliplatin). Primárním cílem studie byl celkové přežití (OS); sekundárními byly přežití bez progresu (PFS), počet objektivních odpovědí (ORR) a doba trvání odpovědi (DOR) podle RECIST v1.1 a bezpečnost. Randomizováno bylo 1 579 pacientů, medián sledování byl 31 měsíců. Medián OS byl 12,9 měsíce u pembro + chemo vs. 11,5 měsíce u placebo + chemo (HR 0,78; 95% CI 0,70–0,87; $p < 0,0001$). Medián PFS byl 6,9 měsíce vs. 5,6 (HR 0,76; 95% CI 0,67–0,85; $p < 0,0001$). Výsledky byly obecně konzistentní napříč podskupinami, vč. výsledků podle PD-L1 CPS. ORR bylo 51,3 % oproti 42,0 % ($p = 0,00009$). Nežádoucí příhody (AE) stupně 3–5 související s léčbou se vyskytly u 59,4 % ze 785 pacientů léčených kombinací pembro + chemo a 51,1 % ze 787 léčených placebem + chemo; 1,0 % a 2,0 % zemřelo na AE související s léčbou. Tyto výsledky lze hodnotit jako pozitivní a pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií bude jednou z možností terapie pro PD-L1 pozitivní, HER2 negativní pacienty. Potřebné bude ale vyselektovat skupinu pacientů, kteří budou mít největší benefit z chemoimunoterapie. V této studii mají významně lepší výsledky pacienti s PD-L1 CPS ≥ 10 (HR pro OS je 0,64), což je v podstatě shodné se studií CheckMate 649 s nivolumabem. Data pro skupinu CPS ≥ 5 zatím publikována nebyla.

Články vybral a komentoval MUDr. Peter Grell, Ph.D.
Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

ZENTIVA

VÁŠ PARTNER V ONKOLOGII A HEMATOONKOLOGII

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

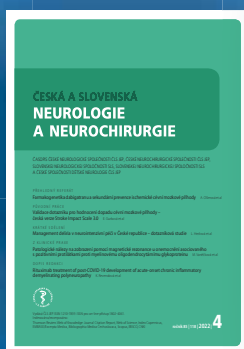
547793/10/2022

Care Comm s.r.o.

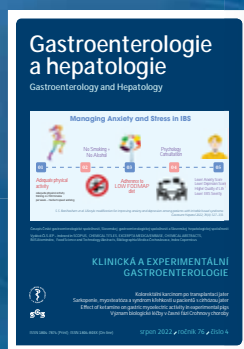
nabízí předplatné následujících odborných titulů:



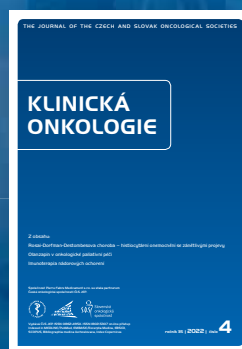
Florence
450 Kč/rok
(6 čísel)



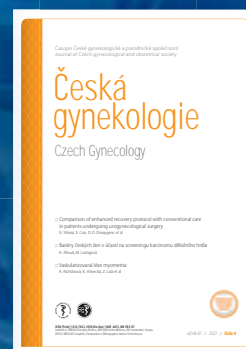
**Cesk Slov
Neurol N**
875 Kč/rok
(6 čísel)



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



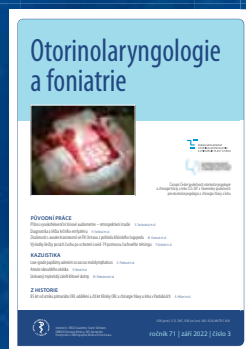
Klin Onkol
540 Kč/rok
(6 čísel)



**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.
Více informací naleznete na www.carecomm.cz.



Care Comm
we care...

Životní jubileum prof. MUDr. Jitky Abrahámové, DrSc.

„Nemoc není za trest, zdraví není za odměnu.“



Mám rád citáty. Moudrá, poučná, vtipná a krátká vyjádření s využitím pouze několika slov jsem nikdy nepřestal obdivovat. Koncem minulého roku jsem se dozvěděl, že prof. Abrahámová vydává knihu s tímto titulem. „Kde jsi našla ten pěkný citát?“ zeptal jsem se jí. „To jsem si prostě vymyslela,“ zněla její odpověď.

Před 15 lety jsem seděl s Jitkou v letištní restauraci v Praze-Ruzyni – čekal nás společný let na Slovensko. Tak jako každý rok jsme měli navštívit Košické chemoterapeutické dny a přednést tam svůj příspěvek. Byla to krásná tradice a příležitost prožít ji u skutečných přátel jsme si nechtěli nechat ujít. Objednali jsme si sklenku vína a nezávazně klábosili. Postesklí jsme si tehdy, že máme oba významné výročí, a nikdo o nás nic napsal. A pak nás napadlo: „Jsme stejně staří, co si napsat navzájem, když se dalšího výročí dožijeme?“ A slib podpořený alkoholem byl na světě. A proto letos již potřetí.

