

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Volná cirkulující DNA a její potenciál v diagnostice a léčbě maligních lymfomů

Jak nám mohou pacienti pomoci být ještě lepšími lékaři – edukační leták „Než půjdu k lékaři“

Ewing's sarcoma of the urinary bladder – the urologic and pathologic differential diagnosis and current therapeutic options





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 pemtredem 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 (na)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 podstoupí nebo podstoupili chemoterapii obsahující platinu; 12. u dospělých v kombinaci s axitinibem v první linii u pokročilého renálního karcinomu (RCC); 13. v kombinaci s lenvatinibem v první linii u pokročilého RCC u dospělých; 14. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s RCC se zvýšeným rizikem recidivy nebo nefrektomií, nebo po nefrektomií 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 platiny a fluoropyrimidinu v první linii k léčbě pacientů s lokálně pokročilým neresekovatelným nebo metastazujícím karcinomem jícnu nebo HER-2 negativním adenokarcinomem gastroezofageální jícnu 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 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. Pacienti 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 specificky kováno). Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienti s počátečními známkami 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 vyskytl 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 substituční. 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 nutné zvážit benefity/risk. U pacientů s cHL, podstupujících alogenní transplantaci kostní dřeně, byly pozorovány případy GVHD a VOD. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Pembrolizumab se odstraňuje z oběhu katabolizací, žádné metabolické lékové interakce se nepředpokládají. Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu.

Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté ($\geq 1/10$): infekce močových cest, anémie, neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, hypotyreóza, snížení chuti k jídlu, hypokalémie, insomnie, bolest hlavy, závrat, periferní neuropatie, dysgeuzie, hypertenze, dyspnoe, kašel, dysfonie, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, pruritus, alopecie, muskuloskeletální bolest, myozitiida, artralgie, bolest v končetině, únava, astenie, edém, pyrexie, zvýšení ALT, AST, lipázy a kreatininu v krvi; Časté ($\geq 1/100$ až $\leq 1/10$): pneumonie, lymfopenie, febrilní neutropenie, reakce spojená s infúzí, hypotyreóza, 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, myozitiida, artritida, nefritida, akutní poškození ledvin, onemocnění podobné chřipce, zimnice, hyperkalcemie, zvýšení ALP, bilibrubinu 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 dávků 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 naředí, použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, chemická a fyzikální stabilita přípravku po otevření před použitím byla prokázána na dobu 96 hodin při 2 až 8 °C. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 až 8 °C). **Balení:** Jedna injekční lahvička 10ml se 4 ml koncentrátu obsahuje 100 mg pembrolizumabu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. Kontaktní e-mail: dpsc_czechslovak@merck.com. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/002. **Datum poslední revize textu:** 16. 3. 2023. RCN 000024895-CZ; 000024622-CZ. Způsob výdeje: Vázán na lékařský předpis. Způsob úhrady: Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (indikace 1,2,3,4,5,8,10,15-pouze MSI-H/dMMR metastazující CRC v 1. linii, 17, 18, 19,20) více na www.sukl.cz.

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

Reference: 1. SPC LP Keytruda na www.sukl.cz, datum revize textu 16. 3. 2023.



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: dpsc_czechslovak@merck.com, www.MSD.cz
CZ-0BR-00019 (2.0), květen 2023

Obsah | Contents

EDITORIAL

Pět P tuzemské onkologie – pochvala, podpora, polemika, pochybnosti, poklesky	266
--	------------

PŘEHLEDY | REVIEWS

Novinky v piatej edícii klasifikácie nádorov semenníkov podľa Svetovej zdravotníckej organizácie	268
---	------------

News in the fifth edition of World Health Organization classification of testicular tumors
Horák S., Čierna Z.

Volná cirkulující DNA a její potenciál v diagnostice a léčbě maligních lymfomů	273
---	------------

Circulating free DNA and its potential in the diagnostics and therapy of malignant lymphoma
Hricko S., Navrkalová V., Janíková A.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

Study of <i>KDM1A</i> and <i>VEGF</i> changes as the responsible genes in the angiogenesis of breast cancer	281
--	------------

Studie změn *KDM1A* a *VEGF* jakožto genů zodpovědných za angiogenezi karcinom prsu
Hashemi N., Kavousi M., Jamshidian F.

Neurobiológia mnohopočetného myelómu a jej terapeutické využitie – výsledky pilotnej štúdie s kontrolným ramenom	287
---	------------

Neurobiology of multiple myeloma and its therapeutical use – results of the pilot study with a control arm
Kotouček P., Enright R., Gregor Sorgerová S., Hunáková L., Chlebcová V., Cholužová D., Jakubíková J., Mravec B., Naništová E., Paneková L., Sedlák J.

Enzalutamid a abirateron v léčbě pacientů s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty po podání chemoterapie	300
--	------------

Enzalutamide and abiraterone in the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated previously with chemotherapy
Al-Samsam S., Bartoš J., Šámal V., Dvořák J., Kolářová H., Richter I.

Jak nám mohou pacienti pomoci být ještě lepšími lékaři – edukační leták „Než půjdu k lékaři“	307
---	------------

How patients can help us be even better doctors – educational leaflet “Before I go to the doctor”
Světlák M., Šnajdrová V., Fialová K.

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

Ewing's sarcoma of the urinary bladder – the urologic and pathologic differential diagnosis and current therapeutic options 314

Ewingův sarkom močového měchýře – urologická a patologická diferenciatní diagnostika a současné terapeutické možnosti

Král M., Kurfürstová D., Hartmann I., Študentová H., Škarda J.

Léčba Castlemanovy choroby siltuximabem – popis případu a přehled literatury 320

Therapy of Castleman's disease with siltuximab – case report and review of literature

Adam Z., Zeman D., Chodacki A., Pour L., Horváth T., Benda P., Adamová Z., Krejčí M., Tomáška M., Boichuk I., Král Z.

AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU | REPORTS FROM THE LITERATURE 330

RŮZNÉ | VARIOUS

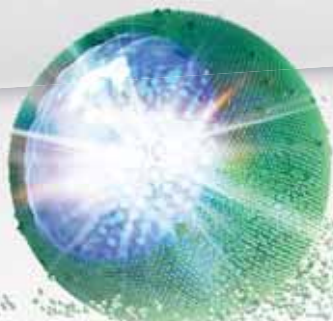
Nová učebnice ukazuje, jak může obecný paliativní přístup významně zlepšit nemocniční péči o pacienty se závažnými diagnózami i jejich blízké 334

Tichotová Fryčová L.

STANDARD 2. LINIE LÉČBY METASTATICKÉHO KARCINOMU PANKREATU¹



onivyde[®]
pegylated liposomal irinotecan



UNIKÁTNÍ PEG-LIPOZOMÁLNÍ FORMA - SILNĚJŠÍ INHIBICE NÁDOROVÉHO RŮSTU²⁻⁵

DOPORUČENO VŠEMI STĚŽEJNÍMI GUIDELINES⁶⁻¹³

Účinná léčba metastazujícího adenokarcinomu pankreatu
v kombinaci s 5-FU/LV u dospělých pacientů, u kterých došlo
k progresi po léčbě založené na gemcitabinu¹

LITERATURA: 1. ONIVYDE pegylated liposomal SPC. Poslední revize textu 08/2022. 2. Lamb YN, Scott LJ. Drugs. 2017;77:785-792. 3. Drummond DC et al. Cancer Res 2006;66:3271-3277. 4. Kalra AV et al. Cancer Res. 2014;74:7003-7013. 5. Carnevale J, Ko AH. Future Oncol. 2016;12:453-464. 6. eUpdate-Cancer of the Pancreas Treatment Recommendations. Published: 15 March 2019. ESMO Guidelines Committee. Available at: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/gastrointestinal-cancers/pancreatic-cancer/eupdate-cancer-of-the-pancreas-treatment-recommendations>. Last accessed: December 2022. 7. Ducreux M et al. Ann Oncol. 2015;25(suppl5):v56-v68. 8. Tempero MA et al. J Natl Compr Canc Netw. 2021;19(4):439-457. 9. Sohal D et al. J Clin Oncol. 2020;38:3217-3230. 10. Okusaka T et al. Pancreas. 2020;49:326-335. 11. Cui J et al. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO). J Natl Cancer Cent. 10.1016/j.jncc.2022.08.006. 12. National Health Commission of the People's Republic of China. Chin J Cancer Res. 2022;34(3):238-255. 13. Modrá kniha – 29. aktualizované vydání.

Zkrácená informace o přípravku ONIVYDE pegylated liposomal[®]: SLOŽENÍ: ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrát pro infuzní disperzi: Jedna 10ml injekční lahvička koncentrátu obsahuje irinotecanum 43 mg (jako irinotecanum sucrosylatum v pegylované lipozomální formě). **INDIKACE:** Léčba metastazujícího adenokarcinomu pankreatu, v kombinaci s fluorouracilem (5-FU) a leukovorinem (LV), u dospělých pacientů, u nichž došlo k progresi po terapii založené na gemcitabinu. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal smí pacientům předepisovat a podávat pouze lékaři a zdravotníci pracovníci se zkušenostmi s protinádorovými terapiemi. Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal není ekvivalentem nelipozomálních forem irinotekanu a nesmí být s nimi zaměňován. Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal, leukovorin a fluorouracil se mají podávat postupně. Doporučená dávka a režim přípravku ONIVYDE pegylated liposomal je 70 mg/m² intravenózně po dobu 90 minut, následně LV 400 mg/m² intravenózně po dobu 30 minut a poté 5FU 2400 mg/m² intravenózně po dobu 46 hodin, s podáváním každé 2 týdny. Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal se nemá podávat jako monoterapie. Sníženou počáteční dávku přípravku ONIVYDE pegylated liposomal 50 mg/m² je třeba zvážit u pacientů, u nichž je známo, že jsou homozygoty alely UGT1A1*28. U následných cyklech je třeba zvážit zvýšení dávky přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 70 mg/m², pokud je tolerována. **PREMEDIKACE:** Doporučuje se standardními dávkami dexmethasonu (nebo ekvivalentním kortikosteroidem) společně s antagonistou 5-HT3 (nebo jiným antiemetikem) alespoň 30 minut před infuzí přípravku ONIVYDE pegylated liposomal. Úpravy dávek se doporučují ke zvládnutí toxicity 3. a 4. stupně související s přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal. **Porucha funkce jater:** Přípravek se nemá používat u pacientů s hodnotami bilirubinu > 2,0 mg/dl nebo AST a ALT > 2,5násobek horní meze normálu (ULN) nebo > 5násobek ULN, pokud jsou v játrech přítomny metastázy. **Porucha funkce ledvin:** U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. Přípravek se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min). **KONTRAINDIKACE:** Anamnéza závažné hypersenzitivity na irinotecan nebo na teroukoly pomocnou látku. Kojení. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** **Obecná:** Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal není ekvivalentem jiných nelipozomálních forem irinotekanu a nesmí být s nimi zaměňován. **Myelosuprese/neutropenie:** Doporučuje se sledovat kompletní krevní obraz. Febrilní neutropenii je třeba okamžitě léčit širokospektrými intravenózními antibiotiky v nemocnici. Léčbu přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal je třeba pozastavit, pokud se vyskytne febrilní neutropenie nebo klesne absolutní počet neutrofilů pod 1500/mm³. Pacienti se závažným selháním kostní dřeně nemají být léčeni přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal. Předchozí ozářování oblasti břišní v anamnéze zvyšuje riziko závažné neutropenie a febrilní neutropenie po léčbě přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal. U pacientů s ozářování oblasti břišní v anamnéze se doporučuje pečlivě sledování krevního obrazu a je třeba zvážit použití myeloidních růstových faktorů. U pacientů, kterým je přípravek ONIVYDE pegylated liposomal podáván souběžně s ozářováním, je třeba postupovat s opatrností. U pacientů s nedostatečnou glukuronidací bilirubinu může při léčbě přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal existovat zvýšené riziko myelosuprese. U asijských pacientů existuje zvýšené riziko závažné a febrilní neutropenie po léčbě přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal. U osob, které jsou 7/7 homozygoty alely *28 genu UGT1A1*28, existuje zvýšené riziko neutropenie. **Imunosupresivní účinky a vakcíny:** Je nutné vyvarovat se vakcinaci živými vakcínami. Mrtvé či inaktivované vakcíny se mohou podávat; odpověď na ně však může být snižena. **Interakce se silnými induktory CYP3A4, silnými inhibitory CYP3A4 nebo silnými inhibitory UGT1A1:** lze podávat se silnými induktory enzymu CYP3A4 pouze pokud neexistují žádné terapeutické alternativy. Je třeba zvážit substituční terapii neindukující enzymy, a to nejméně 2 týdny před zahájením léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal. se nesmí podávat se silnými inhibitory enzymu CYP3A4. Podávání je třeba ukončit nejméně 1 týden před zahájením léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal. Lze podávat se silnými inhibitory UGT1A1 pouze pokud neexistují žádné terapeutické alternativy. **Průjem:** Průjem se může objevit časně (nástup během ≤ 24 hodin po zahájení léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal) nebo opožděně (> 24 hodin). U pacientů, u kterých dojde k časnému nástupu průjmu, je třeba zvážit terapeuticky a profylakticky podávání atropin, pokud není kontraindikován. Podávání loperamidů je třeba zahájit při prvním výskytu řídké stolice nebo průjmu nebo ihned po nástupu častějšího vyprazdňování střev než obvykle. Loperamid je třeba podávat do doby, než bude pacient alespoň 12 hodin bez průjmu. Jestliže průjem přetrvává, i když pacient užívá loperamid déle než 24 hodin, je třeba zvážit podpůrnou léčbu perorálními antibiotiky. Loperamid se nesmí podávat déle než 48 po sobě následujících hodin z důvodu rizika paralytického ileu. Jestliže průjem přetrvává déle než 48 hodin, ukončete podávání loperamidů, monitorujte a doplňte tekutiny s obsahem elektrolytů a pokračujte v antibiotické podpůrné léčbě. Léčbu přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal je třeba odložit do doby, než průjem dosáhne ≤ 1. stupně (0-2 stolice/den více než v době před léčbou). Nesmí se podávat pacientům se střevní obstrukcí a chronickým zátlivým onemocněním střev, dokud neodezní. **Cholinerní reakce:** Průjem s časným nástupem mohou provázet cholinerní příznaky, jako jsou rinorea, zvýšená salivace, zrudnutí, diaréza, bradykardie, mizná a hyperperistaltika. V případě cholinerních příznaků je třeba podat atropin. **Akutní reakce na infuzi a související reakce:** V případě závažných hypersenzitivních reakcí, včetně akutní reakce na infuzi, anafylaktické/anafylaktoidní reakce a angioedému **, je třeba léčbu přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal ukončit. **Předchozí Whippleova operace:** Je třeba sledovat známky infekce. **Cévní onemocnění:** ONIVYDE pegylated liposomal je spojován s tromboembolickými příhodami, jako je plicní embolie, žilní tromboza a arteriální tromboembolismus. Pro odhalení pacientů s vícečetnými rizikovými faktory kromě základního novotvaru má být odebrána důkladná anamnéza. Pacienti mají být informováni o známkách a symptomech tromboembolie a mají okamžitě kontaktovat lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u nich takové známky nebo symptomy objeví. **Plicní toxicita:** U pacientů léčených nelipozomálním irinotekanem se vyskytly příhody podobné intersticiálnímu plicnímu onemocnění (ILD). Mezi rizikové faktory patří preexistující plicní onemocnění, podávání pneumotoxických léčivých přípravků, kolonie stimulujících faktorů nebo předchozí radiační terapie. U těchto pacientů je třeba pečlivě sledovat respirační příznaky před léčbou přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal i během ní. Objeví-li se nová nebo progresivní dyspnoe, kašel a horečka, je třeba léčbu přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal okamžitě přerušit až do vyhodnocení diagnózy. U pacientů s potvrzenou diagnózou ILD je třeba léčbu přípravkem ukončit. **Porucha funkce jater:** Pacienti s hyperbilirubinemií měli vyšší koncentrace celkové SN3B, a proto je u nich zvýšené riziko neutropenie. U pacientů s celkovým bilirubinem 1,0-2,0 mg/dl je třeba pravidelně sledovat krevní obraz. U pacientů s poruchou funkce jater (bilirubin > 2násobek horní hranice normálního rozmezí (upper limit of normal, ULN); transaminázy > 5násobek ULN) je třeba postupovat opatrně. Pokud se přípravek ONIVYDE pegylated liposomal podává v kombinaci s jinými hepatotoxickými léčivými přípravky, je zapotřebí opatrnosti. **Porucha funkce ledvin:** Použití přípravku ONIVYDE pegylated liposomal u pacientů s významnou poruchou funkce ledvin nebylo stanoveno. **Pacienti s podvážou:** u pacientů s body mass indexem < 18,5 kg/m² je třeba postupovat opatrně. **Pomocné látky:** obsahuje 33,1 mg sodíku v lahvičce, což odpovídá 1,65 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku (například podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku). **INTERAKCE:** Souběžné podávání s induktory CYP3A4 (antikonvulzy (fenytoin, fenobarbital nebo karbamazepin), rifampin, rifabutin a třezalka tečkovaná) může snížit a souběžné podávání s inhibitory CYP3A4 (např. grapefruitovou šťávou, klaritromycinem, indinavirem, regorafenibem, ritonavirem, itraconazolem, lopinavirem, nefazodonem, nelifi navirem, ritonavirem, sachinavirem, telaprevirem, vorikonazolem) a inhibitory UGT1A1 (např. atazanavirem, gemfi brozilem, indinavirem, regorafenibem) může zvýšit systémovou expozici přípravku ONIVYDE pegylated liposomal. Současné podávání s cytostatickými látkami (včetně fl ucytosinu) může zhoršit nežádoucí účinky přípravku ONIVYDE pegylated liposomal **. **FERTILITA:** Před zahájením podávání přípravku ONIVYDE pegylated liposomal zvažte možnost poučít pacienty o zachování vajíčkových buněk **. **TĚHOTENSTVÍ:** Nedoporučuje se. **KOJENÍ:** kontraindikováno. **ANTIKONCEPCE:** Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 7 měsíců po ukončení léčby u žen a 4 měsíců u mužů. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Dbát zvýšené pozornosti. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** **Velmi časté:** neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, hypokalémie, hypomagnezémie, dehydratace, snížená chuť k jídlu, závrť, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, stomatitida, alopecie, pyrexie, periferní otok, zánět sliznice, únava, astenie, snížení hmotnosti. **Časté:** septický šok, seps, pneumonie, febrilní neutropenie, gastroenteritida, orální kandidóza, lymfopenie, hypoglykémie, hyponatremie, hypofosfátemie, insomnie, cholinerní syndrom, dysgezie, hypotenze plicní embolie, embolizace, hluboká žilní tromboza, dyspnoe, dysfonie, kolitida, pruritus **, hemoroidy, hypalbuminémie, akutní renální selhání, reakce spojená s infuzí, edém, zvýšený bilirubin, zvýšená ALT, zvýšená AST, zvýšení INR. **Méně časté:** bilární seps, hypersenzitivita, tromboza, hypoxie, ezofagitida, proktitida, kopřivka **, vyrážka **, makulopapulární vyrážka, diskolorace nehtu. **Není známo **: anafylaktická/anafylaktoidní reakce, angioedém, erytém. PŘEDÁVKOVÁNÍ - VLASTNOSTI:** Irinotekan (inhibitor topoisomerasy I) zapouzdřený v lipidové dvovrstvé vezikule nebo lipozomu. Irinotekan je derivátem kamptothecinu. Kamptothecin působí jako specifický cke inhibitory enzymu DNA topoisomerasy I. Irinotekan a jeho aktivní metabolit SN-3B vytvářejí reverzibilní vazbu s komplexem topoisomerasy I-DNA a indukují jednořetězové léze DNA, které blokují replikační vidlici DNA a odpovídají za cytotoxicitu. Irinotekan se metabolizuje prostřednictvím karboxylesterázy na SN-3B. SN-3B je z hlediska inhibice topoisomerasy I purifi kovaně z nádorových buněčných linií člověka a hodlavců přibližně 1000krát silnější než irinotekan. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte v chladničce (2-8 °C). Chraňte před mrazem a světlem. **BALENÍ:** 1 injekční lahvička obsahující 10 ml koncentrátu. **Datum poslední revize textu:** 08/2022. **Registrační číslo:** EU/1/16/1130/001. **Držitel registračního rozhodnutí:** Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex Francie. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění viz **Seznam cen a úhrad léčivých přípravků:** <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-levic-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. Přípravek je k dispozici v lékárnách. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111.

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

** Všímejte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku ONIVYDE pegylated liposomal

SERVIER
moved by you

Pět P tuzemské onkologie – pochvala, podpora, polemika, pochybnosti, poklesky

Tento veskrze pozitivní text je inspirován rozhovorem s panem ministrem zdravotnictví prof. Vlastimilem Válkem, který vyšel během slavných májových dnů 9. května 2023 v Medical Tribune. Rozhovor je povzbudivě nazván *Česká onkologie je skvělá – a je tisíc způsobů, jak ji zlepšit*. Plachému člověku, který se v minulosti k lecčemu z pojednávaného přímo nachomejtl, to nedá nekomentovat. Tím spíše, že z našich pětadvaceti ministrů zdravotnictví v posledních čtyřech dekádách patří ministr Válek k nemnohým orientovaným i v onkologické praxi. Požadavkem doby je držet jednotnou názorovou linii. Udržím ji s poznámkou, že vědecká, tzv. evidence-based medicína je především diskuze o faktech, která zainteresované baví. Zainteresovanými stran rakoviny mohou být mnozí. Nejen lékaři a zdravotníci, že je nemoci živí, nejen činitelé, že dbají na blaho lidu, ale všichni občané, že je nádory ohrožují na zdraví i životě – statisticky během života je to každý třetí.

Pochvala nechť je zdůrazněna hned v úvodu. S onkologií v tuzemsku by to za poslední dvě dekády mohlo být daleko, daleko horší. V letech 2005–2007 se podařilo navrhnout i zavést síť 15–17 komplexních onkologických center (KOC) pro solidní nádory dospělých, 6–7 hematologických center a 2 centra dětské onkologie. Léčí se v nich 60–70 % z oněch asi 80 000 každoročně nových onkologicky nemocných dospělých s pevnými nádory, skoro 90 % z 6 000 „tekutých“ malignit krvetvorné a lymfatické tkáně a prakticky 100 % dětí z oně pětistovky nádorů dětského věku. Patří za to pochvala nejen centrům a činitelům, ale i všem chápaným a osvědčeným lékařům, zdravotním pojišťovněm i jejich pojištěncům, že záměr vnímají a berou vážně. Ať již prací, podporou, platbami, distribucí, nebo docházkou. Jako ve všem byly původním impulzem pro stahování onkologické léčby ze 150 nemocnic do oněch asi dvou desítek onkologických center

důvody ekonomické. Tedy reálná nutnost vybavovat zařízení novými, stále nákladnějšími protinádorovými léky (později nazývanými „centrové“) a hlavně také moderní ozařovací, případně diagnostickou technikou. Tedy soustředění onkologie do omezeného počtu větších nemocnic vybavených také vším ostatním, co do kontextu moderní onkopéče patří, bylo logickým řešením. Pochvala patří kromě toho i romantikům, kteří to kromě ekonomického *ratia* vnímali (a stále vnímají) také jako krok k lepší kvalitě péče. Onkologie trvale dlí mezi čtyřmi pilíři svého altánku. Diagnostickým, operačním, radiačním a medikamentózním, které podírají střechu organizace a dostupnosti péče, včetně prevence, která léčí rovněž. Pan ministr to ví, tož rád všechny pochválil, a nelenil hovořit o dalším vylepšování.

Podpora se vždycky dělí na verbální, nebo faktickou. Ve verbální podpoře boje s rakovinou se doslova brodíme od eurostrategií eurostruktur až po lokální média a aktivisty. Faktickou podporu nutno odpracovat mentálně i fyzicky, kvalifikovaně a v praxi. Podpora verbální se trvale daří. Faktická podpora různě a bývá až příliš nahlížena jen optikou financování. Také finance se ovšem dělí na dva druhy – na cíleně užitě a něco měnící, a pak ty užitě na rozprach, inkoust a jiné tekutiny. Kategorizovat formu podpory a cíle je nutné už na samém počátku. Podporovat lze vědecký impakt faktor, ale nutno vědomě podpořit zejména impakt vektor. Tedy navozování měřitelných změn úsilím v daném místě, regionu, malé vlasti nebo širé eurovlasti. Posun z bodu A do bodu B za čas Č s náklady X v oblasti Y. Dosazení hodnot do tohoto vzorce bývá často neprovedeno, nevypočítáno nebo nevypočitatelné.

Mezi inovací a prošustrováním bývá na počátku tenká hranice – makropohledy neviditelná.

Polemika se hodí, ale jako přiměřená v čase i šíři. Má hledat lepší varianty, ale

nemá rozvolňovat cíle. Nacházet, nikoli tápat. Leccos je jasné hned na počátku. Nemáme už asi polemizovat o potřebě časnější diagnostiky nádorů, jen jak toho dosáhnout efektivně v daných místních podmínkách a bez dalšího pokrývání pokrytctvím fasciklů projektů. Do polemiky je dobré více zvát také konzumenty prevence, aby popovídali, jak, v jakém rozsahu a čase se výsledků prevence dobrali, a jak jsou tedy motivováni pro další léta. Centrální referent realitu neuchopí. Nejlépe se přemítá nad čísly tuzemskými, jsou-li ovšem k dispozici. Vše prý stále vědí v Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS). V době postcovidové tomu věří už jen romantik a optimista ve mně, ne tak skeptik. Polemika nad hitparádami komparací se světovými přehledy pochybně validovaných údajů ze světa je nepřínosná. Jsme-li před Peru, za Mongolskem nebo širými Spojenými státy, může být zejména u zanedbaných nálezů našincům lhostejné. Odborná hodnocení našich výsledků s průběžnými korekcemi opatření v naší praxi ctěme více než skvělé polemiky před kamerami.

Pochybnosti je třeba mít trvale a o čemkoli. Je to náhled sice radikální, disentaní, méně preferovaný, ale myslím, že konstruktivní a nesoucí i ochranné prvky, abychom sahalí po dosažitelném optimu a netápali v nadšeném pokrytctví maxima. Pochybnosti tříbí vnímání dosaženého a dávají světu šanci být lepším. Úspěšně pochybuji, že naše, byť jistě oprávněná, chvála tří fungujících screeningových programů, mamárního, cervikálního a kolorektálního, řeší také časný záchyt nádorových diagnóz nescreenovaných. Těch je klasifikačně podle MKN 97, leč v praxi asi 15–18 s každoročním výskytem v tisících případů. I nescreenované nádory zabíjejí. Pochybnost je tedy cílenou otázkou na možná další opatření, nikoli kritikou již dosaženého a fungujícího. Doceňujeme již reálný stav a dopad komplex-

ních onkologických prohlídek jako zásadní krok pro časnější záchyt ostatních častých nádorů? Pochybují, že už to odpovědní činitelé mentálně uchopili. Lze mít také pochybnosti, zda je nutné sekundární onkoprevenci dále organizovat či politického aktivismu. Záchrana společnosti, nebo jednotlivce? Dával bych přednost organizačnímu dotažení komplexních onkologických prohlídek pro jednotlivce už nyní, protože zbytně umřít se dá už dnes na rakovinu lečtého levně a reálně preventivně vyšetřitelného. Nazvěme to zněle třeba onkopreventivním projektem holistickým (z řeckého *holos* – celek, nikoli z anglického hole – díra). Ostatně preventivní technické prohlídky starších automobilů ve dvouletých intervalech už ze zákona v praxi rutinně „autoholisticky“ provádíme. Asi proto, že v autech je fakt hodnota i riziko. Pochybovat lze také, že KOC chybí pouze v nejmenším, personálně na západ drénovaném Karlovarském kraji. Chybí totiž také v největším kraji Středočeském. Ten prý multipotentně saturuje Praha. Pochybují však, že systémem jiným než zvykle náhodným čili „chyť, jak můžeš“. Pochybujme také, zda činitelé nějak srovnávají organizaci a výsledky péče v regionech. Kdysi jsem si sám pro sebe tak učinil. Asi neoprávněně. Obecně možno

pochybovat o bezpečném kormidlování lodi přes oceán od úředních stolů daleko od vody. Pochybujeme-li, tedy zajímáme se a není nám to lhostejné. Je to snad špatně? Je správnější nepochybovat o čemkoli předkládaném nebo jen předpokládaném? *Dum dubito spero* – dokud pochybuji, doufám, což rozvíjí ono klasické *spero dum spiro* – doufám, dokud dýchám. Tož snad se panem ministrem zmíněných „tisíc způsobů ke zlepšení onkologie“ bude mínit vážně.

Poklesky jsou jen jiným označením pro historicky známé „poučení z krizového vývoje po straně a ve společnosti“ (samozřejmě míněno nikoli ve Straně, ale po straně, kde se děje mnohé, a také jen v přepestré společnosti onkologické, nikoli celé). Poklesky stačí ukázat a prokázat, z praxe vykázat a napravit. Ve skrovných čtyřech úkolech daných už na počátku do vínku KOC kromě jejich vlastní klinické práce stálo: 1) organizovat síť onkologické péče ve svém regionu; 2) rozvíjet onkologickou prevenci; 3) dbát na sběr a validitu onkologických dat; 4) provádět sebeevaluace výsledků onkologické péče. Nikoli tedy jen citovat výsledky a data skvělých zahraničních pracovišť. Nikoli jen docházet na občasná ministerské schůzky o prevenci ku Vltavě. *Hic Rhodus, hic salta* – to asi měli více připomínat občané svým KOC přímo v regionech. Onkodata patří do centrální a inovační správy ÚZIS, ale

nikoli v tak inovované podobě, aby informace z nich se e-pokroem e-medicíny redukovaly na nynější historické minimum nebo už zcela vytratily. Hodnocení kvality a sebeevaluaci výsledků v čase lze totiž pojmout jen formálně a rétoricky, nebo fakticky v analýzách vlastních dat, jsou-li. Centrální aparát lokální kvalitu nezavede ani nezachrání. Zkrátka z oněch čtyř úkolů, snad kromě různě efektivních snah o organizaci sítě onkologicky profilovaných služeb v regionech, je možno hodnotit zatím stav plnění zbylých tří úkolů spíše jako poklesky. Při nezkrtném optimismu je to možno vnímat i pozitivně – jako příležitost léta čekající na hbitou nápravu. Jinak se v kultivaci systému nepohneme, a to ani při přemíře prostředků a technologií. Eurojazykem to lze nazvat projektem napřimování zarůstajících a uzlených procesních trajektorií. Je jisté, že dobrá organizace rakovinu léčí rovněž a poměrně levně.

V závěru autor doufá, že se mu podařilo být dostatečně nekonkrétním a jen minimálně nekorektním, aby motivoval, zapochleboval a ničemu hezkému neublížil. Každopádně lze redakci Medical Tribune poděkovat, že pan ministr Vlastimil Válek byl ve věci onkologie vyzpovídan a mnohé veřejnosti nastínil. Bylo tak možno z plachého nadšení jen přistínit.

prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Novinky v piatej edícii klasifikácie nádorov semenníkov podľa Svetovej zdravotníckej organizácie

News in the fifth edition of World Health Organization classification of testicular tumors

Horák S.¹, Čierna Z.^{1,2}

¹ Ústav patologickej anatómie, LF UK v Bratislave a UN Bratislava, Slovenská republika

² Ústav patológie, FZaSP TU a FN Trnava, Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Piata edícia klasifikácie nádorov močových a mužských pohlavných orgánov Svetovej zdravotníckej organizácie priniesla aj zmeny týkajúce sa nádorov semenníkov. V porovnaní s preveratmi v kategorizácii predchádzajúcich publikácií, zmeny v piatej edícii sú minimálne a týkajú sa najmä terminológie, kategorizácie niektorých vzácnych nádorov a diagnostických kritérií. **Ciel:** Oboznámenie sa s aktuálnymi pojmami a deleniami nádorov, ktoré je nevyhnutné pre správnu klinickú prax.

Kľúčové slová

WHO klasifikácia nádorov – nádory semenníka – nádory zo zárodočných buniek

Summary

Background: The fifth edition of World Health Organization classification of urinary and male genital tumours also brought news regarding testicular tumours. In contrast to the previous editions' radical alterations, the adjustments in the fifth edition are subtle and mostly impact the terminology, categorization of some of the rare tumours and diagnostic criteria. **Purpose:** Acquainting with current terms and tumor classification, which is necessary for good clinical practice.