Prof. Abrahámové se říká první dáma onkologie. Věnuje se jí již více než 50 let. V Trutnově jeden rok, ve Všeobecné fakultní nemocnici při 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze 25 let, ve Fakultní Thomayerově nemocnici 27 let a současně působí v Protonovém centru na Bulovce v Praze. Začínala v 60. letech minulého století. Rovněž nohama skočila do klinické praxe onkologie ve velké pražské nemocnici. Mimo jiné byla pověřena dětskou onkologií. Starat se o malé pacienty, kterým bylo tehdy většinou těžké pomoci, bylo nesmírnou záležitostí. Přesto se dodnes setkává s dětmi jejich dětí. Zaměřila se rovněž na testikulární nádory mladých mužů a její výraz-

nou specializací se staly také ženy s karcinomem prsu. V profesním životě dosáhla nejvyššího postu – profesury. Odborně publikovala a přednášela u nás i v zahraničí. Je autorkou sedmi monografií a na mnoha dalších publikacích se spolupodílela. Opakovaně a úspěšně vedla vědecké granty. Několikrát byla veřejně oceněna (např. Stříbrná medaile předsedy Senátu, Lékař roku, medaile hlavního města Prahy a další.) Je členkou mezinárodních onkologických společností (MASCC, EBMT, Europa Donna). Dlouhodobě působila ve výboru naší odborné společnosti.

Nezapomínala ani na to nejdůležitější v boji s nádorem, a to na prevenci. Stála u počátků screeningové mamografie. Významně se podílela na zdravotní výchově (přednášky, besedy, výukové filmy, informační brožury pro pacienty). Založila Nadační fond onkologie pro 21. století. Nezapomenutelné jsou módní přehlídky s názvem Sebevědomí pro každý den, které organizuje a na nichž se jako modelky představují její pacientky.

Koncem roku 2022 vyšla kniha rozhovorů s prof. Abrahámovou. V ní mimo jiné popisuje, jak se v 90. letech ocitla v krčské Fakultní Thomayerově nemocnici, takřka na onkologické „zelené louce“. Rozhodla se plnit své sny nejen jako lékařky, ale též jako spoluobčanky Prahy 4. Tehdy vznikalo město ve městě bez odpovídajícího zázemí v onkologické péči. Těžce vydobyté epidemiologické údaje z našeho registru hovořily jasně. Navíc onkologické předpovědi pro mladé, neustále se rozrůstající obyvatelstvo byly neradostné. Její snem bylo situaci

radikálně změnit. Vybudovat v krčské nemocnici moderní onkologické pracoviště, které by bylo schopné nabídnout nemocným všechnu péči i s atributy nezbytné prevence.

Dovolte mi citovat přímo z jejich vzpomínek.

„(...) Ale jak říkám – svět se hne tam, kam se síla napře, tak jsem začala napírat sílu a chodit po různých úřadech. Když mě vyhodili dveřmi, vlezla jsem zpátky oknem. Šla jsem na ministerstvo, kde mi v investičním oddělení sdělil pan inženýr, že za ním někdo byl a říkal, ať mi nic nedává, že prý jsem konfliktní. Kdybych nebyla konfliktní, tak by se neprosadilo vůbec nic.“

A podařilo se. Při odchodu z krčské nemocnice za sebou zanechala onkologickou kliniku, kde jak lůžková, tak ambulantní část splňovaly všechny požadavky na onkologické pracoviště. Za jejího působení zde vzniklo radioterapeutické zázemí s moderní ozařovací technikou. Byla založena plně funkční jednotka pro preventivní mamografii. Svě postavení upevnila pregraduální i postgraduální výuka.

Této aktivity si já osobně cením nejvíce. Citátem jsem začal a citátem budu i končit. Americká spisovatelka a aktivistka Marge Piercy napsala:

„Silná žena je žena odhodlaná udělat něco, o čem se ostatní rozhodnou, že to neudělají.“

Hodně síly do dalších let.

doc. MUDr. Bohuslav Konopásek, CSc.



NOVINKY V ČLENSKÉ EVIDENCI ČLS JEP

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

Prof. Zdeněk Adam sedmdesátiletý

V těchto dnech se dožívá významného životního jubilea prof. Zdeněk Adam. Jeho osobnost je neodmyslitelně spjata s brněnskou onkologickou školou a hematologickou onkologií. Pokud si někdo zasluží připomenutí svého jubilea na stránkách Klinické onkologie, pak je to právě on. Jeho nezměrná aktivita na publikačním poli se táhne jako pověstná tenká červená linka celým jeho působením na Interní hematologické a onkologické klinice Fakultní nemocnice Brno, kde je zaměstnán od roku 1990. Jen seznam publikační aktivity ve formě knih a skript pro pregraduální i postgraduální výuku by vydal na několik stran. Nepochybně se s jeho učebnicí musel setkat každý, kdo studoval v posledním čtvrtstoletí na jakékoliv lékařské fakultě v naší zemi nebo kdo atestoval z onkologie, interny či z hematologie. I když problematika, které se věnuje, není příliš veselá a mnohdy je obtížně pochopitelná, pan profesor ve svých textech neváhá použít přirovnání vtípná a dokonale trefná, takže si je studenti už navěky pamatují. A tak když potkávám po letech své spolužáky ze zcela jiných oborů medicíny, všichni znají princip účinku chemoterapie, které Zdeněk tak trefně přirovnává k podávání otráveného zrní hejnu slepic. Jeho publikační aktivity ve formě knih a učebnic s věkem neubývají; ba právě naopak, v poslední době se věnuje i problematice dosud nepopsané a neváhá spolupracovat s odborníky z jiných oborů, např. psychologie, psychiatrie, biochemie, neurologie atd., přičemž působí jako editor a finální korektor díla, a jeho práce tak dalece přesahuje hranice jeho původní specializace. Stále však nalézá mistrné obraty a v textu můžeme zachytit humorná přirovnání, díky nimž je snadné si sdělované poznatky zapamatovat. S trochou nadsázky si troufám říci, že je to první autor, který spojil odbornou literaturu s beletrií.

Pan profesor je také autorem nebo spoluautorem více než 400 prací indexovaných v databázi Medline. Z počátku své publikační činnosti se věnoval zejména problematice mnohočetného myelomu. V 90. letech se významně podílel na založení České myelomové skupiny, která se dnes právem řadí mezi špičku právě v oblasti léčby a výzkumu mnohočetného myelomu. Jisté je, že bez pana profesora by těžko vznikala. Řadu let zasedal i v jejím předsednictvu. Postupem doby se více věnuje problematice vzácných monoklonálních gamapatií a vzácných onemocnění obecně. Jeho publikace o vzácných onemocněních jsou vždy zcela unikátní a značí obrovské zaujetí pro tyto raritní choroby, nejsou ale psány samoučelně, vždy vedou k prospěchu pacienta. Profesorovy soubory nemocných s Castelmanovou chorobou a histiocytózou patří mezi největší a nejlépe zdokumentované na světě. A právě jen a pouze tato poctivá práce vedla k tomu, že řadu let zasedal v předsednictvu Světové společnosti pro léčbu histiocytárních onemocnění.

Zdeněk ale přes svou bohatou publikační činnost zůstává hlavně lékařem. A to lékařem skvělým, který za žádných okolností nepolevuje v diagnostickém a terapeutickém úsilí. Nikdy se nespokojí s nejasnou diagnózou a vždy dotáhne věci do zdárného konce. A to se týká i léčby – nespokojí se standardem, který je u vzácných chorob mnohdy nedostatečným. Usilovným pátráním v databázích se snaží najít vždy nejefektivnější možnost léčby, která se v danou chvíli nabízí. A dokonalou rešerší známých poznatků přiloženou k žádosti reviznímu lékaři většinou dosáhne schválení daného léku. Dobrý lékař musí být hlavně empatický. Myslím, že když se empatie rozdávala, byl si Zdeněk dvakrát. A protože četná oddělení nemocnic navíc zná i z druhé strany – jako pa-



cient, dokáže se do nemocných opravdu vcítit a nesmírně jim pomoci při nelehkém boji s chorobou.

O Zdeňkovi by se dalo psát opravdu dlouho, třeba o jeho smyslu pro humor, který používá se zcela vážnou tváří ve všech životních situacích, i při výuce studentů medicíny, které se věnuje už přes 30 let. Nebo o jeho lásce k horám v Rakousku a k moři v Řecku, o nichž umí tak zaujatě vyprávět. Nikdy nebyl někým, kdo využívá svoje obrovské znalosti k ohromení davů. Nikdy nezhral na perzekuci minulým režimem kvůli svému původu. Jeho skromnost je až zarážející a mnohdy i v neprospěch jeho samého, ale takový zkrátka Zdeněk je. A to je moc dobře. Kdyby byli všichni lékaři jako pan profesor, byla by pro pacienty cesta nemocí mnohem jednodušší a svět okolo nás lepší.

Vážený pane profesore, milý Zdeňku, do dalších let Ti přejeme všechno dobré a hodně zdraví.

*prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D.
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr. h. c.*

Spomienka na MUDr. Evu Sirackú, DrSc.

S hlbokým zármutkom sme prijali správu, že dňa 21. februára 2023 nás vo veku 96 rokov navždy opustila významná slovenská lekárka, vedkyňa a zakladateľka Ligy proti rakovine SR MUDr. Eva Siracká, DrSc.

Eva Mária Siracká, za slobodna Veseľá, sa narodila 1. mája 1926 v Uherškom Hradišti, na juhomoravskom Slovácku v rodine právnika. Ešte počas jej detstva sa rodina presťahovala do Trenčína, kde sa jej otec stal sudcom Krajského súdu. Od r. 1939 žila v Bratislave, kde jej otec začal pôsobiť na Najvyššom súde. Lekárske povolanie jej učarovalo už v detstve vďaka rodinnému lekárovi, preto po maturite na bratislavskom dievčenskom gymnáziu začala v r. 1945 študovať na Lekárskej fakulte Univerzity Komenského v Bratislave, kde v r. 1951 promovala.

Už ako medička prišla do kontaktu s onkológiou, keď počas povinnej praxe stážovala u „Alžbetínok“ na Onkologickom ústave v Bratislave. Po prvých skúsenostiach s onkológiou na chirurgickom oddelení sa oboznámila aj s problematikou onkologickej gynekológie. Hoci po promócii chcela nastúpiť na bratislavskú onkológiu, Povereníctvo zdravotníctva ju prideliť na Oravu, kde strávila pol druhu roka v nemocnici v Trstenej. Podľa jej slov „bola to lekárska univerzita života. Chodili sme so sanitkou za zranenými pri krčmových bitkách, za ženami, čo rodili doma na slame, ošetrovali sme ťažké úrazy, ktoré sa stávali pri stavbe Oravskej priehrady“.