Key words

WHO classification of tumours – testicular tumours – germ cell tumours

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. MUDr. Zuzana Čierna, PhD
Ústav patológie
FZaSP TU a FN Trnava
Andreja Žarnova 11
917 75 Trnava
Slovenská republika
e-mail: ciernaz@gmail.com

Obdržané/Submitted: 10. 1. 2023

Prijaté/Accepted: 7. 2. 2023

doi: 10.48095/ccko2023268

Úvod

Nádory semenníkov patria medzi zriedkavé malignity, tvoria len asi 1 % zo všetkých malígnych nádorov u mužov, no v mnohých krajinách, vrátane Slovenskej a Českej republiky, predstavujú najčastejšie diagnostikované zhubné ochorenie u mužov vo veku 15–44 rokov. Incidencia tohto ochorenia v posledných desaťročiach vzrastá, celosvetovo je 1,8/100 000 [1]. Podľa údajov GLOBOCAN tvorili nádory semenníkov v roku 2020 na Slovensku 24,6 % zo všetkých novo vzniknutých malignt u mužov v uvedenej vekovej skupine a 26,6 % v Českej republike [2]. Až 98 % testikulárnych nádorov vychádza zo zárodočných buniek (germinatívne nádory (testicular germ cell tumors – TGCTs)), malú skupinu tvoria nádory zo špecifického mezodermy gonád (sex cord stromálne tumory) a iné zriedkavé nádory.

vekej skupine a 26,6 % v Českej republike [2]. Až 98 % testikulárnych nádorov vychádza zo zárodočných buniek (germinatívne nádory (testicular germ cell tumors – TGCTs)), malú skupinu tvoria nádory zo špecifického mezodermy gonád (sex cord stromálne tumory) a iné zriedkavé nádory.

Tab. 1. Klasifikácia nádorov testis podľa Svetovej zdravotníckej organizácie z roku 2022 [1].

Klasifikácia nádorov testis	ICD-O kód	Klasifikácia nádorov testis	ICD-O kód
Germinatívne nádory vychádzajúce z germinatívnej neoplázie <i>in situ</i>		Germinatívne nádory nesúvisiace s germinatívnou neopláziou <i>in situ</i>	
Neinvazívna germinatívna neoplázia		spermatocytový nádor	
germinatívna neoplázia <i>in situ</i>	9064/2	spermatocytový nádor so sarkómovou diferenciáciou	9063/3
špecifické formy intratubulárnej germinatívnej neoplázie		teratóm, prepubertálny typ	9084/0
intratubulárny seminóm	9061/2	dermoidná cysta	9084/0
intratubulárny embryonálny karcinóm	9070/2	epidermoidná cysta	9084/0
intratubulárny trofoblast	9061/2	nádor zo žltkového vaku (yolk sac tumor), prepubertálny typ	9071/3
intratubulárny nádor zo žltkového vaku (yolk sac tumor)	9071/2	dobře diferencovaný neuroendokrinný nádor (monodermálny teratóm)	8240/3
intratubulárny teratóm	9080/2	zmiešaný teratóm a nádor zo žltkového vaku (yolk sac tumor), prepubertálny typ	9085/3
gonadoblastóm	9073/1		
Nádory germinómovej rodiny		Sex cord stromálne nádory semenníkov	
seminóm	9061/3	Nádory z Leydigových buniek	
seminóm so syncytiotrofoblastovými bunkami	9061/3	nádor z Leydigových buniek	8650/1
Neseminómové germinatívne nádory		malígny nádor z Leydigových buniek	8650/3
embryonálny karcinóm	9070/3	Nádory zo Sertoliho buniek	
nádor zo žltkového vaku (yolk sac tumor), postpubertálny typ	9071/3	nádor zo Sertoliho buniek	8640/1
choriokarcinóm	9100/3	malígny nádor zo Sertoliho buniek	8640/3
trofoblastový nádor placentového lôžka semenníka	9104/3	veľkobunkový kalcifikujúci nádor zo Sertoliho buniek	8642/1
epiteloidný trofoblastový nádor	9105/3	Granulózobunkové nádory	
cystický trofoblastový nádor		adultný granulózobunkový nádor	8620/1
teratóm, postpubertálny typ	9080/3	juvenilný granulózobunkový nádor	8622/0
teratóm so somatickým typom malignity	9084/3	Nádory z rodiny fibrómu tekómu	
Zmiešané germinatívne nádory semenníka		tekóm	8600/0
zmiešané germinatívne nádory	9085/3	fibróm	8810/0
polyembryóm	9085/3	Zmiešané a iné sex cord stromálne nádory	
difúzny embryóm	9085/3	zmiešaný sex cord stromálny nádor	8592/1
Germinatívne nádory neznámeho typu		stromálny nádor z prstencových buniek	8590/0
regredované germinatívne nádory	9080/1	myoidný gonadálny stromálny nádor	8590/0
		sex cord stromálny nádor, NOS	8590/1

NOS – not otherwise specified

Vývoj klasifikácií nádorov semenníkov podľa Svetovej zdravotníckej organizácie

Klasifikácia nádorov semenníkov Svetovej zdravotníckej organizácie (World Health Organization – WHO) sa postupne vyvíjala, menila a dopĺňala; najväčšie zmeny sa dotkli skupiny germinatívnych nádorov. Klasifikácia z roku 2004 [3] vychádzala čisto z histopatologickej stavby nádorov, so zaradením etiopatogeneticky rozdielnych typov nádorov do jednej spoločnej skupiny. Histopatologická klasifikácia z roku 2004 rozdelila germinatívne nádory semenníkov na čisté formy (tvorené jedným histologickým typom nádoru) a zmiešané formy (tvorené viac ako jedným histologickým typom nádoru). Čisté formy nádorov boli členené na seminóm, spermatocytový seminóm, embryonálny karcinóm, yolk sac tumor, trofoblastové nádory a teratóm [3].

Pochopenie etiopatogenézy týchto neoplázií viedlo k výraznejším zmenám v klasifikácii nádorov semenníkov, ktoré sa objavili vo WHO klasifikácii z roku 2016 [4], rovnako ako v recentnej klasifikácii z roku 2022, ktorá je taktiež založená na etiopatogenéze testikulárnych nádorov [1]. Na základe etiopatogenézy boli nádory zo zárodočných buniek rozdelené do dvoch veľkých skupín: nádory vychádzajúce z germinatívnej neoplázie *in situ* (germ cell neoplasia *in situ* – GCNIS) a nádory neasociované s GCNIS [1,3]. Aktuálna klasifikácia testikulárnych nádorov podľa WHO z 2022 je uvedená v tab. 1.

Germinatívna neoplázia *in situ*

GCNIS (viď vyššie) je prekursorová lézia časti germinatívnych testikulárnych nádorov. Názov prekursorovej lézie sa tiež menil a postupne vyvíjal z *in situ* karcinómu, ktorý popísal v roku 1972 Skakkebaek [5,6], cez názov intratubulárna germinatívna neoplázia *in situ*, neklasifikovaná (intratubular germ cell neoplasia *in situ*, unclassified – IGCNU) a testikulárnu intraepitelovú neopláziu až po v súčasnosti používaný pojem GCNIS [7].

Vo WHO klasifikácii z roku 2016 bola v rámci neinvazívnej germinatívnej neoplázie zaradená germinatívna neoplázia *in situ* s ICD-O kódom 9064/2 a špecifické formy intratubulárnej germinatívnej

neoplázie, bez označenia ICD-O kódmi, s kategóriami intratubulárny seminóm a intratubulárny non-seminóm, tvorený takmer výlučne čistým embryonálnym karcinómom.

Vo WHO klasifikácii z roku 2022 sú medzi neinvazívnu germinatívnu neopláziu zaradené germinatívna neoplázia *in situ*, špecifické formy intratubulárnej germinatívnej neoplázie a gonadoblastóm. Špecifické formy intratubulárnej germinatívnej neoplázie sú rozdelené do piatich kategórií a boli im pridelené ICD-O kódy: intratubulárny seminóm (9061/2), intratubulárny embryonálny karcinóm (9070/2), intratubulárny trofoblast (9061/2), intratubulárny nádor zo žltkového vaku (9071/2) a intratubulárny teratóm (9080/2) (tab. 1).

Gonadoblastóm bol preradený zo skupiny nádorov obsahujúcich germinatívne bunky aj sex cord stromálne elementy [4] medzi neinvazívne germinatívne tumory [1]. Ide o *in situ* formu malígneho germinatívneho nádoru tvoreného GCNIS, bunkami seminómu alebo dysgerminómu a čiastočne diferencovanými, nezrelými sex cord bunkami pripomínajúcimi Sertolliho alebo granulózové bunky.

Germinatívne nádory

Germinatívne nádory vychádzajúce z GCNIS predstavujú najväčšiu a najvýznamnejšiu skupinu testikulárnych nádorov, s najčastejším výskytom u adolescentov a mladých dospelých. Delia sa na seminómy a neseminómové nádory, medzi ktoré patria: embryonálny karcinóm; nádor zo žltkového vaku, postpubertálny typ; choriokarcinóm a iné trofoblastové nádory; teratóm, postpubertálny typ a teratóm so somatickým typom malignity.

S GCNIS neasociované nádory sú typické pre malé deti alebo pre starších dospelých. U malých detí sa vyskytujú teratóm, prepubertálny typ; nádor zo žltkového vaku, prepubertálny typ; dobre diferencovaný neuroendokrinný tumor (NET) alebo zmiešaný teratóm a nádor zo žltkového vaku, prepubertálny typ. Typický nádor semenníkov u starších mužov bez asociácie s GCNIS je spermatocytový tumor.

Najvýraznejšie zmeny v rozdelení nádorov semenníkov sa objavili v klasifikácii

z roku 2016, najnovšia klasifikácia zaznamenala len mierne zmeny, ktoré sa týkajú prevažne zavedenia niektorých nových pojmov.

Seminóm bol zaradený do germinatívnej rodiny nádorov vzhľadom na jeho morfológickú a imunohistochemickú podobnosť s dysgerminómami v ováriách a germinómami v extragonádnych lokalitách. Kritérium veľkosti pri teratómoch so somatickým typom malignity bolo zmenené z veľkosti nádoru pozorovanej v tzv. low power field (LPF, zorné pole s objektívom $\times 4$) na plochu 5 mm v priemere.

Zmena PNET na ENET

Primitívny neuroektodermový tumor (PNET) ako možný typ somatickej malignity v rámci postpubertálneho terátomu bol premenovaný na neuroektodermový tumor embryonálneho typu (embryonic-type neuroectodermal tumor – ENET). Nadväzuje na zmenu v klasifikácii nádorov CNS z roku 2016 [8], v ktorej bola skupina primitívnych neuroektodermových tumorov centrálneho typu premenovaná na skupinu embryonálnych nádorov. Keďže v semenníkoch sa vyskytuje v rámci neseminómových germinatívnych nádorov embryonálny karcinóm, bol pre PNET kvôli lepšej prehľadnosti zavedený názov neuroektodermový tumor embryonálneho typu. Dôvodom nepoužívať pre tieto nádory pomenovanie PNET bolo vyhnúť sa nesprávnej interpretácii tejto skupiny nádorov a odlíšiť ich od Ewingovho sarkómu (periférny primitívny neuroektodermový tumor), pre ktorý je charakteristická translokácia 22. chromozómu, nevyskytujúca sa v skupine embryonálnych nádorov. Zmenou názvu je snaha zachovať jednotné pomenovanie pre nádory rovnakého typu napriek rozdielnej lokalizácii. Pojem „primitívny neuroektoderm“ ako zložka postpubertálneho terátomu bol nahradený pojmom „embryonálny typ neuroektodermu“.

Zmena karcinoidu na testikulárny NET

Testikulárny karcinoid bol premenovaný na testikulárny NET, v nadväznosti na zmenu názvu tejto skupiny nádorov v posledných vydaniach WHO klasifiká-

cie rôznych iných orgánových systémov. Väčšina testikulárnych NET sa vyskytuje ako súčasť prepubertálneho teratómu, bez súvislosti s GCNIS, preto bol do skupiny GCNIS neasociovaných nádorov zavedený pojem testikulárny NET, prepubertálny typ. NET sa zriedkavo môže vyskytovať aj v asociácii s GCNIS a izochromozómom 12p v rámci postpubertálneho teratómu so somatickým typom malignity.

Testikulárny NET prepubertálneho typu je nová, veľmi vzácna diagnóza. Najčastejšie sa vyskytuje v čistej forme, menej často spolu s terátómom.

Sex cord stromálne tumory

Sex cord stromálne tumory (SCST) tvoria menej ako 5 % testikulárnych nádorov, z nich väčšinu (cca 75 %) tvoria nádory z Leydigových buniek, druhá najčastejšia skupina sú nádory zo Sertoliho buniek. Vo WHO klasifikácii 2022 boli zavedené dve nové diagnostické jednotky: stromálny tumor z prstencových buniek a myoidný gonadálny stromálny tumor. Hodnotenie počtu mitóz (na určenie malignity sex cord stromálnych tumorov) bolo zmenené z tzv. high power field (HPF, zorné pole s objektívom $\times 40$) na mm^2 .

Stromálny tumor z prstencových buniek je solídny tumor tvorený bunkami tvaru pečatného prsteňa. Morfológicky je podobný rovnako pomenovanému tumoru v ováriách a solídnej pseudopapilárnej neoplázii pankreasu.

Myoidný gonadálny stromálny tumor je vretenobunkový tumor s myoidnou diferenciáciou smerom k intertubulárnym primitívnym mezenchýmovým bunkám.

Sertoliformný cystadenóm, lokalizovaný takmer výlučne v oblasti *rete testis*, bol preradený zo skupiny nádorov zo zberných kanálikov a *rete testis* do skupiny SCST, medzi nádory zo Sertoliho buniek vzhľadom na ich histologickú a imunohistochemickú podobnosť.

Intratubulárna hyalinizujúca veľkobunková neoplázia zo Sertoliho buniek nie je samostatnou diagnostickou jednotkou v piatom vydaní WHO klasifikácie, ale je preradená medzi geneticky podmienené nádorové syndrómy, keďže vzniká len u pacientov s Peutz-Jeghersovým syndrómom.

Veľkobunkový kalcifikujúci nádor zo Sertoliho buniek sa môže vyskytovať sporadicky, alebo v rámci Carney komplexu, preto je v najnovšej klasifikácii zaradený medzi SCST aj medzi geneticky podmienené nádorové syndrómy.

Skupina zmiešaných/nediferencovaných SCST bola rozdelená na dve jednotky: zmiešané SCST a SCST, NOS (not otherwise specified) vzhľadom na skutočnosť, že v zmiešaných SCST sú zložky z Leydigových buniek, Sertoliho buniek a granulózových buniek dobre rozpoznateľné, kým v skupine nediferencovaných SCST nie sú tieto zložky morfológicky jasné.

Klasifikácia všetkých germinatívnych nádorov vrátane extragonadálnych

Klasifikačný systém celej skupiny nádorov zo zárodočných buniek berie do úvahy ich rozdelenie podľa epidemiológie, klinickej prezentácie, miesta výskytu, veku pacienta v čase diagnózy, histologickej skladby, genómového imprintingu a chromozómových zmien. Na základe týchto faktorov rozdelili Oosterhuis a Looijenga germinatívne nádory na 7 typov, z toho v semenníkoch sa vyskytujú typy I, II a III. Typ I predstavuje teratóm a yolk sac tumor novorodencov a detí, typ II zahŕňa seminómové a nese-minómové nádory adolescentov a mladých dospelých a typ III spermatocytový tumor starších mužov. Na doplnenie klasifikácie, pri type 0 ide o parazitické dvojča (*fetus in fetu*, *epignathus*), typ IV predstavuje dermoidnú cystu vyskytujúcu sa v ováriách, typ V hydatidóznou molu u žien ako výsledok abnormalnej koncepcie a typ VI nádory morfológicky podobné germinatívnym nádorom vychádzajúce zo somatických buniek s indukovanou pluripotenciou a nie z prekursorov GCTs [9].

Staging nádorov semenníkov

V súčasnosti je platné 8. vydanie TNM klasifikácie podľa Union for International Cancer Control (UICC), resp. podľa The American Joint Committee on Cancer (AJCC). V AJCC klasifikačnom systéme germinatívnych a sex cord stromálnych nádorov [10] nastali v poslednom vydaní významné zmeny oproti 7. vyda-

niu, aj oproti systému UICC, ktorý zmeny neakceptoval. Patologické štádium primárneho nádoru (pT) pT1 znamená nádor limitovaný na testis, vrátane invázie rete testis, bez lymfovaskulárnej invázie. Navyše sa štádium pT1 delí na pT1a a pT1b pri čistých seminómoch podľa veľkosti primárneho nádoru, pričom hranicou sú 3 cm. V platnej UICC TNM klasifikácii sa štádium pT1 nedelí na podkategórie podľa veľkosti tumoru a zahŕňa primárne nádory limitované na testis a epididymis bez lymfovaskulárnej invázie, nádory môžu invadovať tunica albuginea, ale nie tunica vaginalis. Ôsme vydanie AJCC TNM klasifikácie posúva primárne nádory infiltrujúce hilárne mäkké tkanivo, epididymis alebo penetrujúce viscerálnu mezotelovú vrstvu do štádia pT2 bez ohľadu na absenciu/prítomnosť lymfovaskulárnej invázie [10]. Nová WHO publikácia klasifikuje diskontinuálne šírenie nádoru v mäkkých tkanivách spermatického povrazca ako pM1 (nie pT3), prítomnosť intravaskulárneho tumoru bez invázie do mäkkých tkanív patrí do kategórie pT2 [1].

Záver

Nová WHO klasifikácia nádorov močových a mužských pohlavných orgánov z roku 2022 razantne nezmenila už vytvorené a zaužívané kategórie nádorov semenníkov. Aj napriek modernému trendu molekulárnej patológie, nádory semenníkov si stále diagnosticky zakladajú na morfológickom a imunohistochemickom hodnotení. Oboznámenie sa s aktuálnymi pojmami a deleniami nádorov je nevyhnutné pre správnu klinickú prax.

Literatúra

1. Tickoo SK, Al-Ahmadie HA, Daugaard G et al. Tumours of the testis. In: Berney DM, Tickoo SK (eds). WHO Classification of Tumours. Urinary and Male Genital Tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2022: 243–320.
2. International Agency for Research on Cancer. Testis cancer fact sheet. [online]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis>.
3. Mostofi FK, Sesterhenn IA. Tumours of the testis and paratesticular tissue. In: Eble JN et al. (eds). WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press 2004: 216–278.
4. Ulbright TM, Amin MB, Balzer B et al. Tumours of the testis and paratesticular tissue. In: Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM et al. (eds). WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2016: 185–258.

5. Skakkebaek NE. Abnormal morphology of germ cells in two infertile men. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1972; 80(3): 374–378. doi: 10.1111/j.1699-0463.1972.tb00293.x.
6. Skakkebaek NE. Possible carcinoma-in-situ of the testis. *Lancet* 1972; 2(7776): 516–517. doi: 10.1016/s0140-6736(72)91909-5.
7. Berney DM, Looijenga LHJ, Idrees M et al. Germ cell neoplasia in situ (GCNIS): evolution of the current nomenclature for testicular pre-invasive germ cell malignancy. *Histopathology* 2016; 69(1): 7–10. doi: 10.1111/his.12958.
8. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD et al. WHO classification of tumours of the central nervous system. Lyon: IARC Press 2016.
9. Oosterhuis JW, Looijenga LH. Germ cell tumors from a developmental perspective: cells of origin, pathogenesis, and molecular biology (emerging patterns). In: Nogales FF, Jimenez RE (eds). *Pathology and biology of human germ cell tumors*. Germany: Springer-Verlag 2017: 23–129.
10. Amin MB, Edge SB, Greene FL et al. *AJCC cancer staging manual*. NY: Springer 2017.

Volná cirkulující DNA a její potenciál v diagnostice a léčbě maligních lymfomů

Circulating free DNA and its potential in the diagnostics and therapy of malignant lymphoma

Hricko S.¹, Navrkalová V.¹⁻³, Janíková A.¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Centrum molekulární medicíny, CEITEC MU – Středoevropský technologický institut, MU Brno

³ Ústav lékařské genetiky a genomiky, LF MU Brno

Souhrn

Východiska: Maligní lymfomy představují vysoce heterogenní skupinu nádorů s rozmanitým klinickým chováním – od indolentních až po velmi agresivní formy s přežitím v rámci měsíců. Tato onemocnění jsou od počátku považována za systémová, často se vyskytující na několika místech současně. Nicméně diagnóza a přesná klasifikace obvykle probíhá z biopsie jediné patologické uzliny či infiltrátu. Klinické zkušenosti přitom ukazují, že biologické chování lymfomu nemusí být v různých jeho lokalizacích zcela shodné. Ve snaze vyřešit tento problém, ale také zlepšit diagnostiku z obtížně dostupných kompartmentů, je poslední dobou intenzivně zkoumána tzv. volná cirkulující DNA (cfDNA), jejíž součástí je také DNA uvolněná z nádorových buněk – cirkulující nádorová DNA (ctDNA). Tuto DNA lze snadno získat z tekutých biopsií, jako je krev, případně jiné tělní tekutiny. **Cíl:** Tento článek shrnuje dosavadní poznatky o cfDNA a ctDNA, zejména pak právě v kontextu maligních lymfomů, a nastiňuje potenciální směry jejího budoucího praktického využití. **Závěr:** Detekce a analýza ctDNA představuje novou modalitu, která může v budoucnu vést ke zkvalitnění všech fází léčby maligních lymfomů od diagnostiky až po sledování tzv. minimální zbytkové choroby.

Klíčová slova

cirkulující nádorová DNA – cirkulující volná DNA – maligní lymfom – tekutá biopsie – monitorace průběhu choroby – minimální reziduální nemoc

Summary

Background: Malignant lymphomas represent a highly heterogeneous group of tumors with varied clinical behavior – from indolent to very aggressive forms with survival in the order of months. From the very beginning, these diseases are considered systemic, often occurring in several anatomical locations simultaneously. However, diagnosis and exact classification are usually inferred from a biopsy of a single pathological lymph node or infiltrate, even though clinical experience shows that the biological behavior of lymphoma is not necessarily identical across anatomical locations. In an effort to address this issue as well as the problem of biopsy of not easily accessible compartments, circulating free DNA (cfDNA), which contains circulating tumor DNA (ctDNA) released from dead tumor cells, has been extensively studied in recent years. This DNA is easily accessible from liquid biopsies such as blood or other patient's bodily fluids. **Purpose:** This article summarizes current scientific knowledge on cfDNA and ctDNA, particularly in the context of malignant lymphoma, and foreshadows its potential future uses. **Conclusion:** Detection and analysis of cfDNA represents a new approach that can lead to future improvements in all phases of lymphoma treatment from diagnostics to minimal residual disease monitoring.

Key words

circulating free DNA – circulating tumor DNA – malignant lymphoma – liquid biopsy – disease monitoring – minimal residual disease

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. Andrea Janíková, Ph.D.

Interní hematologická
a onkologická klinika

FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: janikova.andrea@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 18. 7. 2022

Přijato/Accepted: 26. 2. 2023

doi: 10.48095/ccko2023273

Volná nádorová DNA v kontextu biologie lymfomů

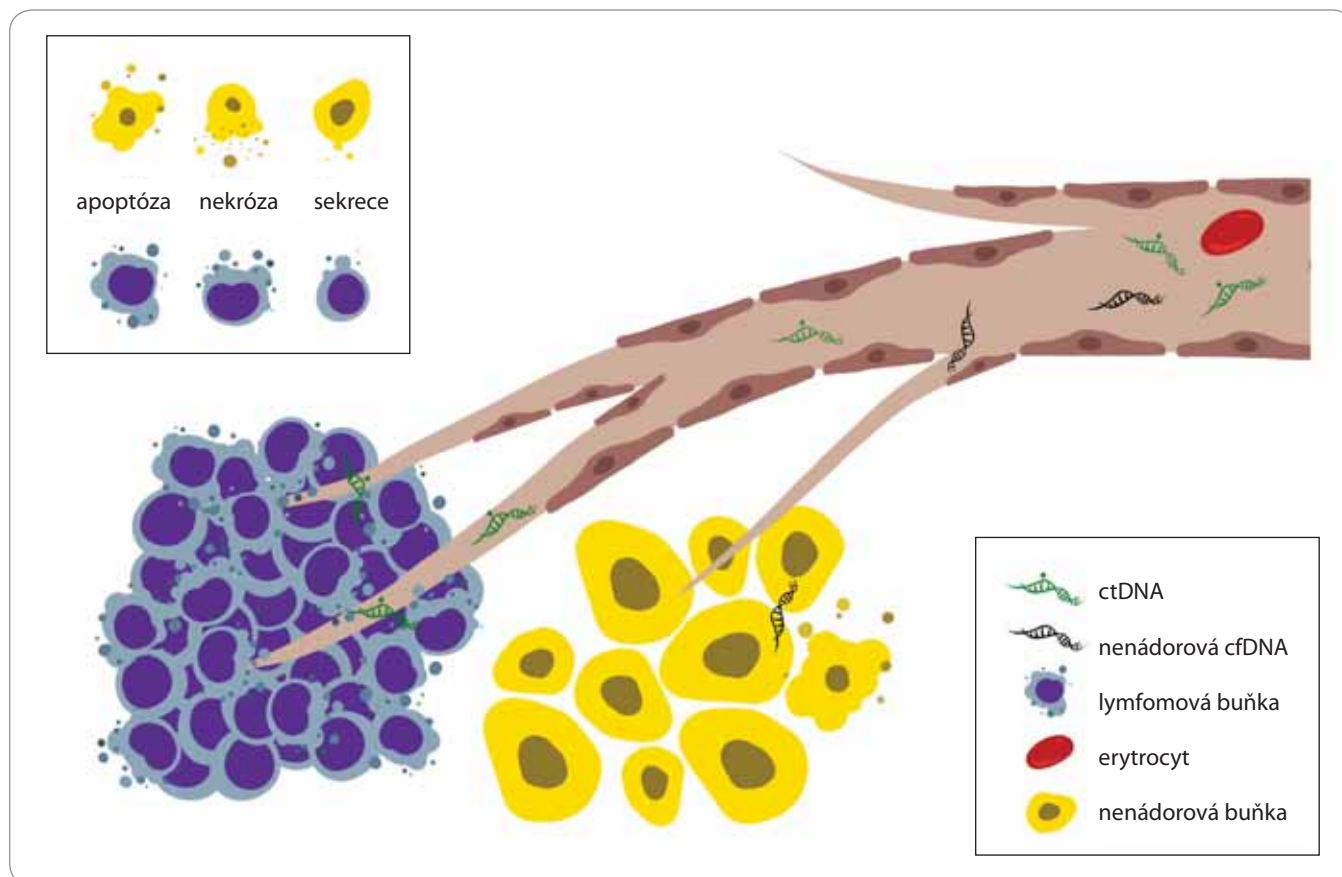
V posledních 20 letech došlo pomocí moderních laboratorních metod k výraznému pokroku v porozumění složitě molekulární a genetické podstatě maligních lymfomů [1–3]. Navíc se značně rozšířil repertoár léčebných možností, zejména u pacientů s nedostatečnou odpovědí na standardní léčbu [4,5]. S těmito změnami přichází potřeba přesnější identifikace pacientů, kteří by profitovali z časnější změny léčby nebo a priori z jiného léčebného režimu. Dosavadní diagnostika a sledování lymfomů se stále opírá o invazivní biopsii postižené tkáně, která s sebou ale přináší nezanedbatelná rizika a v případě postižení špatně přístupných oblastí (např. hluboké struktury centrální nervové soustavy (CNS) nebo těsný vztah k velkým cévám) někdy ani není realizovatelná.

Proto jsou v posledních letech intenzivně studovány možnosti využití

tzv. tekutých biopsií, tedy odběru biologického materiálu minimálně invazivní metodou z relativně snadno dostupné tělesné tekutiny: z periferní krve, příp. i z likvoru, ascitu či komorové tekutiny [6–11]. V obecné rovině jsou tekuté biopsie určeny k získání tří možných cílových analytů: cirkulujících nádorových buněk (circulating tumor cells – CTC), extracelulárních vezikul (EV) a ctDNA [12]. Zatímco u mnoha hematologických onemocnění je zde zpravidla hojná přítomnost CTC, maligní lymfomy se v tomto ohledu chovají poněkud méně konzistentně. Některé, zejména lymfom z plášťových buněk (mantle cell lymphoma – MCL), lymfom z malých lymfocytů (small lymphocytic lymphoma – SLL) nebo méně také folikulární lymfom (FL), leukemizují, a mohou tedy poskytnout dostatečný materiál pro analýzu CTC. U jiných, např. u difuzního velkobuněčného B-lymfomu (diffuse large B cell lymphoma – DLBCL), však periferní krev ani kostní dřeň ty-

picky nejsou primárním kompartmentem a lymfomové buňky zde ve většině případů buď nenacházíme vůbec, nebo jsou do těchto tkání uvolněny sekundárně, často s určitým zpožděním oproti růstu v uzlinách nebo jiné primární tkáni [13,14].

V souvislosti s maligními lymfomy se proto výzkum soustředí na jiný analyt – volnou cirkulující DNA (circulating free DNA – cfDNA). Tato fragmentovaná jaderná DNA je fyziologicky uvolňována všemi buňkami při jejich zániku. U zdravých jedinců je cfDNA v plazmě přítomna v ssDNA a dsDNA fragmentech o průměrné délce 166 párů bází (base pair – bp), v koncentraci 0–100 ng/ml (medián 5 ng/ml), přibližně 85 % z toho je hematopoetického původu [15–18]. U pacientů s nádorovým onemocněním zpravidla obsahuje i frakci DNA z nádorových buněk, tzv. cirkulující nádorovou DNA (circulating tumor DNA – ctDNA) (obr. 1). Četné studie prokázaly,



Obr. 1. Buněčné procesy uvolňující cirkulující volnou DNA a cirkulující nádorovou DNA z normálních a nádorových buněk do krevního řečiště.

cfDNA – cirkulující volná DNA, ctDNA – cirkulující nádorová DNA

že ctDNA dobře reflektuje jadernou DNA z tumoru, ze kterého pochází: nese všechny typy tumor specifických genetických aberací (bodové mutace, inzercie/delece, translokace, numerické abnormality), jako i případné sekvenční onkogenních virů (EBV, HPV a jiné) a původní metylaci [15,16,19–23]. Navíc ctDNA představuje jakousi „sumu všech nádorových klonů“ z různých lokalit. To je proti běžně praktikované biopsii jediné uzliny/infiltrátu výhodou, jelikož lze geneticky profilovat nemoc napříč tělem a zachytit tak i aberace, které se nutně nevyskytují v buňkách bioptované tkáně. Tímto přístupem lze získat komplexnější a podrobnější pohled na sledovanou malignitu.

Analýza cfDNA u lymfomů je prozatím ve stadiu aplikovaného výzkumu, nicméně představuje velmi slibný přístup pro využití v klinické praxi. Zásadními limitujícími faktory, které je nutné překonat, jsou:

1. citlivost dosud dostupných analytických metod;
2. optimalizace a standardizace odběru, zpracování a analýzy vzorku s průměrnou dobou odezvy;
3. klinický význam hladin ctDNA u jednotlivých druhů malignit a v různých fázích léčby.

Současné metody analýzy cfDNA

Problematika analýzy ctDNA je vlastně problematikou detekce velmi malých koncentrací DNA. Pro představu uvádíme příklad: standardní 10 ml odběrová zkumavka lidské krve obsahuje řádově desítky mikrogramů DNA v jádrech leukocytů, ale jen nanogramová množství nestabilní cfDNA, přičemž nádorová frakce se potom pohybuje v širokém rozmezí 0,01–90 % z celkového množství cfDNA v závislosti na klinicko-patologických vlastnostech nádoru [24–28]. Cesta k úspěšné analýze tekuté biopsie (nejčastěji krve) začíná už způsobem odběru – ten vyžaduje speciální zkumavku se stabilizačním médiem, které zabrání odebraným buněčným elementům rozpadnout se a kontaminovat plazmu buněčnou DNA [29,30]. Dnes jsou takovéto zkumavky běžně dostupné a vzorek je v nich spolehlivě stabilní po dobu 4 dnů i při pokojové teplotě. Jelikož odběr

séra stimuluje uvolnění cfDNA z krevních buněk, čímž se dále ředí zastoupení ctDNA, měla by být preferovaným materiálem pro analýzu krevní plazma [31].