V r. 1953 sa ako mladá lekárka vrátila na Onkologický ústav do Bratislavy, kde začala pracovať na rádiologickom oddelení, ako vôbec prvá žena na Slovensku, ktorá sa venovala rádioterapii. V r. 1956 získala špecializáciu v rádiológii I. stupňa a v r. 1958 aj II. stupňa a následne aj špecializáciu v onkológii. V r. 1964 získala doktorka Siracká vedeckú hodnosť kandidáta lekárskeho vied (CSc.) na Slovenskej akadémii vied (SAV). V rokoch 1961–1991 pracovala na Rádiobiologickom oddelení Ústavu

experimentálnej onkológie Slovenskej akadémie vied, kde sa zameriavala na klinicky orientovaný výskum, predovšetkým na problémy rezistencie a citlivosti nádorov na žiarenie. Počas svojej práce navštívila viaceré zahraničné pracoviská, pracovala napr. aj na Rádiologickej klinike Onkologického ústavu Nemeckej akadémie vied v Berlíne. V r. 1964 získala polročné štipendium na študijný pobyt na Rádiobiologickom oddelení Karolínskeho Institutet v Štokholme, s ktorým naďalej spolupracovala na výskumnom projekte. V r. 1977 získala doktorka Siracká po obhajobe práce „Rádiobiologické faktory modifikujúce účinok žiarenia na nádorovú populáciu buniek“ hodnosť doktora lekárskeho a biologických vied (DrSc).

Mala významný podiel na založení Československej spoločnosti pre rádiológiu, rádiobiológiu a fyziku. Bola členkou výborov viacerých odborných národných a medzinárodných spoločností v odbore rádiológie a onkológie, aj členkou redakčnej rady medzinárodného vedeckého časopisu Neoplasma.

V januári 1990 založila doktorka Siracká Československú ligu proti rakovine (LPR) v Bratislave ako vôbec v prvom štáte bývalého socialistického bloku. LPR bola v tom istom roku prijatá za člena Európskej asociácie líg proti rakovine (ECL) i za člena Medzinárodnej únie proti rakovine (UICC) so sídlom v Ženeve. Podľa slov svojej zakladateľky „najväčším úspechom LPR bolo, že sme sa dostali do povedomia významných medzinárodných organizácií. K veľkým úspechom patrí hlavne to, že sme odstránili tabu, ktoré dovtedy pretrvávalo – nehovoriť, nepočuť a nevidieť rakovinu, že sme sa vrátili do Európy, kde už takéto organizácie fungovali desiatky rokov“. V r. 1998 bola Dr. Siracká zvolená v Paríži za člena exekutívneho výboru ECL ako reprezentantka členských líg proti rakovine v strednej a východnej Európe, pravidelne sa zúčastňovala ako členka Výkonnej rady ECL na zasadnutiach Valného zhromaždenia ECL i kon-



Foto: Peter Kresánek

gresov UICC, kde sa určovala spoločná stratégia, do ktorej je zapojená nielen celá Európa ale i celý svet. Spolupracovala na mnohých projektoch programu kontroly rakoviny vyhláseného Európskou komisiou. Výsledkami LPR pod vedením doktorky Sirackej, sa Slovensko zaradilo do medzinárodného programu „Európa proti rakovine“.

Koncom decembra 2020 ukončila po 30 rokoch svoje pôsobenie vo funkcii prezidentky LPR, avšak so svojskou energiou a odhodlaním pomáhala naďalej ako čestná prezidentka LPR. Symbolom boja proti zákernej chorobe, symbolom spolupatričnosti, pomoci a nádeje sa stal kvet – žltý narcis. Preto občianske združenie mnohí poznajú aj vďaka úspešnej zbierke Deň narcisov, ktorý sa od r. 1997 každoročne koná v rámci kampane Európskeho týždňa proti rakovine aj na Slovensku. Dobrovoľníci LPR každoročne vyzbierajú aj okolo milióna eur. Z vyzbieraných finančných prostriedkov LPR podporuje rozvoj výskumu, diagnostiky a liečby nádorov či vybavenie nemocníc a hospicov, zabezpečuje poradenskú službu pre onkologických pacientov a ich rodiny. V r. 1998 bola LPR SR udelená medaila Slovak Gold za zá-

sluhy v boji proti rakovine, v r. 1999 došlo podľa programu UICC k zavedeniu onkologickej výchovy na stredných školách na Slovensku.

Doktorka Siracká bola laureátom mnohých domácich a zahraničných, resp. medzinárodných pôct a vyznamenaní. Už v r. 1983 jej bola udelená Národná cena SSR za súbor objavných prác týkajúcich sa fenoménu heterogenity bunkovej populácie ľudských nádorov. Slovenská akadémia vied jej udelila Čestnú zlatú plaketu Jána Jessénia za zásluhy v lekárskejších vedách (1986), Slovenská lekárska spoločnosť jej udelila Čestné uznanie (1983), Zlatú medailu SLS „Prop-ter merita“ (1991), Čestné členstvo Slovenskej onkologickej spoločnosti (1996), Čestné členstvo SLS (2001), Čestnú plaketu T.R. Niederlanda (2006) a Strieborný odznak „Ľudský život“ (2009). V júni 2016 bola v sídle SLS slávnostne uvedená do Dvorany slávy slovenskej medicíny a zároveň jej bola udelená Medaila založenia Spoločnosti lekársko-slovenskej. Pri príležitosti životného jubilea 95 rokov jej bolo udelené Čestné členstvo Slovenskej spoločnosti radiačnej onkológie. Slovenská lekárska spoločnosť jej na návrh Slovenskej onkologickej spoločnosti udelila Strieborný odznak „Strom života“.

Doktorka Siracká bola jedným z prvých laureátov Krištáľového krídla (kategória medicína a veda za r. 1997). V r. 2000 prevzala z rúk vtedajšieho prezidenta SR Rudolfa Schustera štátne vyznamenanie Rad Ľ. Štúra III. triedy za dlhoročnú odbornú a vedecko-výskumnú činnosť. V januári 2006 jej vtedajší prezident SR Ivan Gašparovič odovzdal Pribinov kríž I. triedy za významné zásluhy o rozvoj SR v oblasti zdravotníctva.

V r. 2005 bola zaradená Svetovou medicínskou asociáciou (World Medical Association) medzi 65 popredných lekárov sveta, stala sa tak členkou klubu elitných doktorov z 58 krajín sveta. V tom istom roku bola menovaná do Vedeckej rady programu EU Eurocan Plus+, kde sa zúčastňovala na výskume kvality života onkologických pacientov. V r. 2006 získala ocenenie Žena 21. storočia za celoživotný prínos pre zastupovanie slovenských žien vo svete a v tom istom roku jej minister zahraničných vecí ČR spolu s rektorom Univerzity Karlovy v Prahe a primátorom Prahy udelili titul Významná žena sveta s českými koreňmi. V r. 2007 jej bola udelená Výročná cena Samuela Zocha za rozvoj a reprezentáciu Bratislavského samosprávneho kraja.

V r. 2008 získala poctu Honour of Ekotopfilm za humánne aktivity.

V r. 2010 bola doktorka Siracká vyhlásená za Slovenku roka v kategórii charita. Občianske združenie Spoločnosť Ferdinanda Martinenga a Paneurópska únia jej v r. 2011 udelili Veľké krištáľové srdce za činy v duchu ľudskosti.

V r. 2011 počas 64. Valného zhromaždenia Svetovej zdravotníckej organizácie v Ženeve dostala ako prvá Európanka prestížne ocenenie „Sasakawa Health Prize“ za inovatívny prístup a pokrok v onkológii.

V r. 2014 sa stala laureátom Ceny európskeho občana, ktorú jej za odhodlanie, angažovanie a občiansky postoj v boji proti rakovine udelil Európsky parlament v Bruseli.

Vážená pani doktorka, v mene Vašej Ligy proti rakovine, Vašich bývalých spolupracovníkov, kolegov, priateľov, ale aj v mene onkologických pacientov a ich rodín si dovoľujem poďakovať sa Vám za Vašu nielen odbornú a vedeckú prácu, ale i za celoživotnú charitatívnu aktivitu, podporu, pomoc, poradenstvo a povzbudenie. Dovoľujem si tiež vysloviť presvedčenie, že Vaše úsilie pre boj proti rakovine bude inšpiráciou pre mnohých Vašich nasledovníkov. Navždy ostanete v našich spomienkach.

prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc.

NEJVĚTŠÍ DISTRIBUTOR VAKCÍN DO ORDINACÍ

S námi máte o starost méně.



Pečujeme o Vás

- Zákaznická linka zdarma
- Objednávání online



Jsme profesionální

- Odborně a spolehlivě
- Individuální přístup



Dodáváme

- Po celé ČR
- Pravidelně a zdarma

NA TRHU
OD ROKU
2007

Objednávejte ještě dnes:



vakciny.avenier.cz

800 11 22 33



S NÁMI MÁTE O STAROST MÉNĚ.

Největší síť očkovacích center v ČR.



Odborník v oblasti očkování
a cestovní medicíny



Objednání online na čas bez čekání



Hlídní termínů a účinnosti očkování



Elektronický očkovací průkaz



Přijímáme platební karty
a poukázky

Naše očkovací
centra najdete po
celé České republice.

Objednejte se ještě dnes:



www.ockovacentrum.cz

545 123 321



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 Puzanov, Nashville
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha
prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc., Praha
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové
prof. MUDr. Jana 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

Toto číslo vychází 15. 4. 2023

PRVNÍ A JEDINÝ HRAZENÝ PERORÁLNÍ INHIBITOR PROTEASOMU^{1,2,3}

Přípravek NINLARO v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem (NINLARO + Rd)

je indikován k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem (MM), kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu.¹



Proč poskytnout Vaším pacientům s MM léčbu přípravkem NINLARO + Rd?