Samotná analýza ctDNA je skutečnou technickou výzvou. Fragменты ctDNA jsou oproti nenádorové cfDNA mírně kratší, svými fyzikálně-chemickými vlastnostmi se však neliší dostatečně na to, aby od sebe mohly být konzistentně odděleny, a proto se většinou analyzuje celková cfDNA [32,33]. Základním požadavkem na metodu vhodnou pro analýzu nádorových variant v cfDNA je její dostatečná citlivost pro varianty s nízkou alelickou frekvencí (variant allele frequency – VAF). Tyto nároky v současnosti splňují dvě skupiny metod – metody založené na polymerázové řetězové reakci (polymerase chain reaction – PCR) a technologie sekvenování nové generace (next-generation sequencing – NGS). Metody na bázi PCR disponují vynikající citlivostí a pomocí moderních modifikací s bioinformatickými vylepšeními, zejména pomocí digitální PCR (dPCR), lze detekovat mutovanou alelu už při frekvenci 0,005 % [34–36]. Zásadní nevýhodou PCR metod je schopnost detekce pouze konkrétní alely, což brání plošnému použití tohoto přístupu u lymfomů, které jsou charakteristické přítomností značného množství rekurentních variant. Výjimku tvoří zejména MYD88 L265P substituce přítomná u 90 % případů Waldenströmovy makroglobulinemie, 70 % primárních lymfomů CNS nebo u nově definovaného MCD molekulárního podtypu DLBCL [3,37–39]. Navíc množství ctDNA po léčbě klesá na velmi nízké hladiny, takže ani vysoká technická citlivost PCR nezaručuje dokonalý záchyt zbytkové nemoci, přestože je lymfom pořád přítomen.

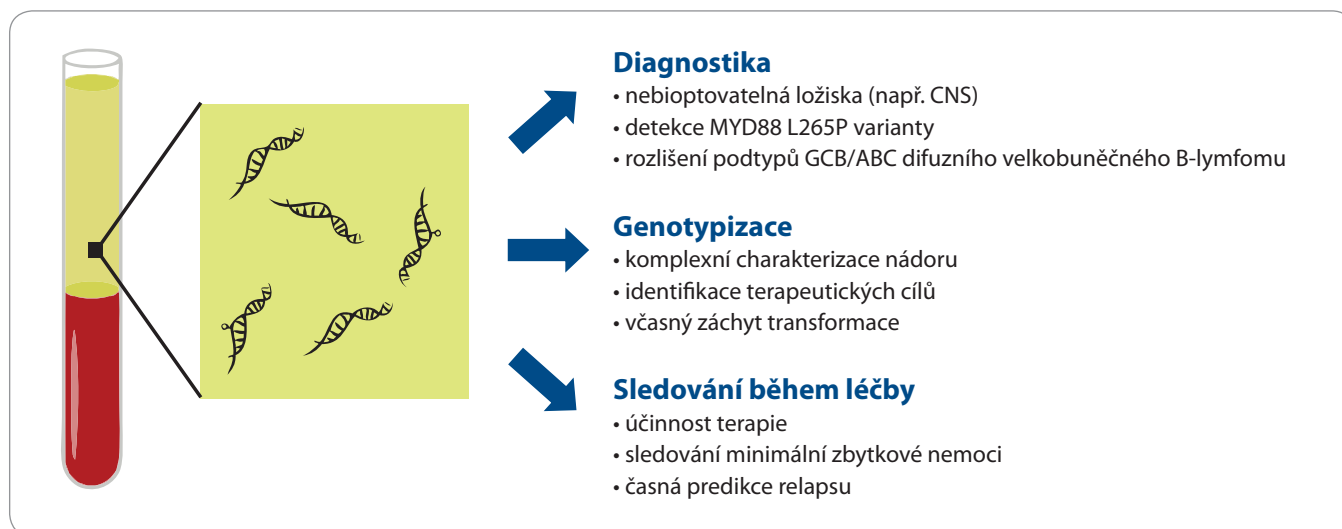
Mnohem širšího využití dosáhly metody založené na kvantitativním sekvenování. Prvními pokusy takto monitorovat přítomnost lymfomu bylo vysokokapacitní sekvenování imunoglobulinových genů, které sledovalo výskyt klonálních přestaveb v plazmě [40]. Tento přístup je slibný, nicméně je opět mířen proti jedinému genovému lokusu, tedy trpí stejnými biologickými limitacemi jako PCR. Proto je preferován komplexnější NGS přístup, který cílí na více

genů současně, teoreticky i na celý nádorový genom. Analýza více cílových oblastí umožňuje záchyt širšího spektra patologických změn, nicméně za cenu záchytu i nesouvisejících somatických mutací. Limit detekce se obecně pohybuje kolem VAF 0,01 %, což je zejména po ukončení léčby, kdy je nálož nádorových buněk velmi malá, stále nedostatečná citlivost. Ve vývoji jsou však ultracitlivé sekvenační metody s citlivostí až 0,0005 % [41,42].

Obecnou nevýhodou NGS přístupů je vysoká pracnost a ekonomická nákladnost, která stoupá úměrně k hloubce sekvenování a rozsahu analyzovaných genomických oblastí. Vhodným kompromisem jsou tzv. capture-based NGS panely cílené vůči vybranému setu genů nebo oblastí, ve kterých se vyskytují rekurentní aberace [41]. Dnes jsou tyto panely dostupné v desítkách komerčních modifikací optimalizovaných pro analýzu cfDNA, žádná z těchto platform ale zatím není schválena ke klinickému použití [43]. Komplikujícím faktorem při tzv. tumor naivní analýze ctDNA, kdy ještě není znám genetický profil, je přítomnost nenádorových mutací a klonální hematopoézy, které často doprovází tato onemocnění u starších pacientů. Částečným řešením je párová analýza cfDNA a buněčné nenádorové DNA pacienta, kterou se odliší germinální mutace. Pořád ale není uspokojivě vyřešena právě otázka odfiltrování nenádorových somatických mutací [44,45].

Potenciál využití cfDNA u maligních lymfomů v klinické praxi

Výsledky z analýzy cfDNA poskytují v zásadě dva typy informací. První je kvantitativní výstup, který indikuje, jaké absolutní množství volné DNA je přítomno v analyzované tekutině. To poukazuje na velikost nádorové masy, která do této tekutiny DNA uvolňuje. Druhý typ informace je kvalitativní, ten ukazuje, jaké genetické aberace jsou v této DNA přítomny. Obě tyto informace by mohly představovat cenný doplněk ke standardním klinickým vyšetřením u maligních lymfomů. Přibývá kvalitních prací ukazujících, že ctDNA je na rozdíl od cirkulujících nádorových buněk zachyti-



Obr. 2. Přehled možností využití analýzy cirkulující volné DNA pro diagnostiku, charakterizaci a monitorování lymfomů.
ABC – activated B-cell, GCB – germinal center B-cell

telná prakticky u všech pacientů, a to vč. nemoci v časných stádiích, a že spektrum molekulárních aberací v cfDNA z periferní krve dobře koreluje s genotypem identifikovaným v nádorové tkáni [46]. Nejvíce výzkumu v této oblasti bylo provedeno u DLBCL jakožto nejčastěji se vyskytujícího lymfomu u dospělé populace v západním světě [47]. Pilotní studie byly uveřejněny prakticky už u všech typů lymfoproliferací od FL přes Hodgkinův lymfom (HL), primární mediastinální velkobuněčný B-lymfom až po T-lymfomy [48–51]. Jednotlivé diagnózy jsou podrobněji komentovány v dalším textu a možnosti využití analýzy cfDNA u lymfomů jsou shrnuty na obr. 2.

Význam v diagnostice a prognóze maligních lymfomů

Prognóza pacientů s high-grade B-lymfomy je určena biologii tumoru, globální velikostí nádorové masy, celkovou kondicí pacienta a přidruženými chorobami. Lze teoreticky předpokládat, že pokročilejší a agresivnější nemoc bude mít větší objem nádoru a obrát buněk, a bude tudíž do systémového oběhu uvolňovat větší množství ctDNA. Vyšší koncentrace ctDNA tedy predikuje závažnější průběh onemocnění ve smyslu velké nádorové masy, agresivity apod. Tento předpoklad potvrdilo několik studií, ve kterých byla prokázána korelace vstupní kvantity ctDNA v krvi stanovené pomocí NGS s dalšími prognostickými parametry zjiš-

ťovanými v rámci iniciačního stadiu – hladinou laktát dehydrogenázy, klinickým stadiem dle klasifikace Ann Arbor či International Prognostic Index (IPI) skóre, event. celkovým metabolickým objemem tumoru dle PET [52]. V jiných studiích byly vysoké vstupní koncentrace ctDNA asociovány s horším přežitím bez progresu i celkovým přežitím, nadto kratší přežití bez progresu predikovaly lépe než stratifikace podle buněčného subtypu ABC/GCB, IPI skóre nebo objemu tumoru dle PET [53,54].

Další možností využití analýzy ctDNA u lymfomů je schopnost rozpoznat genetické změny relevantní k prognóze či léčebné strategii. Scherer et al. srovnávali genetické aberace zjištěné v 76 diagnostických biopsiích uzlin i extranodálních tumorů u pacientů s DLBCL s těmi, které byly identifikovány v plazmatické ctDNA. Byla nalezena shoda až 91 % mezi detekovanými aberacemi. Analýza ctDNA navíc umožnila detailní vyšetření genotypu s určením GCB/ABC subtypu pomocí DLBCL-specifického NGS panelu, kde byla shoda zhruba 80 % s imunohistochemickou typizací primárního vzorku algoritmem dle Hansové [46].

Analýza cfDNA má potenciál v identifikaci reprezentativního mutačního profilu celé nemoci napříč různými anatomickými lokalitami. Např. i u indolentní nemoci, jakou je FL, byla pozorována velmi nápadná diskrepance mezi mutačními profily identifikovanými z ctDNA

v plazmě a z tkáňové biopsie [46]. Analýza ctDNA je tak schopna identifikovat různé, někdy i agresivnější klony a detekovat časně transformaci, která je považována za prognosticky velmi nepříznivý parametr choroby. Je doložen případ, kdy v krvi pacienta s FL byly zachyceny mutace, které naopak nebyly identifikovány v biopované tříselné uzlině, nicméně byly přítomny v transformovaném ložisku v retroperitoneu, které se klinicky manifestovalo až o 9 měsíců později [50].

U HL byly zaznamenány podobné úspěchy při využití tekuté biopsie a analýzy ctDNA. Přestože jsou nádorové Hodgkinovy/Reed-Sternbergovy buňky v tumoru vzácně zastoupené a tumorová masa je v naprosté většině tvořena buňkami zánětlivé reakce, je možné detekovat ctDNA o srovnatelné koncentraci u stejné nádorové masy klasického HL (classical HL – cHL) jako u DLBCL. I když příčina není zcela jasná, možným vysvětlením je mnohem vyšší obrát těchto nádorových buněk. Dle publikovaných údajů lze pomocí ctDNA zachytit tumor specifické mutace u cHL se spolehlivostí přes 90 %, a to již ve velmi časných stádiích onemocnění. Analýzou ctDNA byly rovněž zjištěny klinicky relevantní aberace, mimo jiné např. amplifikace 9p24.1 predikující odpověď na PD-1 inhibitory [49,55,56].

Výzkum ctDNA u T-lymfomů je prozatím okrajové téma, přesto i zde proběhla

pilotní studie s použitím malého NGS panelu, na němž bylo u pacientů s angioimunoblastickým T-lymfomem zachyceno 87 % mutací nesených tumorem také v ctDNA [51].

Obzvláště důležité je potenciální využití ctDNA v situacích, kde je technicky obtížné nebo nemožné získat dostatečné množství bioptického materiálu přímo z tumoru. Typicky jde o primární či sekundární lymfomy CNS, především hlubokých struktur mozku, příp. míchy, nebo lymfomy oka s postižením sítnice, kde je biopsie často spojena s rizikem oslepnutí. cfDNA se v likvoru fyziologicky nachází ve velice nízkých koncentracích, její nárůst prakticky bez výjimky signalizuje patologický původ. Bobillo et al. v explorativní studii prokázali ve volné DNA z likvoru téměř 80% zastoupení MYD88 L265P mutace u pacientů s lymfomem CNS [7]. Dle dalších studií se u mozkových nádorů jeví analýza ctDNA z likvoru mnohem spolehlivější než z plazmy [57,58]. Kvůli poruše hematoencefalické bariéry a díky novým vysoce citlivým metodám na bázi NGS lze v jistých případech prokázat tumor specifické mutace u primárních CNS lymfomů i v krvi pacientů [59]. Malá pilotní studie prokázala, že u pacientů s primárním vitreoretinálním lymfomem není likvor spolehlivým bioptickým materiálem ani v případě využití analýzy ctDNA, a tumor specifické mutace byly naopak vysoce zastoupeny v ctDNA z komorové vody. Odběr komorové vody je navíc mnohem méně invazivní alternativou vitrektomie či biopsie retiny [60].

Sledování odpovědi na léčbu, monitorování minimální zbytkové nemoci a predikce relapsu

Sledování minimální zbytkové nemoci (minimal residual disease – MRD) u lymfomů jako parametru kvality léčebné odpovědi a prediktoru klinického relapsu je tématem několika posledních dekád. Avšak doposud nebyla u většiny lymfomů validována vhodná metoda, jako je tomu např. u monitorování transkriptu BCR-ABL pomocí kvantitativní PCR u chronické myeloidní leukemie [61]. Důvody doposud omezeného využití jsou jednak technické – nedosta-

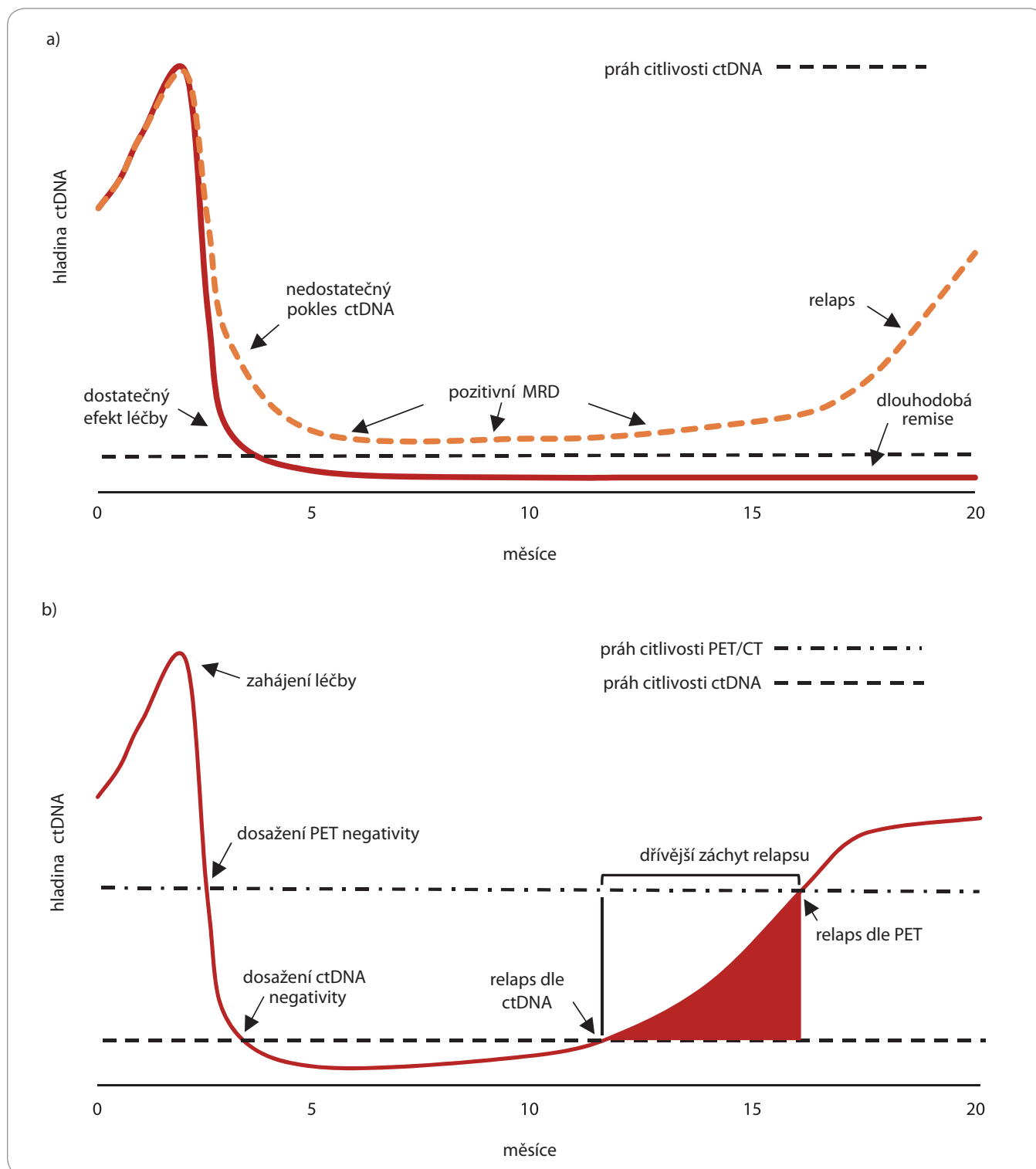
tečná citlivost dostupných metod, jednak biologické – lymfomy uvolňují do krve často řádově méně biologického materiálu než jiné hematologické malignity. Sledování MRD, potažmo klonogenního vývoje lymfomu přímo v původně postižené uzlině nebo tkáni, se pro svou technickou náročnost a nejasný přínos neprovádí. Iniciálně postižená uzlina bývá jednak v některých případech totálně extirpována (není tudíž co opakovat biopsií), nebo dojde k její regresi na obvyklou velikost (5–10 mm), kdy je získání biologického materiálu obtížně proveditelné i punkční biopsií pod kontrolou zobrazovacími metodami [62]. Monitorování cfDNA má potenciál tuto situaci alespoň v některých ohledech zlepšit.

Změny hladiny ctDNA, sledované pomocí určitého nádorového markeru (somatická aberace detekovaná např. pomocí cíleného NGS), velmi dynamicky reflektují měnící se počet nádorových buněk, a dávají tedy klinikovi aktuální informace o stavu nemoci po celou dobu léčby. Míra poklesu ctDNA po zahájení léčby predikuje kvalitu navození remise. Kurtz et al. identifikovali pokles koncentrace ctDNA po jednom cyklu chemoterapie o dva řády a po dvou cyklech o 2,5 řádu jako meze pro prognostickou stratifikaci pacientů s DLBCL. Rozdíly v 2letém přežití bez progresu mezi takto odlišenými skupinami byly 83 vs. 50 %, resp. 82 vs. 46 % [52]. Lze říci, že pacienti, u kterých hladiny nepoklesly pod uvedené meze, měli častěji primárně rezistentní onemocnění.

Nedokonalé individuální posouzení účinnosti léčby je obecně problémem především u pacientů s agresivním lymfomem. Momentálně není k dispozici adekvátně citlivé vyšetření, na základě něž bychom byli schopni časně zjistit nedostatečnou odpověď na léčbu. Současnou metodou, kterou lze využít, je interim PET (iPET). To je nyní standardním postupem u Hodgkinova lymfomu, ale u jiných typů lymfomů, např. DLBCL, nedokáže identifikovat část pacientů, kteří potřebují intenzivnější léčbu, a proto u těchto diagnóz není rutinně doporučováno [63,64]. Monitorace MRD pomocí ctDNA po několika cyklech chemoterapie se ukazuje být vhodným predikto-

rem léčebné odpovědi (graf 1a). Navíc její dostupnost a flexibilita doby odběru je podstatně lepší nežli u PET. Macaulay et al. u pacientů s DLBCL pozorovali po třech cyklech chemoterapie v režimu R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison) jen 50% konkordanci mezi iPET negativitou a ctDNA negativitou, přičemž iPET-negativní, ale zároveň ctDNA-positivní pacienti měli zásadně horší 2leté přežití než ctDNA-negativní kohorta (44 vs. 89 %) [65]. V několika nezávislých studiích byl prokázán význam pravidelné monitorace MRD pomocí ctDNA v predikci relapsu. U pacientů s DLBCL v kompletní remisi byl tímto způsobem relaps zachycen v průměru o 3–6 měsíců dřív, než byl detekovatelný zobrazovacími metodami (graf 1b) [40,46,66]. Lakhotia et al. detekovali ctDNA u pacientů s MCL v remisi v 62 % případů, průměrný nárůst vůči klinickému relapsu byl 7,2 měsíce [67]. Princip je znázorněn na grafu 1b. Merryman et al. analyzovali ctDNA ze vzorků aferezovaných hematopoetických kmenových buněk u pacientů s refrakterním DLBCL před autologní transplantací kostní dřeně (autologous stem cell transplant – ASCT). Přítomnost ctDNA detekovali jen ve 36 % vzorků pacientů, kteří později po transplantaci progredovali, nicméně specifická pro progresi nebo smrt do 5 let byla 95 %. I přes nízký záchyt se tak ctDNA ukázala být zatím nejpřesnějším nezávislým prediktorem relapsu po ASCT [68].

Sledování MRD je možné i v jiných kompartmentech než jen v periferní krvi. Bobillo et al. ve své explorativní studii prokázali, že u lymfomů CNS je ctDNA v likvoru během léčby citlivým ukazatelem relabující choroby, zejména pak pokud je už známý molekulární marker, jako např. zmiňovaná MYD88 L265P mutace, který lze sledovat. ctDNA tím předčí standardní metody sledování CTC, jako je průtoková cytometrie [7]. V likvoru byla tímto způsobem také velice časně zachycena sekundární infiltrace CNS u pacienta s primárně testikulárním DLBCL [69]. Poněkud okrajovým, snad ale v budoucnu hodnotným využitím analýzy volné DNA je monitorování dynamiky onemocnění během léčby CAR-T lymfocyty, a to nejen pomocí



Graf 1. Sledování dynamiky ctDNA pro efektivní posouzení nedostatečné léčebné odpovědi (a) a pro časnou detekci relapsu (b). ctDNA – cirkulující nádorová DNA, MRD – minimální zbytková nemoc

ctDNA lymfomu, ale i pomocí cfDNA samotných CAR-T buněk. Tento přístup má potenciál doplnit současně používanou průtokovou cytometrii [70,71].

I přes velmi dobré globální výsledky bohužel analýza ctDNA v současnosti nespĺňuje klinické požadavky na zcela spolehlivé monitorování MRD a predikci

relapsu – i když je citlivější než doposud dostupné metody, navzdory nedetekovatelné ctDNA na konci léčby pořád časně relabuje až 20 % pacientů s agre-

sivním lymfomem [52,66]. Na tomto poli jsou slibné vysoce senzitivní NGS technologie, které jsou schopny významně posunout senzitivitu i specificitu těchto analýz. V analýz 2021 byla publikována technologie PhasED-seq, která odhalila reziduální ctDNA ve 25 % vzorků, které byly předtím na základě jiného NGS panelu prohlášeny za negativní. Pacienti, od kterých vzorky s reziduální ctDNA pocházely, měli horší přežití bez progresu i celkové přežití [42]. Je samozřejmě nutné pamatovat na to, že citlivost analytické metody pro detekci ctDNA není jediným faktorem podmiňujícím úspěšnou predikci relapsu a že důležitou roli zde může hrát rovněž biologická a klinická heterogenita mezi pacienty – třeba může existovat podskupina pacientů, u kterých je produkce ctDNA lymfomem zanedbatelně malá i přes agresivní biologii a klinický průběh.

Závěr

Volná nádorová DNA představuje perspektivní, snadno dostupný biologický materiál, jehož analýza má potenciál zlepšit všechny fáze léčby pacientů postižených maligním lymfomem. V cestě k její úspěšné implementaci do klinické praxe stojí ještě několik zásadních problémů. V první řadě je to nedostatečná senzitivita i specificita metod, zejména v případech velmi nízkých hladin ctDNA nebo přítomnosti interferující klonální hematopoézy. Dále chybí standardizované analytické postupy a validované metody v kontextu jednotlivých lymfoproliferativních onemocnění. Nicméně současný intenzivní výzkum nabízí slibné výsledky na poli neinvazivní diagnostiky lymfomů, zlepšení predikce průběhu onemocnění i identifikace pacientů s časnou progresí, kteří by byli kandidáty na změnu léčebné strategie. Sledování pacientů s agresivními lymfomy pomocí analýzy molekulárních markerů v ctDNA s sebou přináší velký potenciál do budoucnosti a věříme, že časem najde uplatnění i v klinické praxi.

Poděkování

Práce byla podpořena projekty MZČR RVO 65269705 a AZV NU22-08-00227 a projektem Národního ústavu pro výzkum rakoviny (program EXCELES LX22NPO5102 – financováno Evropskou unií, Next Generation EU).

Podíl autorů na přípravě rukopisu

Samuel Hricko – příprava rukopisu, grafů a další obrazové dokumentace;
Andrea Janíková, Veronika Navrkalová – korekce a revize rukopisu.

Všichni autoři souhlasí s finální verzí rukopisu.

Literatura

- Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403(6769): 503–511. doi: 10.1038/35000501.
- Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; 103(1): 275–282. doi: 10.1182/blood-2003-05-1545.
- Wright GW, Huang DW, Phelan JD et al. A probabilistic classification tool for genetic subtypes of diffuse large B cell lymphoma with therapeutic implications. *Cancer Cell* 2020; 37(4): 551–568.e14. doi: 10.1016/j.ccell.2020.03.015.
- Sorigue M, Sancho J-M. Recent landmark studies in follicular lymphoma. *Blood Rev* 2019; 35: 68–80. doi: 10.1016/j.blre.2019.03.006.
- Cheson BD, Nowakowski G, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma: new targets and novel therapies. *Blood Cancer J* 2021; 11(4): 68. doi: 10.1038/s41408-021-00456-w.
- McEwen AE, Leary SES, Lockwood CM. Beyond the blood: CSF-derived cfDNA for diagnosis and characterization of CNS tumors. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 45. doi: 10.3389/fcell.2020.00045.
- Bobillo S, Crespo M, Escudero L et al. Cell free circulating tumor DNA in cerebrospinal fluid detects and monitors central nervous system involvement of B-cell lymphomas. *Haematologica* 2021; 106(2): 513–521. doi: 10.3324/haematol.2019.241208.
- Hummelink K, Muller M, Linders TC et al. Cell-free DNA in the supernatant of pleural effusion can be used to detect driver and resistance mutations, and can guide tyrosine kinase inhibitor treatment decisions. *ERJ Open Res* 2019; 5(1): 00016–2019. doi: 10.1183/23120541.00016-2019.
- Werner B, Yuwono N, Duggan J et al. Cell-free DNA is abundant in ascites and represents a liquid biopsy of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2021; 162(3): 720–727. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.06.028.
- Berry JL, Xu L, Murphree AL et al. Potential of aqueous humor as a surrogate tumor biopsy for retinoblastoma. *JAMA Ophthalmol* 2017; 135(11): 1221–1230. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.4097.
- Berry JL, Xu L, Kooi I et al. Genomic cfDNA analysis of aqueous humor in retinoblastoma predicts eye salvage: the surrogate tumor biopsy for retinoblastoma. *Mol Cancer Res* 2018; 16(11): 1701–1712. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-18-0369.
- Lone SN, Nisar S, Masoodi T et al. Liquid biopsy: a step closer to transform diagnosis, prognosis and future of cancer treatments. *Mol Cancer* 2022; 21(1): 79. doi: 10.1186/s12943-022-01543-7.
- Delarue R, Haioun C, Ribrag V et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2013; 121(1): 48–53. doi: 10.1182/blood-2011-09-370320.
- Wan Mohd Zohdi WA, Ismail AZ, Yusof N et al. Rare but potentially fatal presentations of diffuse large B-cell lymphoma: leukemic phase or hemophagocytic syndrome in bone marrow. *Clin Pathol* 2022; 15: 2632010X211070774. doi: 10.1177/2632010X211070774.
- Moss J, Magenheimer J, Neiman D et al. Comprehensive human cell-type methylation atlas reveals origins of circulating cell-free DNA in health and disease. *Nat Commun* 2018; 9(1): 5068. doi: 10.1038/s41467-018-07466-6.

- Liu X, Ren J, Luo N et al. Comprehensive DNA methylation analysis of tissue of origin of plasma cell-free DNA by methylated CpG tandem amplification and sequencing (MCTA-Seq). *Clin Epigenetics* 2019; 11(1): 93. doi: 10.1186/s13148-019-0689-y.
- Snyder MW, Kircher M, Hill AJ et al. Cell-free DNA comprises an in vivo nucleosome footprint that informs its tissues-of-origin. *Cell* 2016; 164(1–2): 57–68. doi: 10.1016/j.cell.2015.11.050.
- Jahr S, Hentze H, Englisch S et al. DNA fragments in the blood plasma of cancer patients: quantitations and evidence for their origin from apoptotic and necrotic cells. *Cancer Res* 2001; 61(4): 1659–1665.
- Leon SA, Shapiro B, Sklaroff DM et al. Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy. *Cancer Res* 1977; 37(3): 646–650.
- McBride DJ, Orpana AK, Sotiriou C et al. Use of cancer-specific genomic rearrangements to quantify disease burden in plasma from patients with solid tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2010; 49(11): 1062–1069. doi: 10.1002/gcc.20815.
- Lo YMD, Chan LYS, Lo K-W et al. Quantitative analysis of cell-free Epstein-Barr virus DNA in plasma of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res* 1999; 59(6): 1188–1191.
- Chan KCA, Hung ECW, Woo JKS et al. Early detection of nasopharyngeal carcinoma by plasma Epstein-Barr virus DNA analysis in a surveillance program. *Cancer* 2013; 119(10): 1838–1844. doi: 10.1002/cncr.28001.
- Xian RR, Kinyera T, Otim I et al. Plasma EBV DNA: a promising diagnostic marker for endemic Burkitt lymphoma. *Front Oncol* 2021; 11: 804083. doi: 10.3389/fonc.2021.804083.
- Lee K, Tripathi A. Parallel DNA extraction from whole blood for rapid sample generation in genetic epidemiological studies. *Front Genet* 2020; 11: 374. doi: 10.3389/fgenet.2020.00374.
- Gedvilaitė V, Schweigert D, Cicėnas S. Cell-free DNA in non-small cell lung cancer. *Acta Medica Litu* 2017; 24(2): 138–144. doi: 10.6001/actamedica.v24i2.3495.
- Langman RB, Mortimer SA, Zill OA et al. Analytical and clinical validation of a digital sequencing panel for quantitative, highly accurate evaluation of cell-free circulating tumor DNA. *PLoS One* 2015; 10(10): e0140712. doi: 10.1371/journal.pone.0140712.
- Schwarzenbach H, Stoehlmacher J, Pantel K et al. Detection and monitoring of cell-free DNA in blood of patients with colorectal cancer. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1137: 190–196. doi: 10.1196/annals.1448.025.
- Scherer F, Kurtz DM, Diehn M et al. High-throughput sequencing for noninvasive disease detection in hematologic malignancies. *Blood* 2017; 130(4): 440–452. doi: 10.1182/blood-2017-03-735639.
- Kang Q, Henry NL, Paoletti C et al. Comparative analysis of circulating tumor DNA stability in K3EDTA, Streck, and CellSave blood collection tubes. *Clin Biochem* 2016; 49(18): 1354–1360. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2016.03.012.
- Alidousty C, Brandes D, Heydt C et al. Comparison of blood collection tubes from three different manufacturers for the collection of cell-free DNA for liquid biopsy mutation testing. *J Mol Diagn* 2017; 19(5): 801–804. doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.06.004.
- Lee J-S, Kim M, Seong M-W et al. Plasma vs. serum in circulating tumor DNA measurement: characterization by DNA fragment sizing and digital droplet polymerase chain reaction. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58(4): 527–532. doi: 10.1515/cclm-2019-0896.
- Chen Q, Zhang Z-H, Wang S et al. Circulating cell-free DNA or circulating tumor DNA in the management of ovarian and endometrial cancer. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 11517–11530. doi: 10.2147/OTT.S227156.
- Lauer EM, Mutter J, Scherer F. Circulating tumor DNA in B-cell lymphoma: technical advances, clinical applica-

- tions, and perspectives for translational research. *Leukemia* 2022; 36(9): 2151–2164. doi: 10.1038/s41375-022-01618-w.
34. Zhu G, Ye X, Dong Z et al. Highly sensitive droplet digital PCR method for detection of EGFR-activating mutations in plasma cell-free DNA from patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Mol Diagn* 2015; 17(3): 265–272. doi: 10.1016/j.jmoldx.2015.01.004.
35. Watanabe M, Kawaguchi T, Isa S et al. Ultra-sensitive detection of the pretreatment EGFR T790M mutation in non-small cell lung cancer patients with an EGFR-activating mutation using droplet digital PCR. *Clin Cancer Res* 2015; 21(15): 3552–3560. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2151.
36. Sanmamed MF, Fernández-Landázuri S, Rodríguez C et al. Quantitative cell-free circulating BRAFV600E mutation analysis by use of droplet digital PCR in the follow-up of patients with melanoma being treated with BRAF inhibitors. *Clin Chem* 2015; 61(1): 297–304. doi: 10.1373/clinchem.2014.230235.
37. Hattori K, Sakata-Yanagimoto M, Suehara Y et al. Clinical significance of disease-specific MYD88 mutations in circulating DNA in primary central nervous system lymphoma. *Cancer Sci* 2018; 109(1): 225–230. doi: 10.1111/cas.13450.
38. Drandi D, Genuardi E, Dogliotti I et al. Highly sensitive MYD88L265P mutation detection by droplet digital polymerase chain reaction in Waldenström macroglobulinemia. *Haematologica* 2018; 103(6): 1029–1037. doi: 10.3324/haematol.2017.186528.
39. Schmitz R, Wright GW, Huang DW et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2018; 378(15): 1396–1407. doi: 10.1056/NEJMoa1801445.
40. Kurtz DM, Green MR, Bratman SV et al. Noninvasive monitoring of diffuse large B-cell lymphoma by immunoglobulin high-throughput sequencing. *Blood* 2015; 125(24): 3679–3687. doi: 10.1182/blood-2015-03-635169.
41. Newman AM, Bratman SV, To J et al. An ultrasensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage. *Nat Med* 2014; 20(5): 548–554. doi: 10.1038/nm.3519.
42. Kurtz DM, Soo J, Co Ting Keh L et al. Enhanced detection of minimal residual disease by targeted sequencing of phased variants in circulating tumor DNA. *Nat Biotechnol* 2021; 39(12): 1537–1547. doi: 10.1038/s41587-021-00981-w.
43. Lam SN, Zhou YC, Chan YM et al. Comparison of target enrichment platforms for circulating tumor DNA detection. *Sci Rep* 2020; 10(1): 4124. doi: 10.1038/s41598-020-60375-x.
44. Wu H-T, Kalashnikova E, Mehta S et al. Characterization of clonal hematopoiesis of indeterminate potential mutations from germline whole exome sequencing data. *J Clin Oncol* 2020; 38 (15 Suppl): 1525. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1525.
45. Razavi P, Li BT, Brown DN et al. High-intensity sequencing reveals the sources of plasma circulating cell-free DNA variants. *Nat Med* 2019; 25(12): 1928–1937. doi: 10.1038/s41591-019-0652-7.
46. Scherer F, Kurtz DM, Newman AM et al. Distinct biological subtypes and patterns of genome evolution in lymphoma revealed by circulating tumor DNA. *Sci Transl Med* 2016; 8(364): 364ra155. doi: 10.1126/scitranslmed.aai8545.
47. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K et al. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Med Sci* 2021; 9(1): 5. doi: 10.3390/medsci9010005.
48. Roschewski M, Rossi D, Kurtz DM et al. Circulating tumor DNA in lymphoma: principles and future directions. *Blood Cancer Discov* 2022; 3(1): 5–15. doi: 10.1158/2643-3230.BCD-21-0029.
49. Vandenberghe P, Wlodarska I, Tousseyn T et al. Non-invasive detection of genomic imbalances in Hodgkin/Reed-Sternberg cells in early and advanced stage Hodgkin's lymphoma by sequencing of circulating cell-free DNA: a technical proof-of-principle study. *Lancet Haematol* 2015; 2(2): e55–65. doi: 10.1016/S2352-3026(14)00039-8.
50. Sarkozy C, Huet S, Carlton VEH et al. The prognostic value of clonal heterogeneity and quantitative assessment of plasma circulating clonal IG-VDJ sequences at diagnosis in patients with follicular lymphoma. *Oncotarget* 2017; 8(5): 8765–8774. doi: 10.18632/oncotarget.14448.
51. Sakata-Yanagimoto M, Nakamoto-Matsubara R, Komori D et al. Detection of the circulating tumor DNAs in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Ann Hematol* 2017; 96(9): 1471–1475. doi: 10.1007/s00277-017-3038-2.
52. Kurtz DM, Scherer F, Jin MC et al. Circulating tumor DNA measurements as early outcome predictors in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2018; 36(28): 2845–2853. doi: 10.1200/JCO.2018.78.5246.
53. Tabari E, Lovejoy AF, Lin H et al. Molecular characteristics and disease Burden metrics determined by next-generation sequencing on circulating tumor DNA correlate with progression free survival in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2019; 134 (Suppl 1): 490. doi: 10.1182/blood-2019-123633.
54. Alig S, Macaulay CW, Kurtz DM et al. Short diagnosis-to-treatment interval is associated with higher circulating tumor DNA levels in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2021; 39(23): 2605–2616. doi: 10.1200/JCO.20.02573.
55. Oki Y, Neelapu SS, Fanale M et al. Detection of classical Hodgkin lymphoma specific sequence in peripheral blood using a next-generation sequencing approach. *Br J Haematol* 2015; 169(5): 689–693. doi: 10.1111/bjh.13349.
56. Camus V, Viennot M, Lequesne J et al. Targeted genotyping of circulating tumor DNA for classical Hodgkin lymphoma monitoring: a prospective study. *Haematologica* 2021; 106(1): 154–162. doi: 10.3324/haematol.2019.237719.
57. De Mattos-Arruda L, Mayor R, Ng CKY et al. Cerebrospinal fluid-derived circulating tumour DNA better represents the genomic alterations of brain tumours than plasma. *Nat Commun* 2015; 6: 8839. doi: 10.1038/ncomms9839.
58. Scherer F. Profiling of circulating tumor DNA for noninvasive disease detection, risk stratification, and MRD monitoring in patients with CNS lymphoma. *ASH* 2021.
59. Yoon SE, Kim YJ, Shim JH et al. Plasma circulating tumor DNA in patients with primary central nervous system lymphoma. *Cancer Res Treat* 2022; 54(2): 597–612. doi: 10.4143/crt.2021.752.
60. Wang X, Su W, Gao Y et al. A pilot study of the use of dynamic cfDNA from aqueous humor and vitreous fluid for the diagnosis and treatment monitoring of vitreoretinal lymphomas. *Haematologica* 2022; 107(9): 2154–2162. doi: 10.3324/haematol.2021.279908.
61. Jovanovski A, Petiti J, Giugliano E et al. Standardization of BCR-ABL1 p210 monitoring: from nested to digital PCR. *Cancers* 2020; 12(11): 3287. doi: 10.3390/cancers12113287.
62. Janikova A, Mayer J, Kren L et al. The persistence of t(14;18)-bearing cells in lymph nodes of patients with follicular lymphoma in complete remission: the evidence for „a lymphoma stem cell“. *Leuk Lymphoma* 2009; 50(7): 1102–1109. doi: 10.1080/10428190902927005.
63. Radford J, Illidge T, Counsell N et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372(17): 1598–1607. doi: 10.1056/NEJMoa1408648.
64. El-Galaly TC, Jakobsen LH, Hutchings M et al. Routine imaging for diffuse large B-cell lymphoma in first complete remission does not improve post-treatment survival: a Danish-Swedish population-based study. *J Clin Oncol* 2015; 33(34): 3993–3998. doi: 10.1200/JCO.2015.62.0229.
65. Macaulay C, Alig S, Kurtz DM et al. Interim circulating tumor DNA as a prognostic biomarker in the setting of interim PET-based adaptive therapy for DLBCL. *Blood* 2019; 134 (Suppl 1): 1600. doi: 10.1182/blood-2019-131278.
66. Roschewski M, Dunleavy K, Pittaluga S et al. Circulating tumour DNA and CT monitoring in patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: a correlative biomarker study. *Lancet Oncol* 2015; 16(5): 541–549. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70106-3.
67. Lakhota R, Melani C, Dunleavy K et al. Circulating tumor DNA predicts therapeutic outcome in mantle cell lymphoma. *Blood Adv* 2022; 6(8): 2667–2680. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006397.
68. Merryman RW, Redd RA, Taranto E et al. Prognostic value of circulating tumor DNA (ctDNA) in autologous stem cell graft and post-transplant plasma samples among patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2020; 136 (Suppl 1): 22–23. doi: 10.1182/blood-2020-140965.
69. Zorofchian S, Lu G, Zhu J-J et al. Detection of the MYD88 p.L265P mutation in the CSF of a patient with secondary central nervous system lymphoma. *Front Oncol* 2018; 8: 382. doi: 10.3389/fonc.2018.00382.
70. Goodman AM, Holden KA, Jeong A-R et al. Assessing CAR T-cell therapy response using genome-wide sequencing of cell-free DNA in patients with B-cell lymphomas. *Transplant Cell Ther* 2022; 28(1): 30.e1–30.e7. doi: 10.1016/j.jtct.2021.10.007.
71. Mika T, Thomson J, Nilius-Eliliwi V et al. Quantification of cell-free DNA for the analysis of CD19-CAR-T cells during lymphoma treatment. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2021; 23: 539–550. doi: 10.1016/j.jomtm.2021.10.009.

Study of *KDM1A* and *VEGF* changes as the responsible genes in the angiogenesis of breast cancer

Studie změn *KDM1A* a *VEGF* jakožto genů zodpovědných za angiogenezi karcinom prsu

Hashemi N., Kavousi M., Jamshidian F.

Department of Biology, East Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Summary

Background: Recent developments regarding the contribution of microRNAs to tumor angiogenesis and the oncogenic effects of microRNAs point to their potential role in breast cancer angiogenesis. Tumor-derived exosomes are considered a rich source of *microRNAs* that can regulate the function of other cells in the tumor microenvironment, including vascular endothelial cells. This study analyzes the effect of tamoxifen chemotherapy on the expression of a key microRNA, *miR-329*, and introduces a regulatory link between this microRNA and the *KDM1A* gene associated with the vascular endothelial growth factor (VEGF) messaging pathway. **Materials and methods:** MCF-7 breast cancer cells were purchased and cultured in a complete culture medium. These cells were treated with tamoxifen and then their exosomes were extracted from the culture medium. The RNAs of the exosomes were isolated and the expression of *miR-329*, *VEGF*, and *KDM1A* genes in the exosomes was investigated using the real-time polymerase chain reaction (PCR) method. **Results:** The results of this study showed that tamoxifen treatment increased the expression of *miR-329* in exosomes derived from MCF-7 cancer cells. The expression of *KDM1A* and *VEGF* genes in drug-treated cell exosomes is downregulated. **Conclusion:** The results of this experiment demonstrated that the treatment of breast cancer cells with tamoxifen reduces the expression of *VEGF* and *KDM1A* by increasing *miR-329*. The treatment therefore reduces angiogenesis, and thus its anti-tumor effects are applied.

Key words

breast cancer – tumor angiogenesis – exosome – miR-329 – tamoxifen

Souhrn

Východiska: Nejnovější poznatky ohledně podílu mikroRNA na nádorové angiogenezi a onkogeních účincích mikroRNA ukazují na jejich případnou roli v angiogenezi karcinomu prsu. Exozomy získané z nádoru jsou považovány za bohatý zdroj mikroRNA, které dokáží regulovat ostatní buňky v nádorovém mikroprostředí, vč. vaskulárních endoteliálních buněk. Tato studie analyzuje účinek chemoterapie tamoxifenem na expresi klíčové mikroRNA, *miR-329*, a upozorňuje na spojitost mezi touto mikroRNA a genem *KDM1A*, který se účastní dráhy vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF). **Materiál a metody:** Byly zakoupeny buňky karcinomu prsu MCF-7 a kultivovány v kompletním živném médiu. K těmto buňkám byl přidán tamoxifen a pak byly z média extrahovány jejich exozomy. Z nich byly izolovány RNA a pomocí metody polymerázové řetězové reakce (polymerase chain reaction – PCR) v reálném čase byla zkoumána exprese genů *miR-329*, *VEGF* a *KDM1A* v exozomech. **Výsledky:** Výsledky této studie ukázaly, že při léčbě tamoxifenem se v exozomech získaných z buněk karcinomu prsu MCF-7 zvýšila exprese genů *miR-329*. Expresse genů *KDM1A* a *VEGF* v exozomech buněk ošetřených léčivem byla downregulována. **Závěr:** Výsledky tohoto experimentu ukázaly, že po přidání tamoxifenu k buňkám karcinomu prsu dochází vlivem zvýšení *miR-329* ke snížení exprese *VEGF* a *KDM1A*. Tím se snižuje angiogeneze a uplatňují se tak protinádorové účinky tohoto léku.

Klíčová slova

karcinom prsu – nádorová angiogeneze – exozom – miR-329 – tamoxifen

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.



Dr. Faranak Jamshidian
Department of Biology
Faculty of Biological Sciences,
East Tehran Branch (Ghiamsdast)
Islamic Azad University
P.O. Box: 33955/16
Tehran, Iran
e-mail:
faranak.jamshidian@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 25. 2. 2022

Accepted/Přijato: 10. 5. 2022

doi: 10.48095/ccko2023281

Introduction

Breast cancer occurs as a result of the abnormal growth of cells in the breast. That growth pattern stops at a certain stage in benign tumors, whereas the malignancy development continues uncontrollably in malignant tumors [1].

Tamoxifen is a drug used to reduce or stop the effects of the female hormone, estrogen, in the body and is one of the drugs used in breast cancer treatment [2].

Exosomes are small vesicles (30–100 nm) that can transfer lipids, proteins, mRNAs, and microRNAs to the receptor cell when moving to other cells. Cancer cells have been shown to secrete far more exosomes than normal cells, thus transmitting tumor-dependent signaling molecules to surrounding cells [3].

MicroRNAs are a class of endogenous non-coding RNA molecules that regulate gene expression at the post-transcriptional level by mRNA degradation and/or translation inhibition. There exist more than 2,000 miRNA encoding genes in the human genome, which make up about one percent of the whole genome [4]. MicroRNAs are among the molecules being transferred by exosomes and regulate most of the cell's biological functions. They regulate translation and transcription programs and coordinate pathological as well as physiological processes such as development, cell differentiation, proliferation, apoptosis, and tumor growth [5]. MicroRNAs act as small guide molecules in RNA silencing and regulate the expression of various genes, both at the mRNA level and the protein level, through degrading the target mRNA and silencing the translation. One of the recent developments in this field of study is the understanding of their role in oncogenesis. Changes in the expression and regulation level of microRNAs play a role in the initiation, progression, and metastasis of various tumors. Biochemical and genetic evidence confirms the role of microRNAs in tumor development. The abnormal expression and regulation of mRNAs in cancer cells is a well-known phenomenon, the cause of which is yet unidentified [6].

The exact mechanism by which tumor cell-derived exosomes affect their constituent microenvironmental cells, including endothelial cells, has not yet

been determined, and the biological function of exosomal microRNAs in receptor cells is not well understood. Therefore, this study investigates the effect of tamoxifen chemotherapy drug on the expression of a key microRNA involved in angiogenesis, miR-329, in tumor exosomes and introduces a regulatory relationship between this microRNA and KDM1A gene, associated with VEGF messaging pathway.

Materials and methods

Cell preparation and culture

The MCF-7 breast tumor cell-line with NCBI CODE 135 and human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) cell-line were both purchased from the Iranian Genetic Resources Center. Subsequently, the cells were cultured in full culture medium containing fetal bovine serum and trypsin (GibCo). The flasks were kept inside an incubator with CO₂ saturation rate 5% and a temperature of 37 °C.

Tamoxifen treatment

In order to reach the appropriate dosage of tamoxifen, cell viability was evaluated by the half maximal inhibitory concentration (IC₅₀) through applying 3-(4,5-dimethylthiazole-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) to MCF-7 cell line. In brief, almost 10,000 cells/well were seeded into a 96-well plate in RPMI-1640 medium and were allowed to attach overnight. To increase the accuracy of the operation, 3 wells were dedicated to each condition. Subsequently, the cells were treated with different ascending doses of tamoxifen and incubated for 24, 48, and 72 h (37 °C, 5% carbon dioxide in air). Cell growth inhibition was determined using the MTT assay. The medium was removed and 20 µL of MTT (5 mg/mL) (Sigma, St. Louis, MO, USA) was added to each well of 96-well plate and were incubated for 4 h at 37 °C. Composed crystals dissolved by adding 200 µL of dimethyl sulfoxide (DMSO) to each well. Finally, the optimal absorbance level was measured by the ELISA-reader machine at 570 nm. The MTT assays were performed at least three times for each concentration of drug and the percentage of surviving cells relative to control (untreated sample) was determined. According to MTT assay, the IC₅₀ of

tamoxifen after 48 h was determined as 54 µM. Tamoxifen was dissolved in DMSO and then added to culture medium to the final desired concentration based on the determined IC₅₀ and filtered. The cells (at 80% confluency) were incubated with freshly prepared drugs for 48h in a humidified incubator before being trypsinized and washed with phosphate-buffered saline three times and stored at –70 °C.

Exosome isolation

Exosomes were isolated from the culture medium of MCF-7 cells. For this purpose, the culture medium was first centrifuged at 3,000 g for 10 min to separate the dead cells from the culture medium. Exoquick solution (System Biosciences, CA, USA) was then added to the supernatant. Vortex binds the exoquick solution to exosomes. Then it was incubated for 20 min at 4 °C. The centrifugation was afterwards performed at a speed of 1,500 g for 15 min. 50 µL phosphate buffered saline (PBS) was then added to the solution and pipetting was performed. The content was transferred to a microtube and placed on a heater for 5 min at 70 °C and then at –20 °C. Exosome isolation was performed from the supernatants of both treated and control cell groups, confirmation of which was done by microscopic examination, digital electron microscope (Digital FESEM, KYKY-EM3200, China), evaluating the size and morphology of the exosomes.

Exosome labeling

PKH26 (PKH26 Red fluorescent – Mini26-1, Sigma Aldrich, USA) was used to label the exosomes. 1 mL of the exosomes was transferred to a microtube, and 1 mL of Diluent C was added to it and gently pipetted. From the diluted paint PKH26, 1 mL was added into the microtube containing the exosome and then incubated at room temperature for 5 min. To stop the labeling, 2 mL of Diluent C was again added into the microtube and placed at room temperature for 5 more min. Then the exoquick solution was added with a ratio of 3 : 1 and kept at 4 °C for 20 min. Later, the solution was centrifuged for 20 min at 15,000 g. After centrifugation, the top solution was removed and the exosome-containing precipitate was

Tab. 1. Specific reverse and forward primers.

Gene	Forward primer	Reverse primer
<i>VEGF</i>	5-TGCAGATTATGCGGATCAAACC-3	5-TGCATTACATTGTGTGCTGTAG-3
<i>GAPDH</i>	5-ACCCACTCCTCCACCTTTGA-3	5-CTGTTGCTGTAGCCAAATTCGT-3
<i>U6snRNA</i>	5-CTCGCTTCGGCAGCACATATACT-3	5-ACGCTTCACGAATTTGCGTGTGC-3
<i>KDM1A</i>	5-GGGGCTCTTATTCTATGTT-3'	5-CAAAGAAGAGTCGTGGAATC-3'
<i>miR-329</i>	5-AGAGGTTTTCTGGGTCTCTG-3'	5-GAACATGTCTGCGTATCTC-3'

dissolved in 30 μ B PBS. The endothelial cells were then treated with stained exosomes, followed by incubation at room temperature for 12 h. Due to the presence of miRNAs in exosomes, the exosomal transmission of miR-329 to endothelial cells was investigated. In this regard, endothelial cells were treated by 100 μ g/mL of tumor exosomes and 50 μ g/mL of alpha-amanitin. The rate of miR-329 transferring to endothelial cells was evaluated at 0, 24, and 48 h post-treatment. The reason for using alpha-amanitin is to inhibit any transcription activity that can be induced by exosomal treatment in cells.

Exosome authenticity

The morphology and size of the purified exosomes were measured by scanning electron microscopy (Digital FESEM, KYKY-EM3200, China). For this purpose, a fraction of above-mentioned exosomes was fixed in 2.5% glutaraldehyde on a microscope slide, washed by PBS, and an ascending amount of ethanol was utilized for critical point dehydration. The slide was then dried on a glass substrate and coated with a thin layer of gold.

RNA isolation

RNA isolation from cells and exosomes was performed using the Trizol (Invitrogen) agent. After centrifuging the cells and adding 50 μ L of Trizol solution, 15 μ L of chloroform was added to it and incubated at room temperature for 2–3 min. After centrifugation at 12,000 g, the upper phase was removed and isopropanol was added and then the whole solution was incubated on ice for 10 min. The centrifugation was performed another time at 12,000 g for 10 min. Subse-

quently, 1 mL of 75% ethanol was added to the residual precipitate, and centrifugation was performed again at 7,500 g at 4 $^{\circ}$ C for 5 min. The RNA sample was stored in a freezer at -80° C. The quantitative analysis of the isolated RNA was done using spectrophotometry (NanoDrop Technologies, Wilmington, DE, USA).

Investigating the expression level of *KDM1A*, *VEGF*, and *miR-329*

cDNA was generated using the first strand cDNA Synthesis kit (Thermo Fisher Scientific, MA, USA), Oligo dT, and random hexamer primers. In order to perform the real-time polymerase chain reaction (PCR), the forward and reverse primers (Tab. 1), cDNA, DEPC water, Mastermix, and CybrGreen dye were all added and the solution was placed in a thermocycler. Data analysis was performed using the threshold cycle comparison method according to the table below. Normalization of changes in miRNA expression level was done in comparison with the endogenous

U6 snRNA expression level, while the expression level of other genes was compared with glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH). Data analysis was performed using ABI step one Real-Time PCR Software v2.0.2 (Applied Biosystems, UK) software, Excel software (Microsoft, Redmond, WA, USA, 2010), and GraphPad software.

Statistical analysis

Statistical analysis of the obtained data was performed using SPSS v.20 software (IBM, Armonk, NY, USA) and Anova test and Tukey follow-up test. $P < 0.05$ was considered significantly meaningful in this study.

Results

Exosome isolation confirmation

The size and morphology of the exosomes were evaluated by scanning electron microscope (SEM). The results showed that the isolated exosomes had a spherical appearance with a size range of 30–150 nm (Fig. 1).

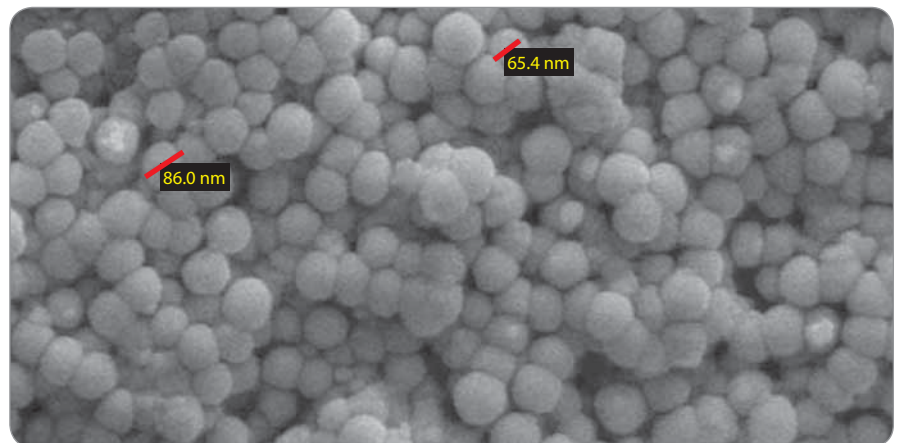


Fig. 1. Characterization and cellular uptake of breast cancer cell-derived exosomes. Scanning electron micrograph of purified exosomes derived from MCF-7 breast cancer cells showed isolated vesicles that are spherical in shape and around 30–100 nm in size.

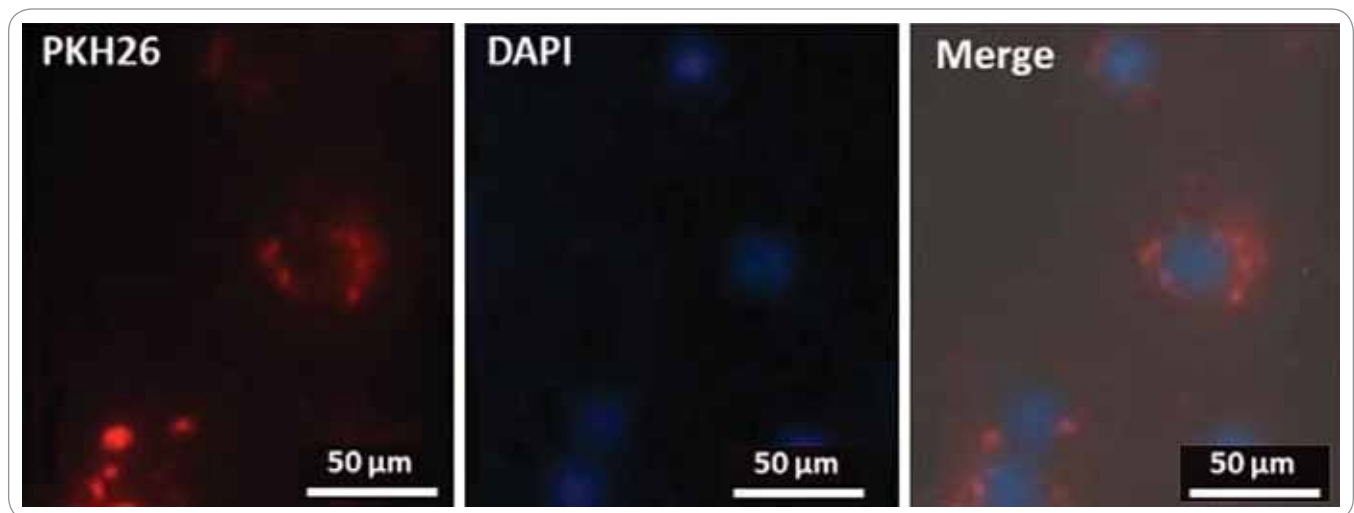


Fig. 2. Cellular uptake of exo-MCF-7 labelled with fluorescent red dye PKH26 by endothelial cells. A red fluorescence in the cytoplasm of the human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) indicates cellular internalization of exo-MCF-7 into HUVECs. Staining with 4',6'-diamidino-2-phenylindole (DAPI) was used to visualize the nuclei. The bar represents 50 µm.

Measurement of endothelial cells' ability to absorb PKH26 fluorescent-labeled tumor exosomes

In order to determine the ability of endothelial cells to absorb tumor exosomes, HUVEC endothelial cells were treated by PKH26-labeled fluorescent colored exosomes. They were then incubated for 12 h. Fluorescent microscopic analysis showed that PKH26 fluorescent-labeled exosomes are located in the cytoplasm of endothelial cells (Fig. 2). This indicates the ability of HUVECs to absorb exosomes derived from breast tumor cells.

Examination of *miR-329* expression level in exosomes isolated from MCF-7 breast cancer cells

To investigate the angiogenic effects of exo-MCF-7 on endothelial cells, we evaluated *KDM1A* and *VEGF* mRNA expression levels by RT-qPCR, relative to *GAPDH* as the housekeeping gene, in HUVECs following treatment with exo-MCF-7 (100 µg/mL) or vehicle control (PBS). This study showed that exo-MCF-7 can upregulate transcript levels of *KDM1A* and *VEGF* in HUVECs in a time-dependent manner (Graph 1). Consistently, exo-MCF-7 had also a significant influence on *VEGF* protein levels in HUVECs (Graph 2). Moreover, this study also revealed an increase in *VEGF* protein secretion of endothelial cells treated with

100 µg/mL of exosomes after 48 h. Thus, the increased *VEGF* protein expression and secretion after exo-MCF-7 treatment was consistent with its augmented mRNA expression levels. According to Graph 2, the *miR-329* expression level in tumor cell-derived exosomes treated with tamoxifen has a higher expression than exosomes derived from the control cell group. This result suggests that tamoxifen treatment may alter the expression profile of miRNAs which have tumor suppressor activities such as *miR-329* in tumor cell-derived exosomes. The expression level of *miR-329* being treated with tamoxifen has upregulation. All experiments were conducted three times independently.

Transferring *miR-329* from MCF-7 breast tumor cell-line to HUVEC endothelial cells

Initially, the exosomal transfer of *miR-329* to endothelial cells was investigated due to the presence of miRNAs in the exosomes. For this reason, HUVEC endothelial cells were first treated by 100 µg/mL alpha-amanitin, and then the rate of *miR-329* transfer to endothelial cells was assessed at 0, 24, and 48 h post-treatment. The reason lying behind using alpha-amanitin is to inhibit any transcription activity that can be induced by exogenous exosomes in the endothelial cells. As it is seen in Graph 1,

the level of *miR-329* transcripts in endothelial cells treated by exosomes and alpha-amanitin increased significantly, more than twice, over time.

Effects of breast tumor cells-derived exosomes on the expression level of *KDM1A* and *VEGF* genes

Tumor-derived exosomes that have been left untreated induced the expression level of *KDM1A* and *VEGF* genes time-dependently. Much to our surprise, in contrast, tamoxifen-treated tumor exosomes reduced *KDM1A* and *VEGF* expression levels over time. Therefore, given the greater presence of *miR-329* in tamoxifen-treated tumor exosomes, it is comprehended that the *miR-329* exosomal transfer reduces the expression level of *KDM1A* and *VEGF* in endothelial cells after 24 and 48 h significantly and time-dependently. Therefore, it is assumed that the exosomal transfer of *miR-329*, which is a tumor suppressor, from the mammary tumor cells being treated by tamoxifen may have an inhibitory effect on angiogenesis through decreasing the activity and expression level of *KDM1A* and *VEGF* pro-angiogenic genes (Graphs 5, 6).

Discussion

Cancer cells seek to activate regulatory pathways for survival and development, as well as to obtain the metabolites and

growth factors they need [7]. Since angiogenesis is developed by microenvironmental changes in cancer cells through tumor exosomes, it appears that inhibiting angiogenesis is mediated by the anti-angiogenic chemotherapy drug, tamoxifen, through modulating related miRNAs' expression. Therefore, it is assumed that tumor cell exosomes should be targeted to inhibit angiogenesis [8]. Tumor-derived exosomes are considered as a rich source of miRNAs that could regulate the function of other cells in the tumor microenvironment, including vascular endothelial cells. However, the exact mechanisms by which tumor cell-derived exosomes affect their microenvironmental cells, as well as the biological function of exosomal miRNAs in cells, have not been well established [9]. Therefore, this study evaluated the effect of one of the chemotherapy drugs, tamoxifen, on the expression level of a key microRNA involved in angiogenesis, *miR-329*, and tried to introduce a regulatory relationship between this microRNA and *KDM1A* gene associated with the VEGF messaging pathway. The results showed that the expression of *miR-329* in the exosomes derived cells treated by tamoxifen increased significantly and time-dependently. On the other hand, the expression of *KDM1A* and *VEGF* genes in drug-treated cell exosomes had a downward pattern.

In 2015, Tahakashi et al. investigated the breast tumor-derived miRNAs and introduced these microRNAs as a diagnostic biomarker in the treatment of breast cancer [10]. The result of the present study, in line with the research of Tahakashi et al., confirm the role of *miR-329* as a diagnostic biomarker in breast cancer. In 2015, Hannafon et al. concluded that the use of the anti-cancer drug docosahexaenoic acid (DHA) changes the exosomal secretions of breast cancer cells. They isolated MCF7 and MDA-MB-231 breast cancer cell exosomes after treatment with DHA and observed an increase in the secretion of exosomes and the content of miRNAs of DHA-treated exosomes. The expression level of miRNA-83 in MCF7-treated exosomes had changed. The group concluded that DHA alters the

exosomal secretions of breast cancer cells and their miRNA content, thereby inhibiting angiogenesis [11]. Although the chemotherapy drug used in the present study, tamoxifen, is different from that of Hannafon et al., the results are in line with each other in terms of diminishing the expression level of genes targeting the angiogenesis and cancer development.

Recent research suggests that *KDM1A* is an endothelial biomarker that promotes angiogenesis. It has recently been discovered that *KDM1A* is a transferring inducer between the epithelium and the mesenchymal tissue, thus expanding the invasion of breast cancer cells. Tumor secretions stimulate the activation of p38 MAPKs / NF- κ B, and activation of many gene-producing genes including *VEGF*, *MMP-9*, and *IL-8*. AA98, which is the anti-molecular antibody, interferes with this signaling. The association of *KDM1A* with tyrosine kinase P59, phosphorylate P125, and paxillin promotes the migration of endothelial cells. *KDM1A* promotes angiogenesis in both laboratory and somatic cell conditions [12]. Increasing the expression level of *KDM1A* facilitates the endothelial response to the kinase Src stimulated by VEGF or VEGF-induced Src kinase family (SKF), p38 mitogen-activated protein kinase (MAPKs) and NF-kappaB activation, and subsequently increases the migration of endothelial cells and tube formation. CD146 is a co-receptor for VEGFR-2; therefore, suppression of CD146 by *miR-329* impairs signaling and angiogenesis induced by VEGF [13].