- Jediný schválený a hrazený plně perorální triplet^{1,2,3}
- Ve studii TOURMALINE-MM1:^{1,4}
 - prokázala léčba NINLARO + Rd lepší účinnost při srovnání s léčbou Rd u pacientů se standardním i vysokým cytogenetickým rizikem
 - se léčba NINLARO + Rd odlišovala od léčby Rd rychlou, hlubokou a dlouhodobou odpovědí
 - bylo množství závažných nežádoucích účinků, přerušeni léčby z důvodu nežádoucích účinků a úmrtí u léčby NINLARO + Rd podobné jako u léčby Rd
- Účinnost a bezpečnost léčby potvrzeny také v reálné klinické praxi⁵
- Hrazena i po předchozí léčbě lenalidomidem²

DESIGN STUDIE TOURMALINE-MM1

Mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická studie superiority fáze 3 u pacientů s RRMM, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu. Randomizováno celkem 722 pacientů v poměru 1:1 k užívání buď kombinace ixazomib, lenalidomid a dexamethason (n=360), nebo kombinace placebo, lenalidomid a dexamethason (n=362) až do progresivního onemocnění nebo výskytu nepřijatelné toxicity. Primárním cílovým parametrem byla doba přežití bez progresivního onemocnění (PFS).

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

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

Název: NINLARO 2,3 mg tvrdé tobolky, NINLARO 3 mg tvrdé tobolky, NINLARO 4 mg tvrdé tobolky. **Složení:** NINLARO 2,3 mg (jako ixazomib citras 2,3 mg (jako ixazomib citras 3,3 mg), NINLARO 3 mg tvrdé tobolky, jedna tobolka obsahuje ixazomib 3 mg (jako ixazomib citras 4,3 mg), NINLARO 4 mg tvrdé tobolky, jedna tobolka obsahuje ixazomib 4 mg (jako ixazomib citras 5,7 mg). **Indikace:** Přípravek NINLARO v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem je indikován k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená počáteční dávka ixazomibu je 4 mg, podávána perorálně jednou týdně 1., 8., 15. a 22. dne 28denního léčebného cyklu. Doporučená počáteční dávka dexamethasonu je 40 mg, podávána 1., 8., 15. a 22. dne 28denního léčebného cyklu. Před zahájením nového cyklu léčby má být absolutní počet neutrofilů $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$, počet trombocytů má být $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ a nehematologické toxicity se obvykle mají vrátit na hodnoty, jaké měl pacient při zahájení léčby, nebo na hodnotu \leq stupeň 1. Léčba má pokračovat až do progresivního onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. **Zpoždění nebo vynechání dávky:** V případě, že dojde ke zpoždění nebo vynechání dávky ixazomibu, má se tato dávka užít jen tehdy, pokud je časový odstup od následující plánované dávky ≥ 72 hodin. Nemá se užívat dvojnásobná dávka, aby se nahradila vynechaná dávka. Pokud pacient po užití dávky zvrací, nemá se dávka opakovat, ale má se pokračovat v užívání v době další plánované dávky. **Úprava dávkování:** Při výskytu středně těžké nebo těžké poruchy funkce jater, těžké poruchy funkce ledvin nebo terminálního stadia onemocnění ledvin (ESRD) vyžadujícího dialýzu je doporučena snížená dávka 3 mg. V případě překrývajících se toxicit, jako jsou trombocytopenie, neutropenie a vyrážka, se u ixazomibu a lenalidomidu doporučuje postup střídavé úpravy dávků. U těchto toxicit je prvním krokem při úpravě dávků vysazení/snížení dávky lenalidomidu. Postup při snižování dávky ixazomibu je uveden v tabulce 1 a pokyny pro úpravu dávků jsou uvedeny v tabulce 2 v SmpC. **Souběžné podávané léčivé přípravky:** U pacientů léčených ixazomibem je třeba zvážit antivirovou profylaxi ke snížení rizika reaktivity herpes zoster. U pacientů léčených ixazomibem v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem se doporučuje trombofilyaxe, která má vycházet z vyhodnocení rizik a klinického stavu pacienta. **Starší pacienti:** U pacientů starších 65 let není nutná úprava dávky ixazomibu. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky ixazomibu. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater se doporučuje snížená dávka 3 mg. **Porucha funkce ledvin:** U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min) není nutná úprava dávky ixazomibu. Snížená dávka 3 mg se doporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo v terminálním stadiu onemocnění ledvin (ESRD) vyžadujícího dialýzu. Ixazomib není dialyzovatelný. **Způsob podání:** Ixazomib je určen k perorálnímu podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Vzhledem k tomu, že se ixazomib podává v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem, je třeba si přečíst další zvláštní upozornění a opatření pro použití v SmpC těchto léčivých přípravků. Při léčbě ixazomibem byla hlášena trombocytopenie, přičemž k největšímu poklesu počtu trombocytů došlo obvykle mezi 14.-21. dnem každého 28denního cyklu a k obnově výchozích hodnot došlo před zahájením dalšího cyklu. V případě závažných příznaků gastrointestinální toxicity (stupeň 3-4) se má provést úprava dávky a doporučuje se sledovat hladinu draslíku v séru. U pacienta má být sledován případný výskyt příznaků periferní neuropatie. Pacienti s nově vzniklou nebo zhoršující se periferní neuropatií mohou vyžadovat úpravu dávky. Při léčbě ixazomibem byl hlášen výskyt periferního otoku. Při léčbě ixazomibem byla hlášena vyrážka. Při léčbě ixazomibem byl hlášen také Stevensův Johnsonův syndrom. Vyskytne-li se Stevensův Johnsonův syndrom, ixazomib vysadte. U pacientů, kteří dostávali ixazomib, byly hlášeny případy trombotické mikroangiopatie včetně trombotické trombocytopenické purpury. Při léčbě ixazomibem byla méně často hlášena poškození jater vyvolaná lékem. Jaterní enzymy mají být pravidelně sledovány a dávka má být upravena pro příznaky stupně 3 nebo 4. Ženy léčené ixazomibem se mají vyhnout otěhotnění. U pacientů užívajících ixazomib se vyskytl syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES). U pacientů, u kterých se PRES vyskytl, ixazomib vysadte. Silné induktoory mohou snižovat účinnost ixazomibu, a proto je třeba se vyhnout souběžnému podávání silných induktorů CYP3A, jako jsou např. karbamazepin, fenitoin, rifampicin a třezalka tečkovaná. **Lékové interakce:** *Inhibitory CYP:* Souběžné podávání ixazomibu a klarithromycinu (silný inhibitor CYP3A) nebo souběžné podávání ixazomibu se silnými inhibitory CYP2A2 nevedlo ke klinicky významné změně v systémové expozici ixazomibu. *Induktoory CYP:* Souběžné podávání ixazomibu s rifampicinem vedlo ke snížení hodnoty C_{max} ixazomibu o 54 % a hodnoty AUC o 74 %. Proto se současně podávání silných induktorů CYP3A s ixazomibem nedoporučuje. **Účinek ixazomibu na jiné léčivé přípravky:** Nepředpokládá se, že u ixazomibu dochází prostřednictvím inhibice nebo indukce CYP k interakci s jinými léčivými přípravky. **Transportní interakce:** Nepředpokládá se, že u ixazomibu dochází k transportní interakci s jinými léčivými přípravky. **Perorální kontraceptiva:** Pokud se ixazomib podává společně s dexamethasonem (slabý až střední induktor CYP3A4 i jiných enzymů a transportérů), je třeba vzít v úvahu riziko snížení účinnosti perorálních kontraceptiv. Ženy, které používají hormonální antikoncepci, mají navíc používat i některou z metod bariérové antikoncepce. **Nežádoucí účinky:** Ixazomib se podává v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem, proto další nežádoucí účinky naleznete v SmpC těchto léčivých přípravků. Velmi časté: infekce horních cest dýchacích, bronchitida, trombocytopenie, neutropenie, periferní neuropatie, průjem, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, bolest zad, periferní edém. Časté: Herpes zoster. Ostatní nežádoucí účinky - viz úplné znění SmpC. **Zvláštní opatření pro uchování:** Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním:** Ixazomib je cytotoxický. Tobolky vyjměte až těsně před užitím. Tobolky se nesmějí otvírat ani drtit. Je třeba zamezit přímému kontaktu s obsahem tobolky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Vallensbaek Strand, Dánsko. **Registrační číslo:** EU/1/16/1094/001, EU/1/16/1094/002, EU/1/16/1094/003. **Datum poslední revize:** 13. 9. 2022