The expression level of *miR-329* decreases in various tumors and its re-expression in the cell prevents the growth and development of melanoma. A characteristic of rheumatoid arthritis, which is a chronic autoimmune disease, is angiogenesis and cartilage decay, in which *miR-329* has a role [14]. *miR-578* and *miR-329* play a role in the process of angiogenesis in breast cancer associated with the BRCA gene. Laboratory evaluations on HEK293, MCF-7, and SUM149PT cells to investigate the role of *miR-578* and *miR-329* have shown that these miRNAs have been suppressed in breast cancer associated with BRCA 1 & 2. *miR-578* and *miR-329* are associated with the central

connection, or focal adhesion, the VEGF vascular endothelial growth factor, and the signaling pathway of hypoxia inducible factor-1 (HIF-1). *miR-578* and *miR-329* control angiogenesis in breast cancer associated with *BRCA 1/2* and do so by regulating the vascular endothelial vascular growth factor VEGF and factor 1 by inducing HIF-1 [15]. In line with this research, the present study showed that when the tamoxifen-treated exosomes were transferred to the endothelial cell line, the expression of *VEGF* gene had a decreasing pattern.

Based on the results of the present study on the MCF-7 breast cancer cell line, it was found that there was a significant relationship between 54 μ M dose of tamoxifen and MCF7 cell supernatant exosomes, in a way that the expression level of exosomal *miR-329* showed a significant increase. In this study, the effect of tamoxifen-treated tumor-derived exosomes was evaluated on the HUVEC endothelial cell line to assess the process of angiogenesis and treatment of breast cancer in its early stages. Applying the experiment group to the endothelial cell line reduces the expression of *KDM1A* gene in endothelial cells significantly over time. The second gene studied in this study was *VEGF*, the result of which was the same as *KDM1A*. Ultimately, this paper could conclude that the exosomal transfer of *miR-329* to endothelial cells reduces the expression of genes responsible for the angiogenesis process, including *VEGF* and *KDM1A*, identification of which could mitigate the tumor process.

When breast cancer cells are treated with tamoxifen, the level of *miR-329*, which is a tumor suppressor microRNA in the exosomes of these cells, is much higher than in untreated cancer cells. In contrast, when tamoxifen-treated tumor-derived exosomes are transferred to endothelial cells, the expression level of *KDM1A* and *VEGF* genes declines in a time-dependent manner. This achievement brings us to the idea that that the therapeutic effect of tamoxifen on breast cancer lies behind its relationship with the expression level of exosomal miRNAs that regulate the cancer microenvironment.

Conclusion

The results of this experiment demonstrated that the treatment of breast cancer cells with tamoxifen, by increasing *miR-329*, reduces the expression of *VEGF* and *KDM1A* and thus reduces angiogenesis, and thus its anti-tumor effects are applied.

Acknowledgments

This study was conducted at the Genetic, cellular and molecular laboratory of Islamic Azad University- East Tehran Branch (Ghiamdast), thus appreciating the spiritual support of this center is admitted.

Availability of data and materials

The data used in this study are available and could be demanded from the corresponding author.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

Niloufar Hashemi: conceptualization, methodology, software, validation, data curation, writing – review and editing;

Dr. Mahsa Kavosi: validation, formal analysis, conceptualization, writing – original draft, investigation, methodology, resources;

Dr. Faranak Jamshidian: conceptualization, supervision, project administration, methodology, investigation, data curation, visualization, writing – original draft, validation, formal analysis, conceptualization, resources, data curation, software.

Consent for publication

All the authors confirm that the manuscript represents their honest work.

References

- Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339(22): 1609–1618. doi: 10.1056/NEJM199811263392207.
- Folkman J. Fundamental concepts of the angiogenesis process. *Curr Mol Med* 2003; 3(7): 643–651. doi: 10.2174/1566524033479465.
- Cristofanilli M, Charnsangavej C, Hortobagyi GN. Angiogenesis modulation in cancer research: novel clinical approaches. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 1(6): 415–426. doi: 10.1038/nrd819.
- Folkman J. Angiogenesis. *Annu Rev Med* 2016; 57: 1–18. doi: 10.1146/annurev.med.57.121304.131306.
- Makrilia N, Lappa T, Xyla V et al. The role of angiogenesis in solid tumors: an overview. *Eur J Intern Med* 2019; 20(7): 663–671. doi: 10.1016/j.ejim.2009.07.009.
- Bergers G, Benjamin L. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 2013; 3(6): 401–410. doi: 10.1038/nrc1093.
- Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2020; 28(10): 1684–1691. doi: 10.1200/JCO.2009.24.9284.
- Hida K, Maishi N, Sakurai Y et al. Heterogeneity of tumor endothelial cells and drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2016; 99(Pt B): 140–147. doi: 10.1016/j.addr.2015.11.008.
- Panji M, Behmard V, Zare Z et al. Suppressing effects of green tea extract and Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) on TGF- β -induced Epithelial-to-mesenchymal transition via ROS/Smad signaling in human cervical cancer cells. *Gene* 2021; 794: 145774. doi: 10.1016/j.gene.2021.145774.
- Takahashi RU, Miyazaki H, Ochiya T. The roles of microRNAs in breast cancer. *Cancers* 2019; 7(2): 598–616. doi: 10.3390/cancers7020598.
- Hannafon B, Carpenter K, Berry W et al. Exosome-mediated microRNA signaling from breast cancer cells is altered by the anti-angiogenesis agent docosahexaenoic acid (DHA). *Mol Cancer* 2015; 14: 133. doi: 10.1186/s12943-015-0400-7.
- Goel S, Duda DG, Xu L et al. Normalization of the vasculature for treatment of cancer and other diseases. *Physiol Rev* 2011; 91(3): 1071–1121. doi: 10.1152/physrev.00038.2010.
- Chaffer CL, Weinberg RA. A perspective on cancer cell metastasis. *Science* 2011; 331(6024): 1559–1564. doi: 10.1126/science.1203543.
- Maleki N, Ravesh RK, Salehiyeh S et al. Comparative effects of estrogen and silibinin on cardiovascular risk biomarkers in ovariectomized rats. *Gene* 2022; 823: 146365. doi: 10.1016/j.gene.2022.146365.
- Maleki N, Sharbati A, Yavari N et al. Silibinin exerts anti-cancer activity on human ovarian cancer cells by increasing apoptosis and inhibiting epithelial-mesenchymal transition (EMT). *Gene* 2022; 823: 146275. doi: 10.1016/j.gene.2022.146275.

For complete enclosures, see the online version of the article at www.likos.cz.

Neurobiológia mnohopočetného myelómu a jej terapeutické využitie – výsledky pilotnej štúdie s kontrolným ramenom

Neurobiology of multiple myeloma and its therapeutical use – results of the pilot study with a control arm

Kotouček P.¹, Enright R.², Gregor Sorgerová S.³, Hunáková Ľ.⁴, Chlebcová V.³, Cholujová D.⁵, Jakubíková J.⁵, Mravec B.^{6,7}, Nanišová E.³, Paneková Ľ.³, Sedlák J.^{5,8}

¹ Haematology Department, Broomfield Hospital, MSE NHS FT, Chelmsford, UK

² Department of Educational Psychology, University Wisconsin-Madison, Madison, and International Forgiveness Institute, Madison, Wisconsin, USA

³ Ústav klinickej psychológie, Fakulta psychológie, Paneurópska vysoká škola, Bratislava, Slovenská republika

⁴ Imunologický ústav, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava, Slovenská republika

⁵ Biomedicínske centrum, Ústav experimentálnej onkológie, Slovenská akadémia vied, v.v.i., Bratislava, Slovenská republika

⁶ Fyziologický ústav, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava, Slovenská republika

⁷ Biomedicínske centrum, Ústav experimentálnej endokrinológie, Slovenská akadémia vied, v.v.i., Bratislava, Slovenská republika

⁸ Nadácia Výskum rakoviny, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Myelómové bunky, ktoré sa nachádzajú v nike kostnej drene, sú ovplyvňované nielen okolitými stromálnymi bunkami, ale aj axónmi sympatikového nervového systému. Nervový systém tak môže priamo stimulovať procesy súvisiace s progresiou myelómu. Diagnóza a klinický priebeh myelómu spôsobujú pacientovi distress, výrazne zvyšujúci aktivitu sympatikových nervov adrenergických signálov, ktoré ďalej podporujú rast nádoru. Vystáva preto otázka, či je možné využiť psychologické intervencie, ovplyvňujúce činnosť sympatikového nervového systému, v liečbe myelómu. V tejto práci sa zameriavame na skúmanie vplyvu psychologickej intervencie na aktivitu autonómneho nervového systému a vybrané imunitné markery pacienta s mnohopočetným myelómom. **Súbor pacientov a metódy:** Z celkového počtu 12 pacientov s ochorením monoklonálna gamopatia neurčeného významu (monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS) alebo mnohopočetný myelóm bolo 8 zaradených do intervenčného ramena s aplikáciou tzv. forgiveness therapy (terapia odpúšťaním) a 4 do kontrolného ramena. Pacienti boli v rôznych štádiách liečby, od klinického sledovania až po aktívnu imuno-chemoterapiu a autológnu transplantáciu krvotvorných buniek. Počas intervencie bola meraná jednak aktivita ochorenia (MGUS alebo myelómu) a potom psycho-neuro-imunologické parametre pacienta: intenzita depresie, úzkosti a hnevu validovaným testom PROMIS, aktivita parasympatikového (PNS) a sympatikového nervového systému (SNS) pomocou variability srdcovej frekvencie a imunitný profil metódou prietokovej cytometrie z periférnej krvi. **Výsledky:** U pacientov, ktorí ukončili intervenciu sa významne zlepšili hodnoty PROMIS, došlo u nich ku štatisticky významnému zvýšeniu zastúpenia zdravých plazmatických buniek CD138⁺38⁺ (p = 0,04), B pamäťových lymfocytov CD27⁺ (p = 0,02) a hodnôt plazmacytoidných dendritických buniek CD123⁺ (p = 0,03). Hodnoty variability srdcovej frekvencie PNS index, SNS index, stresový index, smerodajná odchýlka NN intervalov (standard deviation of NN intervals – SDNN) a stredná hodnota štvorcov rozdielov následných intervalov RR (root mean square of the successive differences – RMSSD) sa výrazne zlepšili u väčšiny účastníkov. **Záver:** Intervencia forgiveness therapy je schopná znížiť celkový distress, znížiť aktivitu sympatikového nervového systému a obnoviť parametre imunitného profilu u pacientov s plazmacelárnou dyskráziou, ktorí trpeli chronickým stresom spôsobeným dlhodobým potlačeným hnevom

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.



Dr. Pavel Kotouček, PhD, FRCPath
Haematology Department
Broomfield Hospital, MSE NHS FT
Court Road
Chelmsford CM1 7ET
UK
e-mail: Pavel.Kotoucek@nhs.net

Obdržané/Submitted: 21. 12. 2022

Prijaté/Accepted: 10. 1. 2023

doi: 10.48095/ccko2023287

a neodpustením. Naše nálezy poukazujú na to, že integratívny prístup v liečbe mnohopočetného myelómu môže zlepšiť kvalitu života pacienta a tak i celkovú účinnosť imuno-chemoterapie. Nové randomizované štúdie sú potrebné na testovanie integratívnej liečby myelómu najmä z aspektu zlepšenia celkového prežívania.

Kľúčové slová

mnohopočetný myelóm – neurobiológia nádorových chorôb – sympatikový nervový systém – terapia odpúšťaním

Summary

Background: Myeloma cells, occupying a bone marrow niche, are influenced not only by neighbouring stroma cells but also by signals from the axons of sympathetic nervous system. The nervous system is directly involved in the process of myeloma progression. Among other cancers, patients with myeloma suffer the most difficult distress generating intensive adrenergic signals, causing its further progression. There is a question arising from these facts regarding whether psychological interventions, modulating a function of the nervous system, can further improve outcomes of myeloma treatments. We focus on interactions between myeloma cells and the nervous system. **Patients and methods:** Twelve patients with monoclonal gammopathy of indetermined significance (MGUS) or myeloma have participated in this study; eight in the interventional arm with the intervention of forgiveness therapy and four in the control arm. The patients were in various phases of their treatment, from active observation to immuno-chemotherapy and autologous stem cell transplant. Two major types of parameters were measured during the intervention: parameters of the activity of the disease (MGUS or myeloma) and psycho-neuro-immunological parameters of the patient, such as psychological depression, anxiety, and anger by the validated test PROMIS, as well as activity of the autonomic nervous system by heart rate variability, and immune profile by flow cytometry of peripheral blood. **Results:** Patients who completed the forgiveness intervention showed improvement of depression, anxiety, and anger measured by PROMIS above population average, significant expansion of physiological plasma cells CD138⁺38⁺ (P = 0.04), B memory lymphocytes CD27⁺ (P = 0.02), and dendritic plasmacytoid cells CD123⁺ (P = 0.03). Parameters of heart rate variability such as parasympathetic nervous system (PNS) index, sympatic nervous system (SNS) index, stress index, standard deviation of NN intervals (SDNN) and root mean square of the successive differences (RMSSD) had improved in a majority of patients. **Conclusion:** An intervention centered on forgiveness therapy was able to improve distress, reduce adrenergic signals in the autonomic nervous system, and restore parameters of the immune profile of patients with plasma cell dyscrasia who suffered from chronic stress caused by repressed anger and unforgiveness. Integrative treatment of myeloma can improve the quality of life of patients and thus affect the efficiency of immuno-chemotherapy. New randomised trials are warranted to test the integrative treatment of myeloma that might be able to improve overall survival.

Key words

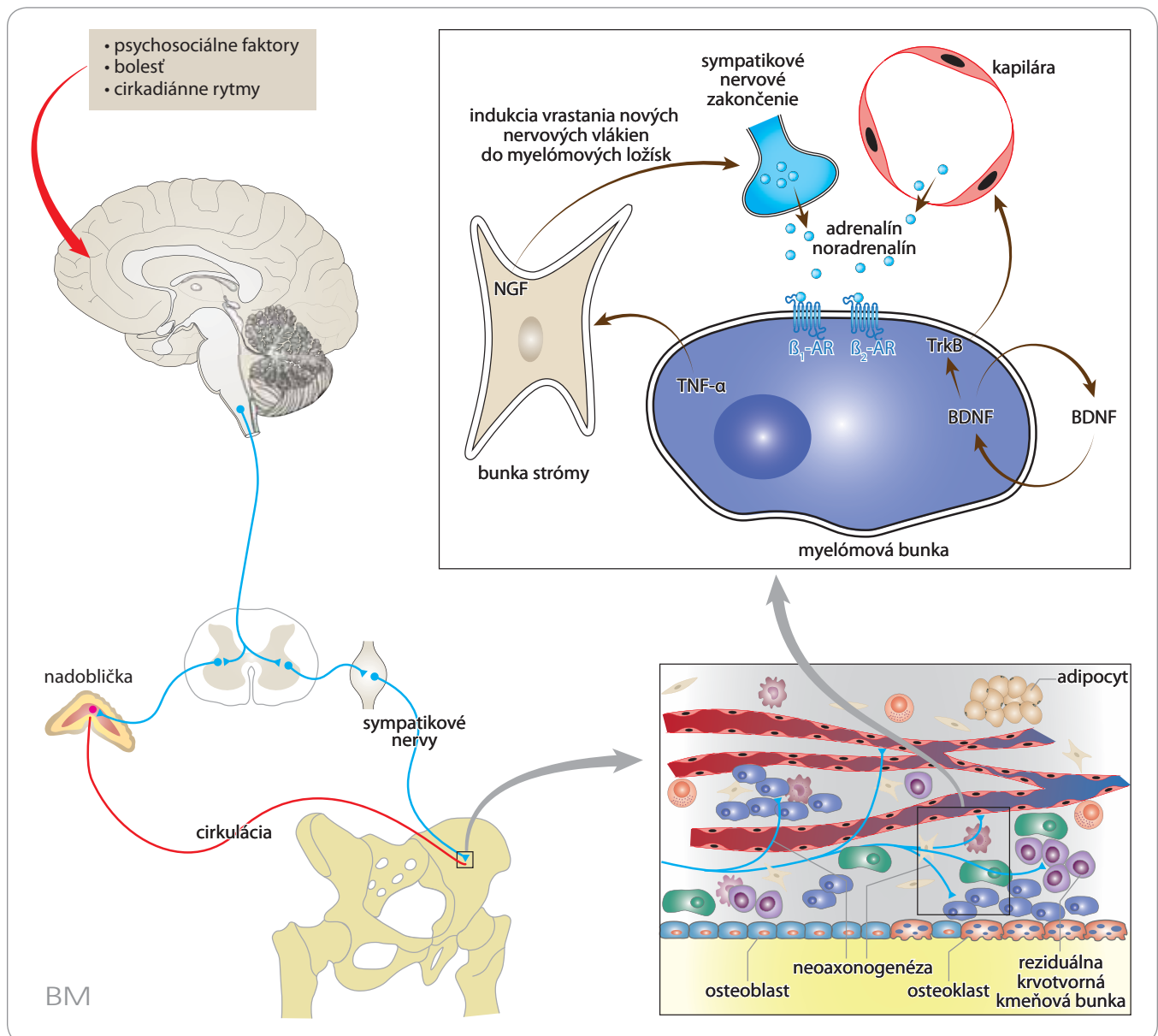
multiple myeloma – neurobiology of cancer – sympathetic nervous system – forgiveness therapy

Úvod

Mnohopočetný myelóm (MM) predstavuje druhé najčastejšie malígne ochorenie krvi [1]. Podľa International Agency for Research on Cancer pri Svetovej zdravotníckej organizácii (IARC WHO) sa v roku 2020 globálne odhadovalo 98 613 nových prípadov MM mužov, čo predstavuje štandardizovanú incidenciu (priamou metódou na svetovú štandardnú populáciu – age-standardized rates – world – ASR-W) 2,2/100 000 a 77 791 nových prípadov u žien s incidenciou 1,5/100 000 (ASR-W) [2]. Incidencia narastá s vekom, čo je spôsobené imunosenesciou, starnutím imunitného systému. Najviac pacientov je diagnostikovaných vo veku 60–70 rokov. Nárast incidence MM, ktorý sa pozoruje najmä vo vyspelých krajinách, sa dáva do súvislosti s vyšším odborným povedomím a lepšimi diagnostickými možnosťami pri tomto ochorení najmä v poslednom desaťročí [3]. Podľa údajov Národ-

ného onkologického registra SR sa na Slovensku v poslednom doteraz štatisticky spracovanom a publikovanom roku 2012 registrovalo 149 novozistených prípadov MM u mužov, čo predstavuje incidenciu 3,9/100 000 (ASR-W) a 168 prípadov u žien s incidenciou 2,9/100 000 (ASR-W) [4]. Bunky MM vznikajú transformáciou plazmatickej bunky v postgerminálnom centre lymfatickej uzliny na MM bunku [5]. Podobne ako pri iných typoch nádorových chorôb [6,7] aj bunky MM sú ovplyvňované nervovým systémom. Ložiská MM v kostnej dreni sú bohato inervované sympatikovými nervami [8]. Tieto interakcie sú predmetom výskumu neurobiológie MM. Priekopnícke objavy spred viac ako päťdesiat rokov podrobne opisujú nervové vlákna vstupujúce do kostí cez foramen nutricium a sledujúce vetvenie arteria nutriens [9]. Z celého sympatikového nervového systému v organizme sa približne až 5 % podieľa na inervácii kostnej drene [10]. Vlákna sympatikového

systému sa vnútri kostnej drene rozvetvujú, takže vytvárajú bohatú sieť a končia v centre hematopoetickej niky [11], ktorá je u pacientov s MM malígne transformovaná na MM niku [12]. Z hľadiska neurobiológie MM je významné, že samotné MM bunky podporujú neoaxonogézu, tj. vytváranie nových axónov nervového systému prostredníctvom tvorby cytokínu faktor nádorovej nekrózy α (tumor necrosis factor α – TNF- α). Bunky strómy kostnej drene začnú pod vplyvom tohto faktora syntetizovať nervový rastový faktor (nerve growth factor – NGF). Takto do MM ložísk vrastajú ďalšie nervové vlákna [13]. Následne bohatá spleť sympatikových axónov obkolesuje MM bunky. Malígne plazmatické bunky exprimujú na svojom povrchu β 1 a β 2 podtypy adrenergických receptorov, pomocou ktorých reagujú na neurotransmitery uvoľňované zo zakončení sympatikových neurónov. Noradrenalín, základný neurotransmitter sympatikových postgangliových neuró-



Obr. 1. Vzťahy medzi bunkami mnohopočetného myelómu a centrálnym nervovým systémom pacienta.

BDNF – mozgový neurotrofický faktor, NGF – nervový rastový faktor TNF- α – faktor nádorovej nekrózy, TrkB – receptorová tyrozín kináza B

nov, aktivuje tieto receptory a tým v MM bunkách stimuluje produkciu vaskulárneho endoteiálneho rastového faktoru (vascular endothelial growth factor – VEGF). VEGF umožňuje MM bunkám sa pevne usídlieť v krvotvorných nikách a následne podporuje ďalší rast MM ložísk v kostnej dreň. Hladiny VEGF pritom korelujú so stupňom deštrukcie kostnej matrix a celkovou prognózou pacienta [14]. Mozgový neurotrofický faktor (brain derived neurotrophic factor – BDNF) je nervový rastový faktor produkovaný priamo MM bunkami. Au-

tokrinným mechanizmom má silný proliferatívny a chemotaktický účinok na MM bunky. Ich migráciu indukuje aktiváciu signálnej cesty BDNF/TrkB, ktorá je tiež hlavnou dráhou v angiogenéze [15,16]. V poslednom čase pribúdajú dôkazy, že zvýšené hladiny noradrenalinu a adrenalinu, dvoch základných stresových hormónov uvoľňovaných zo sympatikoadrenálneho systému počas psychologického stresu, priamo podporujú rast a metastázovanie nádorov [17], vrátane MM. Tento vplyv je pritom nezávislý od narušenia imunitného dozoru

spôsobeného týmito neurotransmitermi a hormónmi sympatikoadrenálneho systému [18]. Vzťahy medzi MM bunkami, bunkami centrálného nervového systému a bunkami strómy kostnej drene sú znázornené na obr. 1.

Publikované údaje poukazujú na to, že znižovanie adrenergnej signalizácie (tj. aktivity sympatikových nervov a drene nadobličiek) pôsobiacej na MM ložiská kostnej drene farmakologickými alebo nefarmakologickými intervenciami môže zlepšovať výsledky liečby a celkové prežívanie pacientov

s novodiagnostikovaným ako i relabovaným MM. Dr. James Whyte Black, škótsky lekár, nositeľ Nobelovej ceny za medicínu v 1988, syntetizoval vo svojom laboratóriu propranolol, prvý syntetický betablokátor, v 60. rokoch minulého storočia [19]. Od tých čias sa betablokátoři stali významnou terapeutickou intervenciou v medicíne [20]. Rozsiahla retrospektívna štúdia u 1 971 pacientov s novodiagnostikovaným MM ukázala signifikantne zlepšené 5-ročné celkové prežívanie až 66,0 % u tých, ktorí užívali betablokátor z internistickej indikácie v porovnaní s 39,3 % u pacientov bez betablokátorov [21]. Podobné výsledky popísala štúdia u 208 pacientov s relapsom MM. Pacienti, ktorí užívali propranolol popri imuno-chemoterapii mali medián celkového prežívania 44 mesiacov oproti 22 mesiacov bez betablokátorov [22]. V randomizovanej štúdii u pacientov s MM liečených autológnu transplantáciou betablokátoři zlepšili profil génovej expresie typu CTRA (conserved transcriptional response to adversity). Tento profil je obvyčajne zhoršený u recipientov transplantácie krvotvorných kmeňových buniek [23].

Psychický distress vo forme úzkosti a depresie aktivuje sympatiko-adrenálny systém a teda generuje zvýšenú adrenergnú signalizáciu a je spojený s negatívnym prežívaním a horšou kvalitou života. Naopak zníženie úrovne stresu a úzkosti pomocou antidepressívnej liečby a psychoterapie môže zlepšiť výsledky liečby MM [8]. MM výrazne znižuje kvalitu života pacienta. Veľká austrálska štúdia porovnala úroveň obmedzenia fyzických schopností, psychického distressu, sebahodnotenie vlastného zdravia a sebahodnotenie kvality vlastného života u 22 505 onkologických pacientov s 244 000 zdravých ľudí. Najhorší stupeň disability, psychologického distressu a najhoršiu kvalitu života pozorovali u pacientov s MM, za nimi nasledovali pacienti s rakovinou pľúc, potom s non-Hodgkinovým lymfómom, rakovinou prsníka, prostaty a najlepšie skórovali pacienti s melanómom [24]. Terapeutické intervencie, ktoré zbavujú pacienta s MM tohto distressu, nielenže znižujú nadmernú adrenergnú signalizáciu, zlepšujú kvalitu jeho života, ale môžu

aj zvýšiť účinnosť imuno-chemoterapie a tak celkové prežívanie. Nemecká štúdia popísala u 114 pacientov s novodiagnostikovaným MM, že polovica z nich mala intenzívny záujem o psycho-onkologickú intervenciu v čase diagnózy, najmä relaxačné techniky (21 %), psychologické poradenstvo (20 %) a skupinovú terapiu (18 %). 24 % všetkých týchto pacientov mali príznaky depresie a 8 % úzkosti [25]. Iná štúdia u pacientov s hematologickými ochoreniami popísala výskyt dlhodobého hnevu u 15 % pacientov s MM (12 % u benígnych hematologických ochorení, 9 % u leukémií a 14 % u lymfómov) [26]. Správne ciele psychoterapie sú efektívne v liečbe spomínaných príznakov. Najnovšia slovenská monografia Psychoonkológia uvádza účinné psychologické terapie ako logoterapia (terapia nájdením zmyslu života), ďalej intervenciu zameranú na vďačnosť a tzv. forgiveness therapy (terapia odpúšťaním) [27].

Prvá štúdia vplyvu psychoterapie u pacientov s myelómom na Slovensku

Návrat ku zdraviu 2020 je názov multicentrickej štúdie s kontrolným ramenom, ktorá bola realizovaná od januára 2021 do februára 2022 s cieľom zlepšiť kvalitu života pacientov s MM, znížiť ich distress ako je úzkosť, depresia a hnev s vedeckou hypotézou následného zlepšenia parametrov imunitného systému, autonómneho nervového systému a kontroly MM. Z mnohých účinných nefarmakologických metód bola vybratá psychoterapeutická intervencia forgiveness therapy (terapia odpúšťaním druhej osobe alebo sebe). Je to validovaná metóda a jedna zo základných terapeutických intervencií spoločnosti American Psychological Association. Bola zvolená z dôvodu, že problém psychologického distressu spôsobeného potlačeným hnevom a neodpustením sa vynáral opakovane v rozhovoroch s pacientami a ich rodinnými príslušníkmi na stretnutiach Slovenskej myelómovej spoločnosti [28]. Forgiveness therapy preukázala v randomizovaných štúdiách účinnosť v zlepšení ukazovateľov kvality života a somatických parametrov, napr. prietoku krvi koronárnymi artériami

alebo počtu CD4 buniek u pacientov s HIV [29,30].

Metódy

Štúdia bola multicentrická s kontrolným ramenom. V intervenčnom ramene bola použitá intervencia forgiveness therapy pod dohľadom Roberta Enrighta, autora metódy [31]. Prebiehala na území Slovenskej republiky od 12. januára 2021, kedy bola schválená Etickou komisiou Bratislavského samosprávneho kraja, do 27. februára 2022. Do štúdie sa zapojilo 6 hematologických centier. Účastníci absolvovali približne 30-minútové online terapeutické sedenia raz týždenne počas 15 týždňov. Na začiatku a po ukončení intervencie účastníci vyplnili dva psychologické dotazníky online alebo zaslané poštou (nakoľko štúdia prebiehala počas vrcholu pandémie COVID-19): 1. EFI30/ESFI30 (Enright Forgiveness Inventory/Enright Self Forgiveness, 30 otázok), 2. PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System). Všetky dotazníky boli vo formáte GOOGLE.FORM, dostupné účastníkom online. V rovnakom čase bol meraný imunitný profil z krvného odberu a variabilita srdcovej frekvencie pomocou prenosného EKG prístroja FAROS, doma alebo na Lekárskej fakulte Univerzity Komenského v Bratislave.

Inkluzívne a exkluzívne kritéria

Štúdie sa mohol zúčastniť pacient starší ako 18 rokov s potvrdenou diagnózou MGUS, asymptomatický alebo symptomatický MM, sekrečného typu IgG, IgA, IgM alebo IgD, ľahkoreťazcového typu alebo nesekrečného typu. Systémová amyloidóza typu AL nebola prekážkou. Pacient musel byť schopný pochopiť pravidlá štúdie a podpísať informovaný súhlas pacienta. Pacient musel mať aktívnu znalosť slovenčiny, češtiny alebo angličtiny. S účasťou pacienta v štúdii musel súhlasiť jeho ošetrojúci hematológ. Prítomnosť inej malignity alebo HIV nebola prekážkou v zaradení do štúdie.

Pacienti s neprítomnosťou MGUS, MM a/alebo neschopní podpísať informovaný súhlas nesmeli byť zaradení do štúdie.

Meranie imunitného profilu

Imunitný profil bol určený z periférnej krvi pred intervenciou a v priebehu jedného mesiaca po ukončení intervencie. Počas vrcholu pandémie väčšina vzoriek bola zamrazená. Na odber krvi bola použitá skúmavka s lithium-heparínom a pred zamrazením na -80°C sa ešte pridal fixačný roztok. Všetky vzorky (čerstvé v rámci 24 hodín a rozmrazené okamžite) boli spracované na prístroji BD FACS Aria II SORP UV. Povrchové antigény nukleárných buniek boli vyšetrované postupne 3 panelmi protilátok. Prvý panel meral základné B a T lymfocyty, druhý zastúpenia NK (natural killer) buniek (tzv. prirodzení zabijáči), dendritických buniek a monocytov a tretí panel počty regulačných T buniek. Zoznam jednotlivých protilátok je uvedený v tab. 1.

Meranie variability srdcovej frekvencie

Meranie variability srdcovej frekvencie (heart rate variability – HRV) bolo uskutočnené na Lekárskej fakulte Univerzity Komenského v Bratislave a u pacientov mimo Bratislavy priamo doma na prístroji FAROS. Pomocou softvéru KUBIOS boli vypočítané tieto parametre: index parasimpatikového nervového systému (PNS index), index sympatikového nervového systému (SNS index), stresový index, smerodajná odchýlka NN intervalov (standard deviation of NN intervals – SDNN) a stredná hodnota štvorcov rozdielov následných intervalov RR (root mean square of the successive differences – RMSSD).

Štatistické metódy

Dáta z prietokového cytometra FACS Aria Special Sorter UV (BD Biosciences, CA, USA) boli spracované softvérom GraphPad Prism 9. Na testovanie distribúcie dát bol použitý Shapiro-Wilkov test normality. Štatistická významnosť rozdielnosti priemerov dvoch súhľasiacich skupín bola definovaná parametrom párového t-testu ($p < 0,05$).

Analýza parametrov variability srdcového rytmu bola vykonaná Wilcoxonovým párovým testom pred a po intervencii u jednotlivých parametrov.

Ostatná analýza bola vykonaná s použitím bazálnych štatistických pa-

Tab. 1. Panely protilátok použité pri meraní zastúpenia jednotlivých imunitných buniek v periférnej krvi metódou prietokovej cytometrie.

Antigén	Skratka pre protilátku	Plný názov protilátky
Panel 1 – T a B lymfocyty		
CCR7	BV421	Brilliant Violet 421™ anti-human CD197 (CCR7) antibody
CD8	BV510	Brilliant Violet 510™ anti-human CD8 antibody
IgD	BV605	Brilliant Violet 605™ anti-human IgD antibody
CD20	BV650	CD20 - Brilliant Violet 650™ anti-human CD20 antibody
CD45RA	BV711	Brilliant Violet 711™ anti-human CD45RA antibody
CD4	BV785	Brilliant Violet 785™ anti-human CD4 antibody
CD138	FITC	FITC anti-human CD138 (Syndecan-1) antibody
PD1	PE	PE anti-human CD279 (PD-1) antibody
CD19	PerCPCy5.5	PerCP/Cyanine5.5 anti-human CD19 antibody
CD38	PECy7	PE/Cyanine7 anti-mouse CD38 antibody
CD3	APC	APC anti-human CD3 antibody
CD27	APC-Cy7	APC/Cyanine7 anti-human CD27 antibody
Panel 2 – „natural killer“ bunky, dendritické bunky, monocyty		
CD3	APC	APC anti-human CD3 antibody
CD19	APC	APC anti-human CD19 antibody
CD20	APC	APC anti-human CD20 antibody
CD16	BV421	Brilliant Violet 421™ anti-human CD16 antibody
CD123	BV510	Brilliant Violet 510™ anti-human CD123 antibody
CD57	BV605	Brilliant Violet 605™ anti-human CD57 recombinant antibody
CD11c	BV711	Brilliant Violet 711™ anti-human CD11c antibody
CD56	FITC	FITC anti-human CD56 (NCAM) antibody
HLA.DR	PE	PE anti-human HLA-DR antibody
CD14	PECy7	PE/Cyanine7 anti-human CD14 antibody
Panel 3 – Treg bunky		
CD25	BV421	Brilliant Violet 421™ anti-human CD25 antibody
CD127	BV605	Brilliant Violet 605™ anti-human CD127 (IL-7Ra) antibody
CD45RA	BV711	Brilliant Violet 711™ anti-human CD45RA antibody
HLA.DR	FITC	FITC anti-human HLA-DR antibody
PD1	PE	PE anti-human CD279 (PD-1) antibody
CCR4	PerCPCy5.5	PerCP/Cyanine5.5 anti-mouse CD194 (CCR4) antibody
CD3	APC	APC anti-human CD3 antibody
CD4	BV785	Brilliant Violet 785™ anti-human CD4 antibody

rametrov ako priemer a medián. Validovaný dotazník PROMIS bol vyhodnotený testom T-skóre podľa oficiálnych tabuliek.

Súbor pacientov

Tejto štúdie sa zúčastnilo 12 pacientov. Osmi účastníci boli zaradení do intervenčného ramena a 4 účastníci, ktorí

Tab. 2. Demografické údaje účastníkov štúdie v intervenčnom ramene.

Kód účastníka podľa dátumu vstupu	Pohlavie	Vek pri vstupe do štúdie (roky)	Dátum vstupu do štúdie	Rok diagnózy a typ krvnej choroby	Farmakologická intervencia počas štúdie
MM2	žena	60	1. 3. 2021	2014 MGUS v klinickej observácii	žiadna
MM8	žena	72	6. 3. 2021	2005 IgG kappa symptomatický myelóm na dlhodobej chemoterapii po ASCT 2006	ixazomib, lenalidomid dexametazón
MM7	žena	56	5. 4. 2021	2007 ľahkoreťazový kappa symptomatický myelóm na klinickej observácii po ASCT 2008	žiadna
MM6	muž	53	2. 5. 2021	01/2001 IgG kappa so symptomatickou kostnou chorobou, ASCT 09/2021	lenalidomid bortezomib dexametazón ASCT 09/2021
MM1	žena	62	13. 5. 2021	2009 IgG kappa s myelómovou obličkou, ASCT 2013 na klinickej observácii od poslednej chemoterapie 07/2020 bortezomid dexametazón	žiadna
MM3	žena	71	21. 5. 2021	MGUS IgG lambda v observácii	žiadna
MM5	žena	57	15. 6. 2021	01/2020 myelóm IgA kappa s kostnou chorobou, v observácii od ASCT 21. 09. 2020	žiadna
MM4	žena	79	16. 7. 2021	2015 IgG kappa myelom po ukončení lenalidomidu (ASCT nebola – vek)	žiadna

ASCT – autológna transplantácia kmeňových buniek, MGUS – monoklonálna gamapatia nejasného významu

nesplnili kritéria intervenčného ramena, akceptovali zaradenie do kontrolného ramena. Z 8 účastníkov v intervenčnom ramene bolo 7 žien a 1 muž (vek 53–79 rokov, medián 61). Dvaja účastníci mali MGUS a 6 symptomatický MM. Z týchto 6 účastníkov boli 2 na aktívnej imuno-chemoterapii, pričom 1 z nich absolvoval autológnu transplantáciu krvotvorných buniek počas forgiveness therapy. Iní 4 pacienti boli po transplantácii. Zo 4 pacientov v kontrolnom ramene 2 boli ženy a 2 muži (vek 40–74 rokov, medián 53,5). Všetci mali určenú diagnózu symptomatický MM, 2 boli na imuno-chemoterapii, 3 po autológnej transplantácii, 1 z nich po dvoch autológnych transplantáciách. Jedna pacientka zomrela pred ukončením meraní

v kontrolnom ramene na progresiu MM a infekčné ochorenie COVID-19.

Demografické údaje účastníkov v intervenčnom ramene sú uvedené v tab. 2 a v kontrolnom ramene v tab. 3.

Výsledky

Porovnaním priemerov párových testov zastúpenia jednotlivých buniek imunitného profilu sa zistilo štatisticky významné ($p < 0,05$) zvýšenie počtu plazmatických buniek CD138⁺38⁺ ($p = 0,047$), plazmatických dendritických buniek CD123⁺ ($p = 0,03$) a počtu B pamäťových buniek CD27⁺ ($p = 0,025$) v intervenčnom ramene (obr. 2).

Porovnanie priemerných hodnôt pred a po intervencii u jednotlivých parametrov HRV preukázalo zlepšenie vágového

tonusu (PNS, SDNN a RMSSD) a zníženie sympatického tonusu (SNS a stresového indexu) u väčšiny pacientov (obr. 3).

Zníženie distressu intervenciou forgiveness therapy

U všetkých pacientov, ktorí úspešne ukončili intervenciu došlo k zlepšeniu aspoň v jednom parametri distressu meraného validovaným dotazníkom PROMIS pre hnev, úzkosť a depresiu. U 2 pacientov došlo k výraznému zlepšeniu všetkých parametrov.

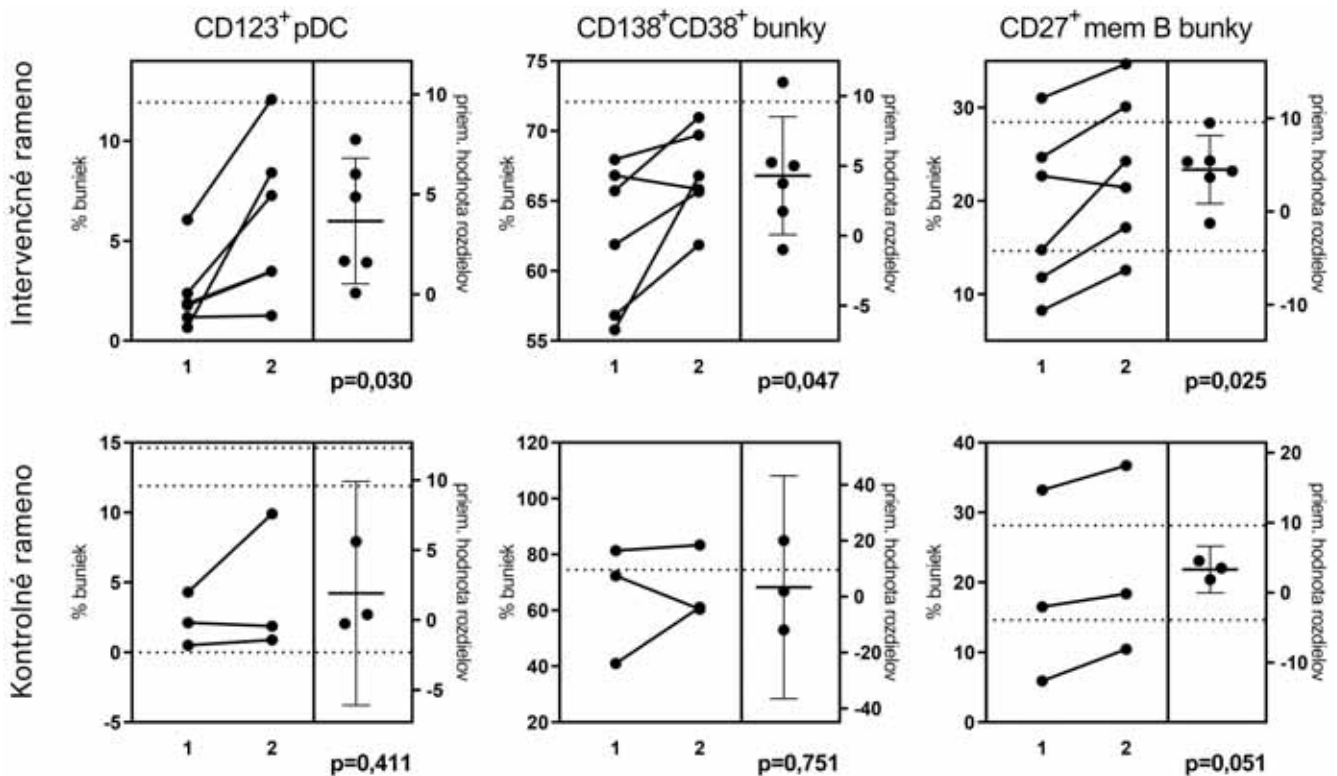
Korelácia výsledkov intervencie s aktivitou myelómu

Aktivita MM bola monitorovaná pred a po intervencii a v kontrolnom ramene počas

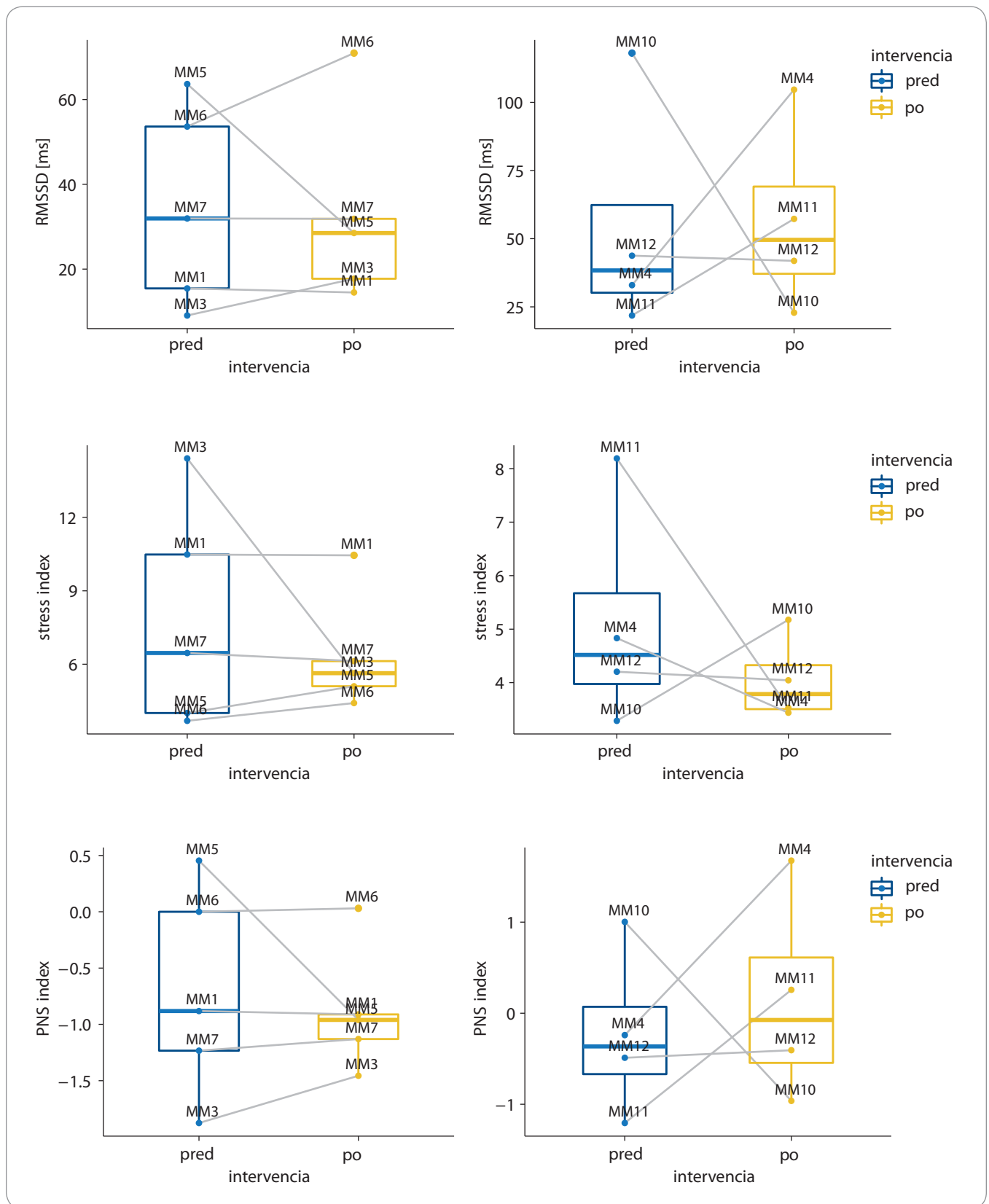
Tab. 3. Demografické údaje účastníkov štúdie v kontrolnom ramene.

Kód účastníka podľa dátumu vstupu	Pohlavie	Vek pri vstupe do štúdie (roky)	Dátum vstupu do štúdie	Rok diagnózy a typ krvnej choroby	Farmakologická intervencia počas štúdie
MM12	muž	40	2. 3. 2021	2019 ľahkoreťazcový myelóm, ASCT 2020 na lenalidomide	lenalidomid, dexametazón
MM10	žena	46	11. 3. 2021	2015 ľahkoreťazcový myelóm s myelómovou obličkou, 2 mesiace na dialýze, od ASCT v 2016 v klinickej observácii	žiadna
MM11	muž	74	17. 3. 2021	2013 myelóm IgA kappa + ľahké reťazce, prvý ASCT 2013, druhý ASCT 2017, od poslednej chemo v 2019 v observácii	žiadna
MM9	žena	61	1. 8. 2021	2016 IgG lambda, na chemo progresia 08/2022	pomalidomid, cyklofosfamid, dexametazón

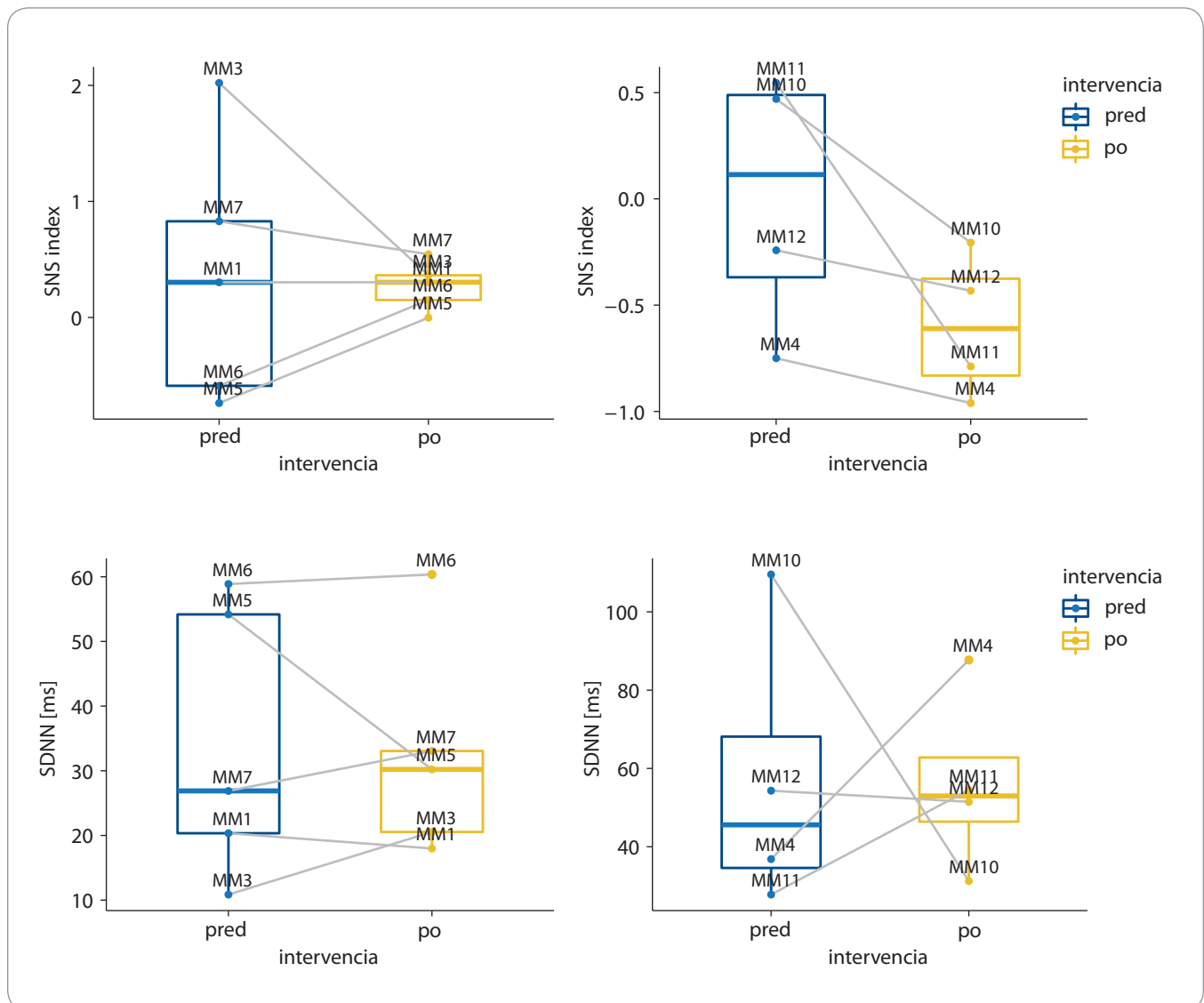
ASCT – autológna transplantácia kmeňových buniek



Obr. 2. Štatisticky významné rozdiely zastúpenia počtu plazmatických buniek CD138⁺38⁺, plazmatických dendritických buniek CD123⁺ a počtu B pamäťových buniek CD27⁺ po ukončení intervenčného ramena a ich porovnanie v kontrolnom ramene.



Obr. 3. Zmeny parametrov variability srdcovej frekvencie u jednotlivých účastníkov štúdie. V intervenčnom ramene boli merania uskutočnené pred a po intervencii, v kontrolnom ramene pri vstupe do štúdie a potom približne po troch mesiacoch spolu s meraním ostatných parametrov ako imunitný profil a Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS). PNS – parasympatikový nervový systém, RMSSD – stredná hodnota štvorcov rozdielov následných intervalov RR



Obr. 3 – pokračovanie. Zmeny parametrov variability srdcovej frekvencie u jednotlivých účastníkov štúdie. V intervenčnom ramene boli merania uskutočnené pred a po intervencii, v kontrolnom ramene pri vstupe do štúdie a potom približne po troch mesiacoch spolu s meraním ostatných parametrov ako imunitný profil a Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS).

SDNN – smerodajná odchýlka NN intervalov, SNS – sympatický nervový systém

psychologických meraní. V intervenčnom ramene mali všetci pacienti stabilizované hodnoty paraproteínu i ľahkých reťazcov. V kontrolnom ramene jeden pacient zomrel na progresiu ochorenia počas akútnej infekcie COVID-19. Ostatní pacienti mali stabilizované hodnoty MM bez známok progresie, alebo relapsu.

Diskusia

Celkové prežívanie pacientov s MM je definované nielen molekulárnymi alebo cytogenetickými biologickými prognostickými parametrami ochorenia ale aj

psycho-sociálnymi faktormi pacienta. V tab. 4 je prehľad vybraných psychosociálnych štúdií a publikácií, ktoré prinášajú nové dôkazy v tejto oblasti. S rozvojom nových vedných odborov, ako sú neurobiológia nádorových chorôb, psycho-neuro-endokrinnno-imunológia a psycho-onkológia sa objavujú štúdie, ktoré poukazujú na dôkazy o zlepšovaní psychologických a neuro-endokrinnno-imunologických parametroch pacientov s onkologickým ochorením počas psychologických intervencií. Jedna z týchto randomizovaných štúdií bola

uskutočnená u pacientok s nemetastázujúcim karcinómom prsníka. Štúdia mala tri ramená, intervenčné (n = 30), kontrolné s onkologickými pacientami (n = 22) a kontrolné so zdravými dobrovoľníkmi (n = 26). V intervenčnom ramene bola aplikovaná psychoedukačná intervencia vyvinutá autormi Grahn a Sweden na princípoch integratívnej behaviorálnej terapie a skupinovej dynamickej terapie doplnenej edukačnými blokmi kurzu varenia. Celkovo bolo 8 sedení po 3 hodiny. Štúdia je významná tým, že korelovala psycholo-

Tab. 4. Vybrané významné psycho-onkologické klinické štúdie a publikácie, ktoré skúmajú vplyvy psycho-sociálnych faktorov na celkové prežívanie pacientov s mnohopočetným myelómom (v chronologickom poradí s uvedením roku publikácie a odkazom na citáciu v zozname literatúry).

Názov publikácie	Výsledky a prínos publikácie
Neuro-imunitné interakcie organizmu v onkogenéze mnohopočetného myelómu a ich terapeutické využitie, 2021 [28]	prehľadová práca uvádza účinné nefarmakologické intervencie vrátane psycho-sociálnych, ktoré zlepšujú distres a celkové prežívanie
Lifestyle considerations in multiple myeloma, 2021 [32]	prehľadová práca s odporúčaniami zlepšenia životného štýlu pacientov
Prevalence and survival impact of self-reported symptom and psychological distress among patients with multiple myeloma, 2021 [33]	239 pacientov s mnohopočetným myelómom vyplnilo dotazník CPASS 7. 24 % pacientov mali vysoké skóre distresu (vrátane finančnej toxicity) s kratším prežívaním ($p = 0,06$)
Marital status and survival in patients with multiple myeloma: the role of marriage in the management of multiple myeloma, 2019 [34]	dáta 16 519 pacientov s mnohopočetným myelómom z americkej databázy Surveillance, Epidemiology, and End Results potvrdzujú signifikantne lepšie prežívanie pacientov v manželskom stave v čase diagnózy
Typical aspects in the rehabilitation of cancer patients suffering from metastatic bone disease or multiple myeloma, 2019 [35]	pohybová aktivita významne zlepšuje kvalitu života a celkové prežívanie
Finding the meaning of life of patients with multiple myeloma correlates with better control of their disease by chemotherapy, 2015 [36]	nájdenie nového hodnotného zmyslu života počas imuno-chemoterapie koreluje s lepšou odpoveďou na túto liečbu (logoterapia prof. Viktora Frankla)
Psychosocial QOL is an independent predictor of overall survival in newly diagnosed patients with multiple myeloma, 2008 [37]	bolesť, únava, fyzická zdatnosť a celková kvalita života (global QOL) u pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom sú nezávislé prognostické faktory popri známych biologických parametroch (odpoveď na liečbu, sérové hodnoty kreatinínu, kalcia, laktát dehydrogenázy, β 2-mikroglobulín, albumínu a množstvo hemoglobínu)

QOL – kvalita života

gické parametre (merané validovaným dotazníkom European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – the EORTC-QLQ-C-30), endokrinné hodnoty (adrenokortikotropný hormón, adrenalín, noradrenalín, dopamín, kortizol, prolaktín a serotonín) a imunitný profil (proti-látky merané v periférnej krvi prietokovou cytometriou – CD3, CD4, CD8, CD56, CD25, CD95, NKG2D, annexin, FoxP3). Jej výsledky poukázali na zlepšenie parametrov úzkosti za súčasného zlepšenia hodnôt T regulačných lymfocytov (zníženie) a zlepšenia hladín serotonínu (zvýšenie) u účastníčok v intervenčnom ramene oproti obom kontrolným ramenám. Intervencia výrazne zlepšila kvalitu života pacientiek a znížila ich distres. Štúdia trvala 13 mesiacov. Všetky pacientky boli počas štúdie v remisii [38]. Porovnanie jednotlivých psycho-neuro-endokrinnno-imunologických štúdií u rozdielnych onkologických ochorení

ukazuje určité spoločné črty a potom špecifické rozdiely. Je to spôsobené pravdepodobne tým, že poruchy imunitného dozoru sú rozdielne a jedinečné u jednotlivých typov nádorových ochorení [39]. Tým je možné vysvetliť pozorovania, že úspešnými intervenciami sa zlepšuje imunitný dozor u pacientov s rozdielnymi onkologickými ochoreniami v iných parametroch, napr. u pacientov s MM v porovnaní s pacientami s karcinómom prsníka.

V našej štúdií sa preukázalo zlepšenie imunitného profilu v oblasti B bunkovej imunity. U účastníkov v intervenčnom ramene došlo ku štatisticky významnému ($p < 0,05$) zvýšeniu zastúpenia zdravých plazmatických buniek CD138⁺38⁺ ($p = 0,047$) a B pamäťových buniek CD27⁺ ($p = 0,025$). To je v súlade so závermi rozsiahlej európskej štúdie prevedenej u starších pacientov s MM, v ktorej autori pozorovali signifikantné zvýšenie B pamäťových buniek u pa-

cientov s dlhodobým prežívaním [40]. Rozsah veku pacientov v našej štúdií bol 53–79 rokov s mediánom 61 rokov, čo bolo porovnateľné s touto európskou štúdiou. Avšak naša štúdia bola intervenčná nefarmakologická štúdia, kde sa tieto zlepšené hodnoty B pamäťových buniek dosiahli psychologickou intervenciou na rozdiel od imuno-chemoterapie v spomínanej európskej štúdií. To otvára možnosti komplementovania imuno-chemoterapie s nefarmakologickými intervenciami za účelom zlepšenia prežívania bez progresie ako i celkového prežívania.

Ďalším významným výsledkom našej štúdie bolo zvýšenie plazmacytoidných dendritických buniek CD123⁺ ($p = 0,03$) u pacientov, ktorí dokončili intervenciu. Podobné výsledky publikovali autori brnenskej štúdie. Dokázali, že zdraví jedinci majú zvýšené hodnoty plazmacytoidných dendritických buniek oproti pacientom s MGUS a MM [41].

Podľa našich vedomostí Návrat ku zdraviu 2020 je prvá štúdia nielen na Slovensku, ale i celosvetovo, ktorá prináša dôkazy o možnom priaznivom aktívnom ovplyvnení funkcií autonómneho nervového systému a imunitného systému pacientov s MM, ak sa intervencia zameria na kauzálnu riešenie ich distresu. Už spomínaná rozsiahla národná austrálska súčasná štúdia na 244 000 pacientoch s onkologickými ochoreniami preukázala, že MM najviac zhoršuje kvalitu života spomedzi pacientov s inými nádorovými ochoreniami [24]. Intervencia, ktorá akýmkoľvek spôsobom môže zlepšiť vysoký distres pacienta s MM, priaznivo ovplyvňuje kvalitu života a psychosomatické parametre.

V našej štúdii sme merali psychické zdravie medzinárodne uznávaným dotazníkom PROMIS. U všetkých účastníkov, ktorí ukončili intervenciu, sa zistilo významné zlepšenie parametrov depresie, hnevu a úzkosti. Pôvodné hladiny, ktoré vykazovali nepriaznivé podpriemerné hodnoty v úvode štúdie sa signifikantne zlepšili nad priemer populácie. PROMIS bol použitý vo veľkej deskriptívnej štúdii na hodnotenie kvality života 288 pacientov s MM. Ich T-skóre pre depresiu a úzkosť boli horšie ako v priemernej populácii [42]. Podobne sme to pozorovali u našich účastníkov štúdie pred intervenciou.

V štúdii sme ďalej merali rovnováhu autonómneho nervového systému pomocou HRV. Je známe, že odpustenie priaznivo ovplyvňuje parametre autonómneho nervového systému. V štúdii so 108 študentami sa zlepšili parametre krvného tlaku, srdcového rytmu, frontálneho elektromyografu a vodivosti kože [43]. Podobná štúdia s 29 mužmi a 50 ženami zlepšila parametre HRV [44].

Porovnaním parametrov autonómneho nervového systému meraných pomocou HRV pred a po intervencii sme zistili výrazné zlepšenie u niektorých účastníkov v intervenčnom ramene, avšak nie v celom súbore. To je možné vysvetliť pozorovaním u jedného účastníka, u ktorého sa po úspešnej intervencii zlepšili PNS index a RMSSD, avšak nie ukazovatele aktivácie sympatikového nervového systému (SNS index a stresový index). Tento pacient aj po ukon-

čení intervencie prežíval chronický stres z manželského vzťahu, ktorý vyžadoval manželské poradenstvo. Predpokladáme, že ostatné HRV parametre by sa neskoršie tiež normalizovali. Z predchádzajúcich výskumov vo forgiveness therapy je známe, že čím väčšie je emočné trápenie u klienta trpiaceho neodpustením, tým je potrebné viac času na zlepšenie parametrov jeho psychického zdravia. Obetiam incestu trvalo v priemere 14 mesiacov, kým sa ich úzkosti a hladina depresií dostali na normálnu úroveň [45]. Naše výsledky ukazujú, že forgiveness therapy je účinná v znižovaní distresu pacienta s MM aj na úrovni autonómneho nervového systému, čo dokladajú namerané hodnoty HRV. Na ďalšie dôkazy je však potrebné vykonať pravidelné kontrolné merania počas dlhšieho obdobia (follow-up), najlepšie > 14 mesiacov.

Najnovšie odporúčania na zlepšenie životného štýlu pacienta s MM podporujú aktivity, ktoré prinášajú úľavu v telesnom a mentálnom distrese pacienta [32]. Táto štúdia prináša dôkazy, že forgiveness therapy by mala byť inkorporovaná do týchto nových odporúčaní.

Interferencia s farmakologickou liečbou bola vylúčená u 8 účastníkov štúdie, nakoľko títo boli v klinickej observácii bez akejkoľvek imuno-chemoterapie.

Vplyv interpersonálnych rozdielov terapeutov na výsledky štúdie bol minimalizovaný novým konceptom Enrightovho terapeutického protokolu Učíme sa odpúšťať (v originále Learning to Forgive: An On-Line Course). Pozostáva z 15 kapitol s inštrukciami na samoštúdium každej kapitoly počas jedného týždňa. Tento spôsob na jednej strane umožnil pokračovať v štúdii aj počas vrcholu pandémie COVID-19 v roku 2021 a na druhej strane povzbudzoval účastníkov, aby si sami vykonávali intervenciu za asistencie terapeutov počas 15 týždňov. V predchádzajúcom výskume forgiveness therapy bol použitý Enrightov 4-týždňový protokol v paliatívnej medicíne [46] a 10-týždňový v kardiológii [29]. V našej štúdii bol u každého účastníka použitý iba jeden odpúšťací cyklus. Klienti však boli povzbudení podľa odporúčania v 15. kapitole manuálu, aby si osvojili nový ži-

votný štýl tzv. forgiving life (odpúšťajúci životný štýl) na zachovanie zlepšených kvalít svojho duševného zdravia a psycho-neuro-imunitných parametrov [47].

Forgiveness therapy môže byť klasifikovaná ako cieleňá psycho-onkologická intervencia pre onkologických pacientov s potlačeným hnevom, spôsobeným aktom nespravodlivosti. V jednej štúdii sa vyskytoval hnev ako prejav distresu u 15 % pacientov s MM [26]. 52 % všetkých pacientov, ktorí sa zúčastnili celonárodnej konferencie Slovenskej myelómovej spoločnosti v 2022 potvrdili, že zažili v minulosti vážnu nespravodlivosť. Títo pacienti by mohli profitovať z integratívnej kombinácie imuno-chemoterapie a forgiveness therapy [31]. Je možné, že distres z neodpustenia a potlačeného hnevu prispel i ku primárnemu poškodeniu imunitného dozoru, ktoré potom zvýhodnilo prežívanie náhodne vzniknutej patologické MM bunky v post germinatívnom centre lymfatickej uzliny.

Limitácie výskumu

Napriek významu údajov získaných v našej štúdii je potrebné uviesť tri podstatné limitácie.

Prvou je malý súbor pacientov a tak je štúdia klasifikovaná ako pilotná štúdia. Sťažný nábor do štúdie bol spôsobený úmrtím doc. Hrianku, predsedu Klubu pacientov Slovenskej myelómovej spoločnosti, ktorý budoval projekty Návrat ku zdraviu od roku 2013 v spoločnosti a tiež zhoršená komunikácia s pacientami počas vrcholu pandémie.

Ďalšia limitácia vznikla potrebou dôsledne dodržiavať protipandemické opatrenia počas pandémie. A tretím faktorom bolo krátke trvanie štúdie. Pôvodne boli plánované kontrolné merania aj po 6 mesiacoch, ktoré neboli realizované, kvôli oneskoreniu začiatku štúdie a technickým príčinám.