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

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

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na SÚKL nebo společnost Takeda emailem na ACE.ZE@takeda.com. Podezření na nežádoucí účinky hlase také podle národních legislativních požadavků.

Reference: 1. Souhrn údajů o léčivém přípravku Ninlaro (SPC), datum poslední revize 13.9.2022. www.sukl.cz. 2. <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0219153&tab=prices>, datum přístupu 23.3.2023. 3. [https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[atc_group\]=L01XG](https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[atc_group]=L01XG), datum přístupu 23.3.2023. 4. Moreau P, et al. N. Engl. J. Med. 2016; 374(17):1621-1634. 5. Hajek R, et al. Future Oncol. 2021; 17:2499-2512.

C-APROM/CZ/NINL/0038 | Datum přípravy 03/2023

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Panorama Business Center, Skřetova 490/12, 120 00 Praha 2 | www.takeda.cz



ONCOLOGY

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

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

ÚHRADA od 1. 4. 2023
v NEOADJUVANTNÍ
léčbě HER2+ eBC⁵

PHESGO® 
PERTUZUMAB-TRASTUZUMAB

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

▼ **Zkrácená informace o přípravku** • Phesgo 1200 mg/ 600 mg injekční roztok. Registrační číslo: EU/1/20/1497/001. Phesgo 600 mg/600 mg injekční roztok. Registrační číslo: EU/1/20/1497/002. **Účinná látka:** pertuzumabum a trastuzumabum. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, Německo. **Indikace:** Časný karcinom prsu: Přípravek Phesgo je indikován k použití v kombinaci s chemoterapií: k neoadjuvantní léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním, lokálně pokročilým, inflamatorním nebo časným karcinomem prsu s vysokým rizikem 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 poruchami, které mohou negativně ovlivnit činnost levé srdeční komory, jako jsou nekompenzovaná hypertenze, nedávny infarkt myokardu, těžké srdeční arytmie vyžadující léčbu nebo předchozí kumulativní expozice antracyklinům odpovídající > 360 mg/m² doxorubicinu nebo jeho ekvivalentu; dále nebyl studován u pacientů s poklesem ejekční frakce levé srdeční komory na < 50 % během předchozí adjuvantní léčby trastuzumabem. LVEF má být kontrolována před zahájením léčby přípravkem Phesgo a v pravidelných intervalech během léčby. Při poklesu LVEF má být postupováno dle doporučení v Souhrnu údajů o přípravku. Podání přípravku Phesgo bylo spojeno s reakcemi souvisejícími s injekcí definovanými jako jakákoliv systémová reakce s příznaky, mezi které patří horečka, třesavka, zimnice a bolest hlavy. Při léčbě pertuzumabem v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií byly zjištěny i těžké hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe a fatálních příhod. Je třeba mít k okamžitě dostupnosti 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:** Nejčastější (> 30 %) nežádoucí 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 seps, pokles počtu neutrofilů a pneumonie. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek Phesgo se podává pouze subkutánní injekcí. Místo vpichu je třeba volit střídavě pouze na levém a na pravém stehnu. Doporučená nasycovací dávka je 1 200 mg pertuzumabu/600 mg trastuzumabu aplikovaná po dobu 8 min s následným sledováním po dobu 30 min následovaná udržovací dávkou (každé 3 týdny) 600 mg pertuzumabu/600 mg trastuzumabu aplikovanou po dobu 5 minut a s následným sledováním po dobu 15 minut. Při podávání pacientům léčeným taxanem má být přípravek Phesgo podán před taxanem. Při podávání pacientům léčeným režimem s antracykliny má být přípravek Phesgo podán až po dokončení celého režimu s antracyklinem. **Metastazující karcinom prsu:** Přípravek Phesgo má být podáván v kombinaci s docetaxelem. **Léčba přípravkem Phesgo může pokračovat do progresse nemoci nebo do nepřijatelné toxicity i po ukončení léčby docetaxelem.** **Časný karcinom prsu:** Při neoadjuvantní léčbě má být přípravek Phesgo podáván ve třech až šesti cyklech v kombinaci s chemoterapií; při adjuvantní léčbě má být přípravek Phesgo podáván po dobu celkem jednoho roku (až 18 cyklů) nebo do recidivy onemocnění nebo nepřijatelné toxicity podle toho, co nastane dříve) jako součást kompletního režimu léčby časného karcinomu prsu bez ohledu na termín operace. **Součástí léčby má být standardní chemoterapie obsahující antracykliny a/nebo taxany.** **Léčba přípravkem Phesgo má být zahájena v den 1 prvního cyklu s taxanem a v podávání se má pokračovat i v případě ukončení chemoterapie.** Při převedení z intravenózní aplikace pertuzumabu a trastuzumabu na přípravek Phesgo je třeba postupovat dle doporučení v Souhrnu údajů o přípravku. **Dostupná balení přípravku:** Phesgo 1 200 mg/600 mg – jedna injekční lahvička obsahuje pertuzumabum 1 200 mg a trastuzumabum 600 mg v 15 ml roztoku. Phesgo 600 mg/600 mg injekční roztok – jedna injekční lahvička obsahuje pertuzumabum 600 mg a trastuzumabum 600 mg v 10 ml roztoku. **Podmínky uchovávání:** Přípravek je nutné uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C), chránit před mrazem a světlem. Léčivý přípravek natežený z injekční lahvičky do injekční stříkačky je fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 28 dnů při teplotě od 2 °C do 8 °C v temnu a po dobu 24 hodin při okolní teplotě (maximálně 30 °C) v rozptýleném denním světle. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek Phesgo použit okamžitě, protože neobsahuje žádnou antimikrobiální konzervační látku. **Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě od 2 °C do 8 °C, pokud příprava injekční stříkačky a natežení přípravku do injekční stříkačky neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.** **Datum registrace: 21. 12. 2020 Datum poslední úpravy textu Zkrácené informace o přípravku: 21. 02. 2023 Aktuální verze Souhrnu údajů o přípravku je dostupná na <https://www.sukl.cz>. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek má k 1. 4. 2023 stanovenou úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění u indikací HER2-pozitivního metastazujícího karcinomu prsu a neoadjuvantní a adjuvantní léčby HER2-pozitivního časného karcinomu prsu. Další informace naleznete na www.sukl.cz. Varování pro těhotné a potenciálně těhotné ženy: Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Phesgo a 7 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Používání přípravku Phesgo se nedoporučuje během těhotenství, pokud možný přínos pro matku nepřevyšuje možné riziko pro plod. Pacientky, které otehotní, je třeba poučit o možnosti poškození plodu. V případě léčby těhotné pacientky přípravkem Phesgo nebo otehotněné 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 otehotněla, je nutné bezprostředně ohlásit expozici na Roche linku +420 602 298 181. Budou požadovány další informace a 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 náležité informace zdravotnickým orgánům, poskytovatelům zdravotnické péče a pacientům. **Další informace o přípravku** získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Phesgo nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.**

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

Reference: 1. SPC Phesgo v aktuálním znění na www.sukl.cz. 2. SPC Perjeta v aktuálním znění na www.sukl.cz. 3. SPC Herceptin v aktuálním znění na www.sukl.cz. 4. Tan AR et al. The Lancet Oncology, 2021, 22(1): p. 85-97. 5. Rozhodnutí ze dne 21.2.2023 dostupné v plném znění na www.sukl.cz.

eBC (early breast cancer) – časný karcinom prsu

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

186Z-00002981