Záver

Táto pilotná štúdia prináša nové poznatky v oblasti neurobiológie mnohočetného myelómu, ktorá sa zaoberá vzťahmi myelómových buniek a autonómneho nervového systémom pacienta. Takisto prináša nové poznatky v odbore psycho-neuro-imunológie mnohočetného myelómu a MGUS.

Na jednej strane poodhaľuje ďalší možný etiologický faktor, konkrétne chronický stres spôsobený dlhodobým potlačeným hnevom a neodpuštením. Tento mohol spôsobiť oslabenie imunitného dozoru pri myelomatogenéze a potom ďalej generovať patologické adrenergne signály, ktoré ďalej podporovali rast myelómu.

Na druhej strane poukazuje na možné ciele riešenie tohto chronického stresu použitím psychologické intervencie forgiveness therapy (terapie odpúšťaním).

Myelómové bunky, teda patologické plazmatické bunky, majú zachovanú schopnosť komunikovať s ostatnými bunkami imunitného systému a sú stimulované adrenergnými podnety v hemopoetických nikách. V prípade, že je u pacienta možné nájsť riešenie problémov spôsobených chronickým stresom, je pozorovaná obnova funkcií autonómneho nervového systému a imunitného profilu. Tak je možné znovu obnoviť homeostázu v organizme. Ak myelóm je v pokročilom štádiu, v prvom rade je potrebná urgentná chemo-imunoterapia na prevenciu ďalšieho poškodenia pacientových orgánov myelómom ako sú obličky, kosti, krvotvorné tkanivo a imunitný systém a popritom aplikovať účinné metódy na obnovenie pacientovho psycho-neuro-imunitného systému. Takýto integratívny prístup v liečbe mnohočetného myelómu môže zvýšiť celkovú účinnosť imuno-chemoterapie, zlepšiť kvalitu života pacienta a v konečnom dôsledku i jeho celkové prežívanie.

A v neposlednom rade tieto výsledky nastoľujú potrebu nových randomizovaných klinických štúdií s použitím psycho-onkologických intervencií na zlepšenie účinnosti konečnej liečby mnohočetného myelómu.

Podakovanie

RNDr. Margite Klobošickej, CSc., prezidentke Nadácia Výskum rakoviny za podporu pri zabezpečení merania HRV počas pandémie COVID-19; Ing. Jánovi Strnádelovi, PhD., BioMed Martin a Jesseniova lekárska fakulta v Martine, za zamrazenie a uskladnenie vzoriek počas prvého vrcholu svetovej pandémie COVID-19; Mgr. Andrei Tvarožnej a RNDr. Lucianovi Zastkovi, PhD., pracovníkom detašovaného pracoviska ÚEO BMC SAV, v.v.i. v Ružomberku, za transport vzoriek počas pandémie COVID-19;

MUDr. Žofii Rádikovej, PhD. a MUDr. Miroslavovi Vlčekovi, PhD., za cenné pripomienky a pomoc pri získaní súhlasu Etickej komisie Bratislavského samosprávneho kraja; MUDr. Petrovi Cseplö, MUDr. Jurajovi Chudejovi, PhD., MUDr. Milke Flochovej, PhD., MUDr. Ľubici Harvanovej, PhD., MUDr. Honzovi Hudečkovi, CSc., MUDr. Jánovi Kubalovi, MUDr. Ivete Oravcovej, PhD., MUDr. Ivete Simančíkovej, PhD., MUDr. Mirkovi Šimekovi, PhD., MUDr. Zdenke Štefánikovej a MUDr. Jozefovi Vargovi, hematológom, za sprostredkovanie a súhlas ich pacientov s účasťou v štúdiu; RNDr. Milanovi Zvaríkovi, PhD., za pomoc so štatistickým vyhodnocovaním dát; prof. MUDr. Adriene Sakalovej, DrSc., zakladateľke liečby myelómu na Slovensku za odborné vedenie (in memoriam); doc. Ing. Miroslavovi Hriankovi, CSc., bývalému predsedovi klubu pacientov Slovenskej myelómovej spoločnosti za predchádzajúcu intenzívnu prípravu štúdie (in memoriam); Ing. Arch. Márii Kotoučkovej za podnetné nápady a preklady potrebných dokumentov z anglického jazyka; prof. MUDr. Daliborovi Ondrušovi, DrSc., za cenné pripomienkovanie rukopisu; všetkým účastníkom tejto štúdie a ich rodinám.

Grantová podpora

Práca bola podporená grantom VEGA 1/0090/22.

Literatúra

1. Sakalová A, Hrianka M, Kotouček P et al. Súčasná liečba mnohočetného myelómu a jej perspektívy. Bratislava: A-medi management 2016.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel R 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.
3. Ondrušov M, Suchanský M. Vybrané epidemiologické aspekty mnohočetného myelómu v SR. *Pharm-In, spol. s r.o.: Bratislava* 2018.
4. Safaei Diba S. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2012. Bratislava: Národné centrum zdravotníckych informácií 2021.
5. Silva AS, Gatenby RA. Adaptation to survival in germinal center is the initial step in onset of indolent stage of multiple myeloma. *Mol Pharm* 2011; 8(6): 2012–2020. doi: 10.1021/mp200279p.
6. Mravec B. Neurobiology of cancer: definition, historical overview, and clinical implications. *Cancer Med* 2022; 11(4): 903–921. doi: 10.1002/cam4.4488.
7. Mravec B, Blaško F. Neurobiology of cancer – the role of cancer tissue innervation. *Klin Onkol* 2022; 35(3): 208–214. doi: 10.48095/ccko2022208.
8. Cheng Y, Sun F, D'Souza A et al. Autonomic nervous system control of multiple myeloma. *Blood Rev* 2021; 46: 100741. doi: 10.1016/j.blre.2020.100741.
9. Calvo W. The innervation of the bone marrow in laboratory animals. *Am J Anat* 1968; 123(2): 315–328. doi: 10.1002/aja.1001230206.
10. Jung WC, Levesque JP, Ruitenberg MJ. It takes nerve to fight back: the significance of neural innervation of the bone marrow and spleen for immune functions. *Semin Cell Dev Biol* 2017; 61: 60–70. doi: 10.1016/j.semcdb.2016.08.010.
11. Maryanovich M, Takeishi S, Frenette PS. Neural regulation of bone and bone marrow. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018; 8(9): a031344. doi: 10.1101/cshperspect.a031344.
12. Noll JE, Williams SA, Purton LE et al. Tug of war in the haematopoietic stem cell niche: do myeloma plasma cells compete for the HSC niche? *Blood Cancer J* 2012; 2(9): e91. doi: 10.1038/bcj.2012.38.

13. Olechnowicz SWZ, Weivoda MM, Lwin ST et al. Multiple myeloma increases nerve growth factor and other pain-related markers through interactions with the bone microenvironment. *Sci Rep* 2019; 9(1): 14189. doi: 10.1038/s41598-019-50591-5.
14. Alexandrakis MG, Sfridakis A, Miyakis S et al. Relationship between serum levels of vascular endothelial growth factor, hepatocyte growth factor and matrix metalloproteinase-9 with biochemical markers of bone disease in multiple myeloma. *Clin Chim Acta* 2007; 379(1–2): 31–35. doi: 10.1016/j.cca.2006.11.024.
15. Hu Y, Sun C, Wang H et al. Brain-derived neurotrophic factor promotes growth and migration of multiple myeloma cells. *Cancer Genet Cytogenet* 2006; 169(1): 12–20. doi: 10.1016/j.cancergency.2006.02.018.
16. Pearce RN, Swendeman SL, Li Y et al. A neurotrophin axis in myeloma: TrkB and BDNF promote tumor-cell survival. *Blood* 2005; 105(11): 4429–4436. doi: 10.1182/blood-2004-08-3096.
17. Mravec B, Tibensky M, Horvathova L. Stress and cancer. Part I: mechanisms mediating the effect of stressors on cancer. *J Neuroimmunol* 2020; 346: 577311. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577311.
18. Yang EV, Donovan EL, Benson DM et al. VEGF is differentially regulated in multiple myeloma-derived cell lines by norepinephrine. *Brain Behav Immun* 2008; 22(3): 318–323. doi: 10.1016/j.bbri.2007.09.010.
19. Ganellin R, Duncan W. Obituary: James Black (1924–2010). *Nature* 2010; 464(7293): 1292. doi: 10.1038/4641292a.
20. Baker JG, Hill SJ, Summers RJ. Evolution of β -blockers: from anti-anginal drugs to ligand-directed signalling. *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32(4): 227–234. doi: 10.1016/j.tips.2011.02.010.
21. Hwa YL, Shi Q, Kumar SK et al. Beta-blockers improve survival outcomes in patients with multiple myeloma: a retrospective evaluation. *Am J Hematol* 2017; 92(1): 50–55. doi: 10.1002/ajh.24582.
22. Hwa YL, Lacy MQ, Gertz MA et al. Use of beta blockers is associated with survival outcome of multiple myeloma patients treated with pomalidomide. *Eur J Haematol* 2021; 106(3): 433–436. doi: 10.1111/ejh.13559.
23. Knight J, Rizzo JD, Hari P et al. Propranolol inhibits molecular risk markers in HCT recipients: a phase 2 randomized controlled biomarker trial. *Blood Adv* 2020; 4(3): 467–476. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000765.
24. Joshy G, Thandrayen J, Koczwara B et al. Disability, psychological distress and quality of life in relation to cancer diagnosis and cancer type: population-based Australian study of 22,505 cancer survivors and 244,000 people without cancer. *BMC Med* 2020; 18(1): 372. doi: 10.1186/s12916-020-01830-4.
25. Lamers J, Hartmann M, Goldschmidt H et al. Psychosocial support in patients with multiple myeloma at time of diagnosis: who wants what? *Psychooncology* 2013; 22(10): 2313–2320. doi: 10.1002/pon.3284.
26. McLellan L, Pohlman B, Rybicki L et al. Distress screening scores of malignant and benign hematology patients: results of a pilot project. *Blood* 2012; 120(21): 3173. doi: 10.1182/blood.V120.21.3173.3173.
27. Boleková V, Chlebcová V, Naništová E. Psychoonkologgia: indikátory – merania – intervencie. Trnava: Veda 2021.
28. Kotouček P, Enright R, Orfao A et al. Neuro-immune interactions in the oncogenesis of multiple myeloma and their therapeutic relevance. *Trans Hematol Dnes* 2021; 27(4): 306–315. doi: 10.48095/ccthad2021306.
29. Waltman MA, Russell DC, Coyle CT et al. The effects of a forgiveness intervention on patients with coronary artery disease. *Psychol Health* 2009; 24(1): 11–27. doi: 10.1080/08870440903126371.
30. Harrison P. Forgiveness can improve immune function. [online]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/742198>.

31. Enright RD, Fitzgibbons RP. Forgiveness therapy. Washington: APA Books 2015.
32. Shapiro YN, Peppercorn JM, Yee AJ et al. Lifestyle considerations in multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2021; 11(10): 172. doi: 10.1038/s41408-021-00560-x.
33. Richter J, Sanchez L, Biran N et al. Prevalence and survival impact of self-reported symptom and psychological distress among patients with multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021; 21(3): e284–e289. doi: 10.1016/j.clml.2020.11.021.
34. Islam S, Lee CD, Kim J et al. Marital status and survival in patients with multiple myeloma: the role of marriage in the management of multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia* 2019; 2(3): e259–e260. doi: 10.1016/j.clml.2019.09.429.
35. Keilani M, Kainberger F, Crevenna R et al. Typical aspects in the rehabilitation of cancer patients suffering from metastatic bone disease or multiple myeloma. *Wien Klin Wochenschr* 2019; 131(21–22): 567–575. doi: 10.1007/s00508-019-1524-3.
36. Kotoucek P, Hrianka M, Nanistova E et al. Finding the meaning of life of patients with multiple myeloma correlates with better control of their disease by chemotherapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia* 2015; 15(3): e203–e204. doi: 10.1016/j.clml.2015.07.444.
37. Strasser-Weippl K, Ludwig H. Psychosocial QOL is an independent predictor of overall survival in newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2008; 81(5): 374–379. doi: 10.1111/j.1600-0609.20.08.01126.x.
38. Stanzer S, Andritsch E, Zloklikovits S et al. A pilot randomized trial assessing the effect of a psychoeducational intervention on psychoneuroimmunological parameters among patients with nonmetastatic breast cancer. *Psychosom Med* 2019; 81(2): 165–175. doi: 10.1097/PSY.0000000000000656.
39. Hiam-Galvez KJ, Allen BM, Spitzer MH. Systemic immunity in cancer. *Nat Rev Cancer* 2021; 21(6): 345–359. doi: 10.1038/s41568-021-00347-z.
40. Paiva B, Cedena MT, Puig N et al. Minimal residual disease monitoring and immune profiling in multiple myeloma in elderly patients. *Blood* 2016; 127(25): 3165–3174. doi: 10.1182/blood-2016-03-705319.
41. Knight A, Rihova L, Kralova R et al. Plasmacytoid dendritic cells in patients with MGUS and multiple myeloma. *J Clin Med* 2021; 10(16): 3717. doi: 10.3390/jcm10163717.
42. Zaleta AK, Miller MF, Olson JS et al. Symptom burden, perceived control, and quality of life among patients living with multiple myeloma. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18(8): 1087–1095. doi: 10.6004/jnccn.2020.7561.
43. Lawler KA, Younger JW, Piferi RL et al. A change of heart: cardiovascular correlates of forgiveness in response to interpersonal conflict. *J Behav Med* 2003; 26(5): 373–393. doi: 10.1023/a:1025771716686.
44. Whited MC, Wheat AL, Larkin KT. The influence of forgiveness and apology on cardiovascular reactivity and recovery in response to mental stress. *J Behav Med* 2010; 33(4): 293–304. doi: 10.1007/s10865-010-9259-7.
45. Freedman SR, Enright RD. Forgiveness as an intervention goal with incest survivors. *J Consult Clin Psychol* 1996; 64(5): 983–992. doi: 10.1037//0022-006x.64.5.983.
46. Hansen MJ, Enright RD, Baskin TW et al. A palliative care intervention in forgiveness therapy for elderly terminally ill cancer patients. *J Palliat Care* 2009; 25(1): 51–60.
47. Enright RD. *The forgiving life*. Washington: APA Books 2012.

Enzalutamid a abirateron v léčbě pacientů s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty po podání chemoterapie

Enzalutamide and abiraterone in the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated previously with chemotherapy

Al-Samsam S.¹, Bartoš J.¹, Šámal V.², Dvořák J.³, Kolářová H.⁴, Richter I.^{1,3,5}

¹ Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

² Urologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

³ Onkologická klinika 1. LF UK a FTN Praha

⁴ MATSTAT Praha

⁵ Fakulta zdravotnických studií, Technická univerzita Liberec

Souhrn

Východiska: Zhodnocení léčebných výsledků a toxicity u pacientů s metastaticky kastračně rezistentním karcinomem prostaty (metastatic castration-resistant prostate carcinoma – mCRPC) léčených enzalutamidem nebo abirateronem po předchozí terapii docetaxelem. **Pacienti a metody:** Retrospektivní analýza 66 pacientů s mCRPC léčených enzalutamidem (55 pacientů) a abirateronem (11 pacientů) po předchozí terapii docetaxelem. Medián sledování pacientů byl 31,2 měsíce. Enzalutamid byl u pacientů aplikován v jedné denní perorální dávce 160 mg (4 tbl à 40 mg). Abirateron byl u pacientů aplikován v jedné denní perorální dávce 1 000 mg (2 tbl à 500 mg). Přežití bez známek progresu (progression-free survival – PFS) a celkové přežití (overall survival – OS) bylo vypočteno pomocí Kaplanovy-Meierovy analýzy. Vliv vybraných faktorů na OS byl zhodnocen pomocí regresní analýzy. **Výsledky:** Progrese byla zjištěna u 55 pacientů (83 %), medián PFS u nemocných léčených po podání chemoterapie činil 12,1 měsíce (95% CI 7,7–16,4). Celkem zemřelo 43 pacientů (65 %), medián OS u nemocných léčených po podání chemoterapie činil 21,9 měsíce (95% CI 12,2–31,7). V regresní analýze jsme prokázali statisticky prognosticky příznivý významný vliv na OS u pacientů s poklesem prostatického specifického antigenu (PSA) ≥ 50 %, u pacientů s časným poklesem PSA ≥ 50 % v průběhu 3 měsíců od zahájení léčby preparáty cílenými na androgenní receptory (androgen-receptor targeted agents (ARTA), u pacientů bez viscerálního metastatického postižení, u pacientů předléčených jedním režimem chemoterapie a u nemocných bez vzniku anemie v průběhu léčby ARTA. Neproklázali jsme vliv hodnot Gleasonova skóre, věku ani délky předchozí androgen-deprivační terapie na OS. Toxicita stupně 3–4 byla popsána u 45,5 % léčených enzalutamidem a u 36,3 % pacientů léčených abirateronem. **Závěr:** Naše analýza prokázala účinnost léčby enzalutamidem a abirateronem u pacientů s mCRPC po předchozí terapii docetaxelem.

Klíčová slova

kastračně rezistentní karcinom prostaty – metastázy – androgenní receptor – cílená terapie – abirateron – enzalutamid – chemoterapie

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. Igor Richter, Ph.D.

Onkologické oddělení
Krajská nemocnice Liberec, a.s.
Husova 10
460 01 Liberec
e-mail: igor.richter@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 1. 2023

Přijato/Accepted: 5. 3. 2023

doi: 10.48095/ccko2023300

Summary

Background: The evaluation of treatment outcomes and toxicity in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated by enzalutamide or abiraterone after previous docetaxel. **Patients and methods:** We analyzed 66 patients with mCRPC treated by enzalutamide (55 patients) or abiraterone (11 patients) after previous therapy with docetaxel. The median follow-up was 31.2 months. Enzalutamide and abiraterone were administered in daily doses of 160 mg and 1,000 mg per day, respectively. The progression free survival (PFS) and overall survival (OS) were estimated by Kaplan-Meier analysis. The prognostic influence of the factors on OS was evaluated by regression analysis. **Results:** The progression was observed in 55 (83%) patients, and mPFS was 12.1 (95% CI 7.7–16.4) months. In total, 43 patients died, and the median OS was 21.9 (95% CI 12.2–31.7) months. In the regression analysis, we observed statistical favorable influence of the following factors on OS: PSA decrease \geq 50%, in patients with early decrease of prostatic specific antigen (PSA) \geq 50% in 3 months after initiation of enzalutamide or abiraterone treatment, in patients with visceral metastatic sites, in patients treated with only one regimen of previous chemotherapy and in those without anemia. We observed the toxicity grades 3–4 in 45.5% and 36.3% patients treated with enzalutamide and abiraterone, respectively. **Conclusion:** Our analysis demonstrated efficacy and good tolerance in patients with mCRPC treated with enzalutamide and abiraterone after previous docetaxel therapy.

Key words

castration-resistant prostate cancer – metastases – androgen receptor – targeted therapy – abiraterone – enzalutamide – chemotherapy

Úvod

Karcinom prostaty patří mezi nejčastější onkologická onemocnění u mužů. V roce 2020 byla incidence a mortalita tohoto onemocnění přepočtena na světový standard 61,66 a 11,47. V absolutním počtu byl v roce 2020 karcinom prostaty zjištěn u 6 836 mužů a 1 524 mužů na toto onemocnění zemřelo [1]. Metastatický karcinom prostaty je prakticky vždy zpočátku hormonálně senzitivní onemocnění. Postupem času dochází k poklesu účinku na primární hormonální léčbu, i přes kastroční hodnoty testosteronu. Onemocnění definujeme jako kastročně rezistentní karcinom prostaty (castration-resistant prostate cancer – CRPC) [2]. V roce 2004 byly publikovány výsledky dvou klinických studií TAX 327 a SWOG 9916, které prokázaly významné prodloužení celkového přežití (overall survival – OS) u pacientů léčených docetaxelem [3,4]. K dalším změnám v léčebných standardech došlo až po roce 2010, kdy byl do léčebné praxe zařazen kabazitaxel a později i radium-223 [5–8]. Další publikované práce potvrdily, že i přes kastroční hodnoty testosteronu má aktivace androgenního receptoru (AR) významný vliv na progresi onemocnění [9–11]. Došlo tak k dalšímu rozšíření léčebných možností s cílem ovlivnit právě dráhu zprostředkovanou aktivací AR. Mluvíme o léčbě preparáty cílenými proti androgennímu receptoru (androgen receptor targeted agents – ARTA). Největší uplatnění v klinické praxi zatím prokázaly enzalutamid a abirateron. Enzalutamid patří

do skupiny nesteroidních antiandrogenů. Na rozdíl od předchozích antiandrogenů (např. bicalutamidu) působí enzalutamid na AR celkem na třech úrovních (navázáním na androgen vázající doménu AR inhibuje přímou vazbu androgenů, inhibuje translokaci komplexu AR do jádra a inhibuje expresi genů stimulovaných androgeny) [12]. Abirateron je aktivní metabolit, který vzniká z abirateronu acétátu konverzí v játrech. Abirateron patří mezi skupinu selektivních inhibitorů enzymu 17α -hydroxylázy/C17,20-lyázy (CYP17). Tento enzym je nutný k syntéze testosteronu v tkáni varlat, nadledvin, ale i v nádorové tkáni prostaty. V důsledku inhibice CYP17 dochází k redukcí tvorby kortikoidů. Na podkladě zpětné vazby dochází k nadprodukci adrenokortikotropního hormonu (adrenocorticotropic hormone – ACTH) s následným zvýšením koncentrace mineralokortikoidů. Důsledkem je hypokalemie, arteriální hypertenze, retence tekutin a otoky. Nutnou součástí léčby abirateronem je proto současné podání prednisonu s cílem potlačit právě nadprodukci ACTH [12]. Na základě registračních klinických studií došlo k prodloužení OS u pacientů léčených enzalutamidem a abirateronem po předchozí terapii docetaxelem [13,14]. Díky dosaženým výsledkům se oba preparáty také začaly používat v klinické praxi v ČR. Cílem článku je analýza léčebných výsledků a tolerance enzalutamidu a abirateronu u pacientů s metastatickým CRPC (mCRPC), kteří byli předléčeni docetaxelem.

Pacienti a metody

Prezentovaná práce je retrospektivní analýzou 66 pacientů s mCRPC léčených enzalutamidem (55 pacientů) a abirateronem (11 pacientů) po předchozí terapii docetaxelem. Medián sledování pacientů byl 31,2 měsíce. Do hodnocení nebyli zařazeni pacienti, kteří byli příj. léčení ARTA ještě před podáním chemoterapie. Enzalutamid byl u pacientů aplikován v jedné denní perorální dávce 160 mg (4 tbl à 40 mg). Léčbu prednisonem jsme u pacientů léčených enzalutamidem neindikovali. Abirateron byl u pacientů aplikován v jedné denní perorální dávce 1 000 mg (2 tbl à 500 mg). Abirateron byl podáván u pacientů nalačno. Společně s abirateronem byl podáván perorálně prednison v dávce 5 mg ráno i večer (celková denní dávka 10 mg). Pacienti byli léčení v ambulantním režimu v pravidelných cyklech à 28 dnů. Součástí klinické kontroly bylo zhodnocení klinického stavu, tolerance léčby a nemocní byli indikováni k pravidelným odběrům (krevní obraz, biochemický soubor, stanovení prostatického specifického antigenu (PSA) a testosteronu). U nemocných, kteří nepodstoupili orchiektomii, jsme v pravidelných intervalech pokračovali ve farmakologické androgen-deprivační terapii (ADT). U nemocných s kostním metastatickým procesem jsme indikovali podání denosumabu nebo bisfosfonátů. Terapie enzalutamidem nebo abirateronem byla podávána do progresse onemocnění nebo projevu závažné toxicity.

Tab. 1. Soubor pacientů.

Charakteristika	Všichni pacienti (66 pacientů) n (%)	Léčba abirateronem (11 pacientů) n (%)	Léčba enzalutamidem (55 pacientů) n (%)
věk – medián (rozmezí), roky	69,5 (53–83)	67 (62–81)	71 (53–83)
– věk ≥ 75 let	14 (21,2)	2 (18,1)	12 (21,8)
rozsah onemocnění při diagnóze			
– metastatické	25 (37,9)	4 (36,4)	21 (38,2)
– lokalizované	41 (62,1)	7 (63,6)	34 (61,2)
Gleasonovo skóre			
– GS 6–7	36 (54,5)	5 (45,5)	31 (56,4)
– GS 8–10	30 (45,5)	6 (54,5)	24 (43,6)
primární lokální léčba			
– radikální prostatektomie	13 (19,7)	1 (9,1)	12 (21,8)
– radikální radioterapie	37 (56,1)	7 (63,6)	30 (54,5)
lokalizace metastáz			
– skelet	59 (89,4)	10 (90,9)	49 (89,1)
– lymfatické uzliny	17 (25,8)	3 (27,3)	14 (25,5)
– viscerální metastázy	5 (7,6)	1 (9,1)	4 (7,3)
délka primární ADT			
– medián (rozmezí), měsíce	18,0 (4–92)	18,0 (6–36)	17,5 (4–92)
celkový PS podle ECOG			
– PS 0	16 (24,2)	5 (45,5)	11 (20,0)
– PS 1	47 (71,2)	6 (54,5)	41 (74,5)
– PS 2	3 (4,6)	0	3 (5,5)
PSA – medián (rozmezí), ng/ml			
– před zahájením ARTA léčby	87,3 (2,2–5 000)	207,2 (28,6–1 067)	64,6 (2,2–5 000)
chemoterapie			
docetaxel			
– počet pacientů	66 (100,0)	11 (100,0)	55 (100,0)
– medián (rozmezí), počet cyklů	8 (1–10)	10 (4–10)	8 (1–10)
kabazitaxel			
– počet pacientů	13 (19,7)	0	13 (23,6)
– medián (rozmezí), počet cyklů	10 (2–10)	0	10 (2–10)
hemoglobin, g/l			
– vstupní hodnota před ARTA	130,5 (91–161)	137 (106–152)	129 (91–161)

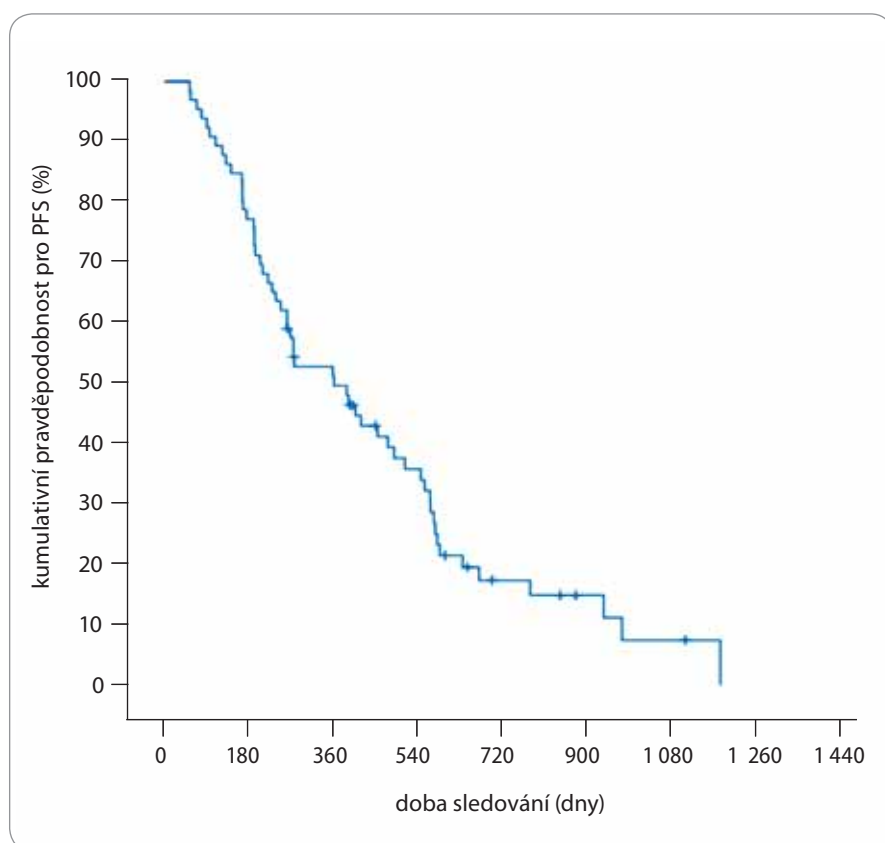
ADT – androgen-deprivační terapie, ARTA – léky cílené na androgenní receptory, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, PS – performance status, PSA – prostatický specifický antigen

Statistická analýza

Progrese byla definována jako elevace PSA v kombinaci se zhoršením klinického stavu pacienta nebo progrese podle zobrazovacích metod – CT vyšetření podle Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1 (RECIST 1.1) a scintigrafie skeletu s využitím technecia-99m podle kritérií Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2). Přežití bez známek progrese (progression-free survival – PFS) bylo definováno jako doba od data zahájení léčby ARTA

do data progrese onemocnění či data ukončení léčby z důvodu toxicity nebo z jiných důvodů. V případě, že ukončení léčby nenastalo ke dnu hodnocení pacientů, bylo PFS definováno do doby poslední kontroly pacienta (cenzorovaná data). Celkové přežití (overall survival – OS) bylo definováno jako doba od data zahájení léčby ARTA do data úmrtí z jakékoliv příčiny. V případě, že úmrtí nenastalo ke dnu hodnocení pacientů, bylo OS definováno do doby poslední kontroly pacienta (cenzorovaná data). Vý-

sledky odhadu přežití byly vypočteny podle Kaplanovy-Meierovy analýzy. Pomocí Coxovy regresní analýzy jsme hodnotili vliv vybraných faktorů na celkové přežití. Byl definován poměr rizik (hazard ratio – HR) jako statistická hodnota porovnávající riziko výskytu události ve dvou skupinách. Hodnoty < 1 představují redukcí rizika (prognosticky příznivý vliv), hodnoty > 1 představují prognosticky nepříznivý faktor. Všechny testy byly hodnoceny standardně na hladině významnosti alfa 0,05. K vý-



Graf 1. Přežití bez progresy (PFS) u nemocných léčených po podání chemoterapie.

počtu byl použit statistický software SPSS.

Výsledky

Průměrný věk pacientů představoval 69,5 (53–83) let. Ve věku ≥ 75 let bylo 14 (21,2 %) pacientů. Histologicky se ve všech případech jednalo o acinární adenokarcinom. Histologicky byl karcinom s Gleasonovým skóre (GS) 6–7 popsán u 36 (54,5 %) pacientů, GS 8–10 byl popsán u 30 pacientů (45,5 %). Primárně metastatické onemocnění bylo diagnostikováno u 25 (37,9 %) pacientů. U 41 (62,1 %) pacientů bylo onemocnění diagnostikováno v lokalizovaném klinickém stadiu. Nejčastějším místem metastatického postižení byly kostní metastázy popsané celkem u 59 (89,4 %) pacientů. U 17 (25,8 %) pacientů byly popsané metastázy v lymfatických uzlinách a u pěti nemocných (7,6 %) jsme zaznamenali výskyt viscerálních metastáz (3 \times játra, 1 \times plíce, 1 \times slezina). Primární lokální léčba (radioterapie nebo radikální prostatektomie) byla indikována u 42 (63,6 %) pacientů. Třináct

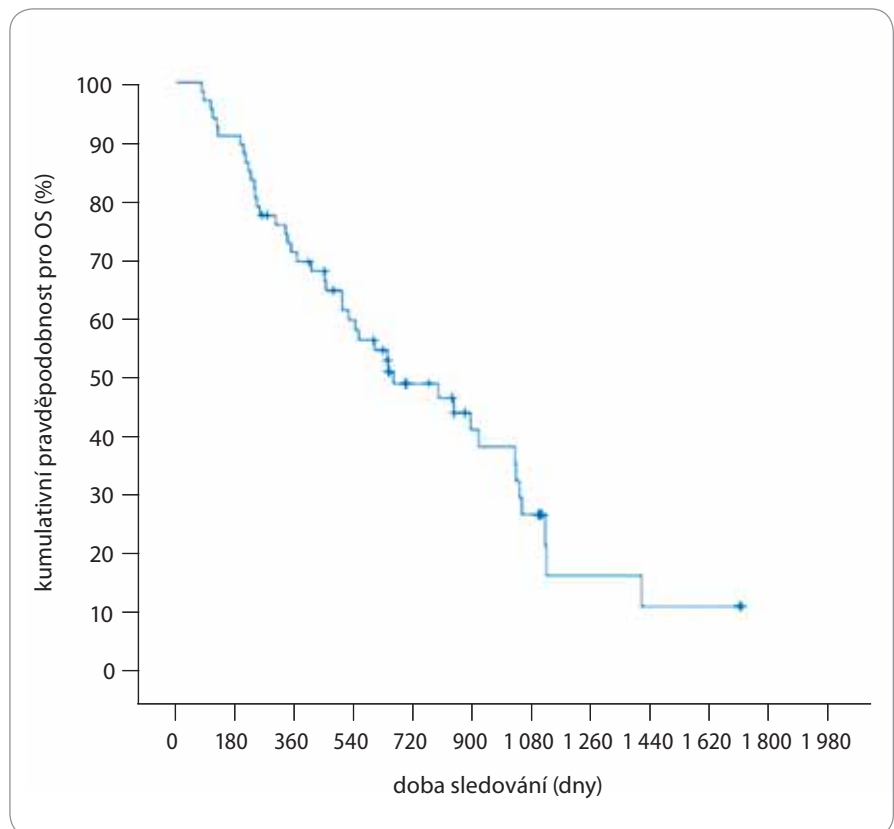
nemocných (19,7 %) podstoupilo radikální prostatektomii, z toho osm pacientů i následnou adjuvantní nebo salvage radioterapii. Primární radioterapii bylo léčeno celkem 29 (43,9 %) pacientů. Primární ADT – orchiektomie, aplikace analogu hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (luteinizing hormone releasing hormone – LHRH) a aplikace antagonistů LHRH – byla indikována u všech pacientů před zahájením ARTA. Medián délky podávání primární ADT činil 18,0 (4–92) měsíců. U všech 66 (100 %) pacientů byla indikována chemoterapie docetaxelem v 1. linii. Medián počtu cyklů docetaxelu činil osm (2–10). Kabazitaxel byl celkem podán u 13 (19,7 %) pacientů v 2. linii po progresi na docetaxelu. Medián počtu cyklů kabazitaxelu činil deset (2–10). Medián PSA před zahájením ARTA léčby představoval 87,3 (2,2–5 000) ng/ml, medián předléčebné hodnoty hemoglobinu 130,5 (91–160) g/l, medián předléčebné hodnoty leukocytů 6,1 (3,1–20,5) $\times 10^9/l$, medián předléčebné hodnoty trombocytů 207,5 (67–457) $\times 10^9/l$. Perfor-

mance status 0 mělo 16 (24,2 %) nemocných, PS 1 mělo 47 (71,2 %) nemocných. Tři nemocní (4,6 %) měli PS 2 před zahájením ARTA. Soubor pacientů je uveden v tab. 1. Medián nadiru PSA v průběhu léčby ARTA činil 11,5 (0–1 023) ng/ml. Pokles PSA ≥ 50 % vstupní hodnoty byl pozorován u 47 (71,2 %) pacientů, pokles do 3 měsíců byl zaznamenán u 39 (59,1 %) pacientů. Medián nadiru hemoglobinu činil 122 (71–159) g/l, medián nadiru leukocytů 5,4 (2,2–17,7) $\times 10^9/l$ a medián nadiru trombocytů 187 (47–371) $\times 10^9/l$. Progrese byla zjištěna u 55 pacientů (83 %), medián PFS u nemocných léčených po podání chemoterapie činil 12,1 měsíce (95% CI 7,7–16,4) (graf 1). Celkem zemřelo 43 pacientů (65 %), medián OS u nemocných léčených po podání chemoterapie činil 21,9 měsíce (95% CI 12,2–31,7) (graf 2). V regresní analýze jsme prokázali statisticky prognosticky příznivý významný vliv na OS u pacientů s poklesem PSA ≥ 50 %, u pacientů s časným poklesem PSA ≥ 50 % v průběhu 3 měsíců od zahájení léčby ARTA, u pacientů bez viscerálního metastatického postižení, u pacientů předléčených jedním režimem chemoterapie a u nemocných bez vzniku anemie v průběhu léčby ARTA. Vliv hodnot GS, věku, délky předchozí ADT na OS jsme neprokázali (tab. 2). Část pacientů po progresi na léčbě ARTA byla následně léčena další linií léčby. U zbylých nemocných byla indikována symptomatická léčba. Důvodem bylo zhoršení celkového stavu v případě progresy nebo odmítnutí další léčby pacientem. Následnou léčbu jsme indikovali celkem u 22 pacientů z 55 nemocných s progresí. Nejčastějším typem následné léčby bylo podání 2. linie ARTA (11 pacientů), dále aplikace další linie chemoterapie (7 pacientů) a čtyři nemocní byli léčeni podáním radia-223. Léčba enzalutamidem byla dobře tolerována. Celkem byly nežádoucí účinky enzalutamidu popsány u 45 (81,2 %) pacientů. Toxicita stupně 3–4 byla popsána u 25 (45,5 %) pacientů. Mezi nejčastější projevy toxicity stupně 3–4 byly průjem, nevolnost, únava, anemie a trombocytopenie. U jednoho pacienta jsme pozorovali výskyt křečí. Podobně i léčba abirateronem byla dobře tolerována. Celkem byly nežádoucí účinky abirateronu po-

psány u 10 (90,1 %) pacientů. Toxicita stupně 3–4 byla popsána u čtyř (36,3 %) pacientů. Mezi nejčastějšími projevy toxicity stupně 3–4 byla únava a elevace alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST). U čtyř (36,3 %) pacientů jsme redukovali současné podávání prednisonu na dávku 5 mg/den. Nejčastějším důvodem byla zhoršená kompenzace diabetu, zvýšený příjem potravy se vzestupem hmotnosti nebo výskyt drobných podkožních hematomů. Po redukcí dávky prednisonu jsme nepozorovali žádné zhoršení toxicity abirateronu.

Diskuze

Naše analýza hodnotila pacienty léčené ARTA po předchozím podání chemoterapie. Enzalutamidem bylo léčeno 55 pacientů, abirateronem 11 pacientů. Důvodem rozdílného počtu byla úhradová vyhláška s časnějším schválením enzalutamidu u této skupiny pacientů a jeho dřívějším zařazením do klinické praxe. Do hodnocení nebyli zařazeni pacienti, kteří byli léčeni ARTA v 1. linii, tedy ještě před podáním chemoterapie. U hodnocených pacientů léčených ARTA po předchozím podání chemoterapie jsme pozorovali medián PFS 12,1 měsíce a medián OS 21,9 měsíce. Registrační studie COU-AA-301 hodnotící abirateron prokázala medián radiologického PFS 5,6 měsíce a medián OS 15,8 měsíce [14]. Klinická studie AFFIRM hodnotící enzalutamid prokázala medián radiologického PFS 8,3 měsíce a medián OS 18,4 měsíce [15]. Naše analýza prokázala delší hodnoty PFS i OS. Důvodem mohlo být menší zastoupení pacientů s PS 2, GS 8–10 či viscerálním metastatickým postižením v našem souboru. Na OS má vliv i další aplikovaná léčba. Pacienti v klinické studii AFFIRM léčení enzalutamidem podstoupili následnou léčbu ve 45 % případů (převážně další linie ARTA), v našem souboru to bylo 40 % pacientů. Při srovnávání PFS je nutno zmínit, že v našem souboru jsme nehodnotili samostatně radiologickou progresi jako klinické studie, kde byla indikována zobrazovací vyšetření v pravidelných intervalech. V našem souboru v případě trvání poklesu PSA a stabilizace klinického stavu jsme standardně zobrazovací vy-



Graf 2. Celkové přežití (OS) u nemocných léčených po podání chemoterapie.

Tab. 2. Vliv vybraných faktorů na celkové přežití.

Faktor	Poměr rizik	95% CI	p
pokles PSA < 50 % vs. PSA ≥ 50 %	0,463	0,245–0,874	0,018
pokles PSA ≥ 50 % (≤ 3 vs. > 3 měsíce)	0,18	0,090–0,380	0,012
délka primární ADT (> 12 vs. ≤ 12 měsíců)	0,624	0,165–2,572	0,809
vznik anemie (ano vs. ne)	4,273	1,321–9,803	0,045
přítomnost viscerálních metastáz (ano vs. ne)	4,385	1,490–12,987	0,007
věk < 74 let vs. ≥ 75 let	0,75	0,366–1,538	0,433
celkový PS 0 vs. 1–2	0,564	0,261–1,219	0,146
Gleasonovo skóre 6–7 vs. 8–10	0,998	0,542–1,835	0,994
počet linií chemoterapie (1 vs. 2)	0,383	0,190–0,770	0,007

ADT – androgen-deprivační terapie, CI – interval spolehlivosti, PS – performance status, PSA – prostatický specifický antigen

šetření neindikovali. Toto mohlo být příčinou delšího PFS v předkládaném souboru než v registračních studiích. V naší analýze jsme při hodnocení prokázali prognostický příznivý vliv poklesu PSA ≥ 50 % na OS, zvláště u pacientů s poklesem PSA do 3 měsíců od zahájení léčby ARTA. Příznivý vliv poklesu PSA

byl opakovaně zdokumentován v klinických pracích jak při terapii docetaxelem, tak i kabazitaxelem či ARTA [16–19]. Vzhledem k jednoduchosti stanovení může zhodnocení dynamiky PSA sloužit k predikci léčebných výsledků i pro klinickou praxi. V regresní analýze našeho souboru jsme dále prokázali prognos-

ticky negativní vliv vzniku anemie (pokles Hb < 100 g/l). Důvodem horších výsledků mohla být skutečnost, že anemie mohla být spojená s progresí onemocnění, zvláště při rozsáhlejších metastatickém postižení kostního systému. Dále jsme pozorovali horší prognostický vliv u pacientů s viscerálním metastatickým postižením. Naše analýza dále prokázala významně delší medián OS u pacientů léčených pouze jednou linií chemoterapie. Důvodem může být omezení úhradovou vyhláškou. Kabazitaxel mohl být u části prezentovaných pacientů indikován jenom v případě progresu na probíhající léčbě docetaxelem nebo do 3 měsíců po ukončení této terapie. Jednalo se tedy o selekci výrazně prognosticky nepříznivé skupiny pacientů. Medián počtu cyklů docetaxelu byl u této skupiny čtyři ve srovnání s mediánem počtu cyklů docetaxelu osm pro celou hodnocenou populaci. Tato skutečnost se mohla projevit na kratších hodnotách OS u nemocných léčených kabazitaxelem ve srovnání s nemocnými léčenými pouze jednou linií chemoterapie – docetaxelem. Aktuálně již toto omezení úhrady kabazitaxelu neplatí. Toto cytostatikum patří mezi dobře tolerovanou a účinnou léčbu i v naší klinické praxi u pacientů s mCRPC, o čemž jsme publikovali naše první zkušenosti [20,21]. U hodnocených pacientů jsme nepozorovali vliv GS na léčebné výsledky, ale GS prokázalo významný prognostický vliv na OS a vznik metastáz u pacientů po lokální léčbě [22,23]. Prediktivní význam GS na účinek ARTA není zcela jednoznačný. Fizazi et al. ve své analýze klinických studií COU-AA-301 a COU-AA-302 neprokázali vliv vstupní hodnoty GS na účinek abirateronu [24]. Jiná menší analýza ale prokázala, že vysoké GS je nezávislým faktorem pro horší léčebné výsledky abirateronu [25]. Podobně jsme neprokázali významný vliv délky předchozí ADT na OS. Některá data naznačují, že kratší doba primární ADT může být negativním prediktivním faktorem následné ARTA u pacientů s CRPC [26]. V roce 2021 byla publikována práce, která hodnotila prognostický vliv délky primární ADT na další léčbu abirateronem nebo enzalutamidem u pacientů s mCRPC. Délka ADT byla hodnocena ve třech skupinách

(< 12 měsíců, 12–36 měsíců, > 36 měsíců). Pacienti s delším trváním ADT prokázali významný vliv na prodloužení mediánu OS (17,3, 19,9 a 31,6 měsíce; $p = 0,001$). Význam delšího trvání primární ADT byl pozorován jak u nemocných před podáním chemoterapie, tak u pacientů po podání chemoterapie [27]. Léčba enzalutamidem i abirateronem byla v našem souboru dobře tolerována. To je důležitým faktorem, protože léčba je dlouhodobá. Toxicita stupně 3–4 byla popsána u 45,5 % pacientů léčených enzalutamidem a 36,3 % pacientů léčených abirateronem. V případě indikace ARTA léčby je nutno na možnost odlišného spektra nežádoucích účinků myslet. U nemocných léčených abirateronem je nutno být opatrný v případě kardiálních komorbidit a diabetu. U pacientů léčených enzalutamidem je nutno myslet na možnost výskytu křečů, zvláště u pacientů s anamnézou křečových stavů a jiných onemocnění mozku. Ve studii AFFIRM byly křeče popsány celkem u 5 z 800 pacientů léčených enzalutamidem [15]. Mechanismem může být interakce s chloridovými kanály pro kyselinu gama-aminomáselnou [28]. Na tuto komplikaci léčby enzalutamidem je nutno myslet, což potvrzuje i studie hodnotící enzalutamid u pacientů s metastatickým CRPC, kde byly křeče reportovány u tří pacientů [29]. Při vzniku křečových stavů je nutno vyloučit i jiné možné příčiny jako např. přítomnost mozkových metastáz pokročilého onemocnění, abstinence příznaky aj. My jsme generalizované křeče pozorovali u jednoho nemocného. Dalšími vyšetřeními jsme nezjistili žádnou příčinu, která by tuto komplikaci mohla objasnit, ani v anamnéze neměl pacient žádné předchozí onemocnění CNS. U tohoto nemocného proto léčba musela být ukončena. Následně se v průběhu dalšího sledování pacienta u něj již žádné křeče neobjevily, nemocný nebyl léčen ani žádnou antikonvulzivní léčbou.

Závěr

Naše analýza prokázala účinnost léčby enzalutamidem a abirateronem u pacientů s mCRPC po předchozí terapii docetaxelem.

Literatura

- Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Brno: Masarykova univerzita 2005.
- Mottet N, Bellmunt J, van den Bergh RCN et al. EAU Guidelines on prostate cancer – update April 2014. Arnhem: European Association of Urology 2014.
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(15): 1502–1512. doi: 10.1056/NEJMoa040720.
- Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone plus prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(15): 1513–1520. doi: 10.1056/NEJMoa041318.
- Rozsypalová A, Dvořák J, Richter I et al. Aktuální možnosti léčby metastazujícího kastročně rezistentního karcinomu prostaty. *Onkol Revue* 2018; 2: 36–38.
- Richter I, Dvořák J, Bartoš J. Options of chemotherapy in the treatment of prostate cancer. *Klin Onkol* 2017; 30(1): 28–33. doi: 10.14735/amko201728.
- de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376(9747): 1147–1154. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369(3): 213–223. doi: 10.1056/NEJMoal213755.
- Sartor AO. Progression of metastatic castrate-resistant prostate cancer: impact of therapeutic intervention in the post-docetaxel space. *J Hematol Oncol* 2011; 4: 18. doi: 10.1186/1756-8722-4-18.
- Chen CD, Welsbie DS, Tran C et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* 2003; 10(1): 33–39. doi: 10.1038/nm972.
- Scher HI, Sawyers CL. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. *J Clin Oncol* 2005; 23(32): 8253–8261. doi: 10.1200/JCO.2005.03.4777.
- Richter I, Dvořák J. Enzalutamid v léčbě metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty. *Onkologie* 2019; 13(4): 157–160. doi: 10.36290/xon.2019.030.
- Richter I, Dvořák J. Abirateron acetát. Praha: Farmakon Press 2017: 733–736.
- Fizazi K, Sher HI, Molina A et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13(10): 983–992. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367(13): 1187–1197. doi: 10.1056/NEJMoa1207506.
- Armstrong AJ, Tannock IF, de Wit R et al. The development of risk groups in men with metastatic castration-resistant prostate cancer based on risk factors for PSA decline and survival. *Eur J Cancer* 2010; 46(3): 517–525. doi: 10.1016/j.ejca.2009.11.007.
- Halabi S, Armstrong AJ, Sartor O et al. Prostate-specific antigen changes as surrogate for overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with second-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013; 31(31): 3944–3950. doi: 10.1200/JCO.2013.50.3201.
- Xu XS, Ryan CJ, Stuyckens K et al. Correlation between prostate-specific antigen kinetics and overall survival in abiraterone acetate-treated castration-resistant prostate

cancer patients. *Clin Cancer Res* 2015; 21(14): 3170–3177. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1549.

19. Conteduca V, Crabb SJ, Scarpi E et al. Association between early PSA increase and clinical outcome in patients treated with enzalutamide for metastatic castration resistant prostate cancer. *Mol Diagn Ther* 2016; 20(3): 255–263. doi: 10.1007/s40291-016-0196-1.

20. Richter I, Dvořák J, Bartoš J. Docetaxel-cabazitaxel-enzalutamide versus docetaxel-enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Klin Onkol* 2017; 30(4): 289–293. doi: 10.14735/amko2017289.

21. Richter I, Dvořák J, Hejzlarová V et al. Kabazitaxel v léčbě metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty. *Ces Urol* 2016; 20(3): 214–220.

22. Billis A, Quintal MM, Meirelles L et al. The value of the 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) modified Gleason grading system as a predictor of bio-

chemical recurrence after radical prostatectomy. *Int Urol Nephrol* 2014; 46(5): 935–940. doi: 10.1007/s11255-013-0579-8.

23. Buhmeida A, Pyrhonen S, Laato M et al. Prognostic factors in prostate cancer. *Diagn Pathol* 2006; 1: 4. doi: 10.1186/1746-1596-1-4.

24. Fizazi K, Flaig TW, Stöckle M et al. Does Gleason score at initial diagnosis predict efficacy of abiraterone acetate therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer? An analysis of abiraterone acetate phase III trials. *Ann Oncol* 2016; 27(4): 699–705. doi: 10.1093/annonc/mdv545.

25. Azria D, Massard C, Tosi D et al. An ambispective observational study in the safety and efficacy of abiraterone acetate in the French temporary authorizations for use (ATU): predictive parameters of response. *ASCO Meeting Abstr* 2012; 30: 149.

26. Loriot Y, Massard C, Albiges L et al. Personalizing treatment in patients with castrate-resistant prostate cancer: a study of predictive factors for secondary endocrine therapies activity. *J Clin Oncol* 2012; 30 (5 Suppl): 213.

27. Di Stefano RF, Tucci M, Turco F et al. Prognostic role of the duration of response to androgen deprivation therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with enzalutamide or abiraterone acetate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021; 24(3): 812–825. doi: 10.1038/s41391-021-00336-1.

28. Treiman DM. GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42 (Suppl 3): 8–12. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.042suppl.3008.x.

29. Hussain MAHoj, Fizazi K, Saad F et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(26): 2465–2474. doi: 10.1056/NEJMoa1800536.

INFORMACE Z ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 20. 6. 2023 ve FN Motol v Praze naleznete na www.linkos.cz.

Jak nám mohou pacienti pomoci být ještě lepšími lékaři – edukační leták „Než půjdu k lékaři“

How patients can help us be even better doctors –
educational leaflet “Before I go to the doctor”

Světlák M.^{1,2}, Šnajdrová V.³, Fialová K.¹

¹ Ústav lékařské psychologie a psychosomatiky, LF MU Brno

² Úsek klinické psychologie, Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

³ Interní oddělení, Nemocnice Blansko

Souhrn

Východiska: Výzkum v oblasti lékařské psychologie dokládá, že to, jak pacient komunikuje, se zdá být nejsilnějším prediktorem chování lékaře během konzultace a že aktivita pacienta má vliv i na to, kolik informací lékař pacientovi o jeho nemoci a léčbě sdělí. Zdá se tak, že být pacientem je dovednost, kterou je třeba rozvíjet, a tím vyvážit odpovědnost lékařů a pacientů při každém jejich setkání. Jasná doporučení a edukace v této oblasti chybí, chování nemocných je řízeno spíše pravidly etikety a slušného chování. **Cíl:** Hlavním cílem článku je vytvořit seznam doporučení pro pacienty a lékaře, aby mohli dovednost kompetentního pacienta ve vzájemné komunikaci společně rozvíjet, a tato doporučení zpracovat do edukačního letáku, jehož výsledkem je podpora diagnostického a terapeutického procesu a personalizované péče. **Materiál a metody:** Literární zdroje byly vybrány nesystematicky pro potřeby narativního review vědného otázkou: „Jaké dovednosti a kompetence pacienta podporují efektivní komunikaci s lékařem?“ Pro tvorbu seznamu jsme zvolili tzv. metodu sněhové koule, někdy též označovanou jako řetězový nebo referenční výběr. **Výsledky:** Výsledky stávajícího narativního review dokládají, že téma komunikačních kompetencí pacientů představuje zájem výzkumníků i klinických pracovníků napříč medicínskými obory. Souhrn kompetencí pacienta byl zpracován do edukačního letáku s názvem „Než půjdu k lékaři“. Leták lze volně šířit v tištěné podobě tak, jak je uveden v článku, nebo lze pacienty odkázat na jeho elektronickou verzi (pomocí QR kódu na letáku nebo na stránkách Ústavu lékařské psychologie a psychosomatiky LF MU v sekci edukační materiály: <https://upp.med.muni.cz/zdroje/edu>). Edukační leták lze použít jako vzdělávací materiál v jakémkoli zdravotnickém zařízení. **Závěr:** Být kompetentním pacientem je ideální stav, o který z pozice nemocných i lékařů usilujeme, a rozvíjíme tak medicínu více symetricky, partnersky a s optimálním rozdělením odpovědnosti za zdraví, nemoc a léčbu. Informační leták je jednou z možných a základních intervencí, jak lze rozvíjet dovednost kompetentní komunikace na straně pacienta. Jde o nejčastěji používaný komunikační kanál v oblasti edukace pacientů. Stávající seznam doporučení není definitivní a zavazující. Otvírá však téma samotné. Pojmenovává rozměry komunikace mezi lékařem a pacientem a dává oběma stranám možnost uvědomit si, jak by měl jejich vztah vypadat, co jim v něm chybí a co je pro obě strany důležité.

Klíčová slova

kompetentní pacient – komunikační dovednosti – péče zaměřená na pacienta – odpovědnost v komunikaci

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. PhDr. Miroslav Světlák, Ph.D.
Ústav lékařské psychologie
a psychosomatiky
Lékařská fakulta Masarykovy
univerzity
Kamenice 5
625 00 Brno
email: msvetlak@med.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 5. 3. 2023

Přijato/Accepted: 1. 6. 2023

doi: 10.48095/ccko2023307

Summary

Background: Medical psychology research shows that how a patient communicates appears to be the strongest predictor of physician behavior during a consultation and that patient's activity also influences how much information a physician communicates to a patient about his or her illness and treatment. Thus, being a patient is a skill that needs to be developed to balance the responsibilities of doctors and patients in each of their encounters. There is a lack of clear recommendations and education in this area, and patients' behaviour is instead governed by the etiquette of courtesy. **Purpose:** The main aim of this article is to create a list of recommendations for patients and physicians to develop the skill of a competent patient in mutual communication and to include these recommendations into an educational leaflet with the aim to support the diagnostic and therapeutic process and personalized care. **Material and methods:** Literature sources were selected unsystematically for the purpose of a narrative review, guided by the question: "What patient skills and competencies promote effective communication with the physician?" We adopted the snowball method, sometimes referred to as chain or reference selection, to generate the list. **Results:** The results of the current narrative review demonstrate that the topic of patient communication competencies interests researchers and clinicians across medical disciplines. A summary of patient competencies was developed into an educational handout entitled "Before I go to the doctor". The leaflet can be freely distributed in a printed form, as presented in the article, or patients can be referred to its electronic version (via QR code on the leaflet or on the website of the Department of Medical Psychology and Psychosomatics of the Faculty of Medicine, Masaryk University, in the educational materials section at <https://upp.med.muni.cz/zdroje/edu>). The educational leaflet can be used as educational material in any healthcare facility. **Conclusion:** Being a competent patient is an ideal state that we strive for from the position of patients and physicians in order to develop medicine more symmetrically, in partnership and with an optimal distribution of responsibility for health, illness and treatment. The information leaflet is one of the possible and fundamental interventions to develop the skill of competent communication on the part of the patient. It is the most commonly used communication channel in patient education. The current list of recommendations is not definitive and binding. However, it opens up the topic itself. It names the dimensions of doctor-patient communication and gives both parties the opportunity to consider what their relationship should be like, what is missing in this relationship, and what is important to both parties.

Key words

competent patient – communication skills – patient-centered care – responsibility in communication

Úvod

Setkání lékaře a pacienta má mnoho rovin. Na té nezákladnější a univerzální jde však vždy a primárně o setkání dvou lidí. Jeden ví a umí v dané situaci pomoci a druhý strádá a pomoci si neumí. Setkávají se dva lidé, kteří sdílejí lidský úděl stárnutí, nemoci a umírání. Každý v daný moment vnímá situaci prizmatem své agendy a jediným mostem mezi těmito agendami je efektivní a kompetentní komunikace [1].

O komunikaci bylo napsáno mnohé. Učebnice lékařské psychologie popisují algoritmy, jak správně komunikovat, např. Model Calgary-Cambridge [2], AGENDA [3] nebo SPIKES [4]. Všechny tyto přístupy jsou platné a pro praxi nutné. Zdá se však, že primárně akcentují odpovědnost lékaře a podporují přesvědčení, že když zdravotník udělá vše dle doporučení, komunikace bude efektivní. Expertní a většinou asymetrický přístup k pacientům vynechává důležitého účastníka, a tím je člověk, kterého léčíme. Odstraníme-li z komunikační dyády pacienta, který přichází se svým trápením a svými potřebami, nese za situaci plnou odpovědnost pouze zdravotník a z člověka v roli pacienta se stává pasivní objekt pozorování, který je ne-

mocný a na kterém je vykonána medicína. A přitom to, jak pacient komunikuje, se zdá být nejsilnějším prediktorem chování lékaře během konzultace [5] a aktivita pacienta má např. vliv i na to, kolik toho lékař pacientovi před operací sdělí [6].

Ano, lékaři by měli v ideálním případě myslet na vše, tedy alespoň to je společenská zakázka a implicitní zpráva pro budoucí absolventy lékařských fakult. Jsou toho však lékaři vždy opravdu schopni? A proč by to vlastně mělo být jen na nich? Zajímavým příkladem je studie Söllnera et al. [7], jejíž výsledky ukázaly, že onkologové byli schopni rozpoznat závažný stres jen u 11 pacientů z 30, u kterých byl významný stres předem diagnostikován nezávislými odborníky. Výsledky studie tak mimo jiné dokládají, že na klinický úsudek se v této oblasti nelze vždy zcela spolehnout a že lékaři potřebují pomoc svých pacientů, kteří budou otevřeně a kompetentně komunikovat.

Jiným příkladem je výzkum provedený mezi 369 českými lékaři, který ukázal, že je léčba nevyléčitelně nemocných pacientů řízena primárně na základě konsenzu mezi lékaři a že pacient většinou není do procesu rozhodování

o směřování léčby a péče přizván. Preference pacientů pro období závěru života nejsou ve většině případů zjišťovány, příp. je tato otázka odkládána. Institut dříve vysloveného přání se ve zkoumaném souboru lékařů neobjevil a rozhodování o péči v závěru života se většinou odehrává bez znalosti hodnot a preferencí pacientů [8]. Žádoucím standardem efektivní komunikace napříč celou medicínou je však pravý opak [9,10]. Je tedy zřejmé, že bez změny přístupu samotných pacientů léčbu směřující k ideálu bio-psycho-socio-spirituálního paradigmatu není možné naplnit. Nabízí se tedy klíčová otázka, co by měl každý člověk v roli pacienta umět, aby byla komunikace lékař-pacient efektivní a odpovědnost za léčbu a její průběh více symetrická?

Zkuste si vzpomenout, co nás rodiče učili, když jsme šli k lékaři. Pravděpodobně se vám vybaví následující triáda: umyj se a vezmi si čisté oblečení, hezky pozdrav a poslouchej pana doktora (paní doktorku). To vše se pravděpodobně odehrávalo v kulisách omluv za to, že rušíme a lékaře připravujeme o čas. Zbytek jsme se naučili prostřednictvím pozorování chování lidí v rolích pacientů v čekárnách, nemocnicích, seriálech, filmech

a v příbězích, které se mezi lidmi vyprávějí. Téma kompetencí pacienta v komunikaci s lékařem totiž chybí i v rámci základního vzdělání na školách, a chování nás všech v roli pacientů je tak většinou řízeno pravidly etikety a slušného chování a vírou v neomezenou expertizu lékaře, který vždycky ví, co má dělat. Etiketě zdravotníků v našich podmínkách je věnována i samostatná kniha [11], pro roli pacienta však taková příručka chybí. Někdy pak my lékaři v tomto kontextu od svých pacientů zcela automaticky očekáváme slušnost, poslušnost a spolupráci a často také neomezenou důvěru v naše rozhodnutí. V odborné literatuře se opakovaně uvádí úsměvné shrnutí, že v anglosaských zemích je z pohledu lékaře žádoucí pacient označovaný zkratkou YAVIS (young, attractive, verbal, intelligent, successful, sexy, tj. mladý, pohledný, slovně pohotový, inteligentní, úspěšný a sexuálně přitažlivý), zatímco v praxi se více vyskytují nemocní označovaní zkratkou HOUND (homely, old, unattractive, nonverbal, dumb, tj. jednoduchý, starý, nepohledný, slovně nepohotový a mlčenlivý) [12]. Představa, že by byl pacient aktivním partnerem, který se bude na setkání s lékařem připravovat a bude vnímat své „pacientství“ jako dovednost, je v našich podmínkách nová, i když se o ní mezi lékaři diskutuje stále častěji [13]. Mnoho studií dokládá, že výsledky zdravotní péče významně ovlivňuje mimo jiné právě i podoba komunikace mezi lékařem a pacientem a uplatnění péče zaměřené na pacienta (patient-centered care – PCC), tedy personalizované péče přizpůsobené požadavkům pacienta [14]. Ukazuje se, že PCC má pozitivní vliv na zotavení pacienta, redukuje množství obav, pomáhá lépe zvládat negativní emoce a redukovat jejich frekvenci, snižuje celkový diskomfort pacienta a snižuje také počet dalších diagnostických testů v následujících dvou měsících od první návštěvy lékaře [14]. Způsob komunikace v módu PCC má také kladný vliv na spokojenost pacienta s poskytnutou péčí, na jeho očekávání, náladu a úzkost [15] a rovněž významně zvyšuje jeho compliance [5]. V PCC módu komunikace si pacienti také pamatují větší množství informací a instrukcí spojených s ordi-

novanou léčbou. PCC komunikace však opět implicitně akcentuje odpovědnost lékaře za vše, co se v komunikaci odehrává. Jako by to měl být on, kdo bude otevírat všechna témata a tvořit rámec celého setkání. Jako by to měl být on, kdo se bude o PCC starat a rozvíjet ji. Co ale bude dělat člověk v roli pacienta? Pokud máme PCC rozvíjet a stejně tak rozvíjet efektivní komunikaci v přetíženém zdravotnictví, potřebujeme pomoc od našich partnerů – pacientů.

V roce 2008 publikovali Talen et al. [24] článek, který se zabýval otázkou, co lékaři chtějí od svých pacientů a co na straně pacienta umožňuje dobrou komunikaci. Diskuzních skupin o tom, co představuje kompetence pacientů nezbytné pro efektivní komunikaci a léčbu, se zúčastnilo 41 praktických lékařů. Výsledky těchto diskuzí poukázaly na tři oblasti: 1. znalosti pacientů o vlastním zdraví, diagnóze a léčbě; 2. komunikační dovednosti při organizování a stanovení priorit a předkládání jasných a stručných popisů symptomů; 3. přijetí vlastní spoluzodpovědnosti za proces léčby, důvěra v léčbu a k lékaři a poctivý přístup k léčbě.

I když se o tom na lékařských fakultách otevřeně nemluví, kompetentní lékař by měl být vlastně také schopný učitel, a to zejména ve velkých oborech medicíny, kde se s pacienty setkáváme opakovaně a kde je klíčovou částí léčby spolupráce a adherence. Součástí edukace je pak i naučit naše pacienty, jak vzájemně interagovat, aby nám to v našem vztahu a na společné cestě šlo co nejlépe a komunikace nebyla překážkou diagnostiky, léčby a společných rozhodnutí.

Motivace tvorby seznamu dovedností kompetentního pacienta tak vychází z klinické potřeby aplikovat psychologické principy efektivní komunikace do zdravotnictví a z touhy vyvážit akcentaci odpovědnosti zdravotníků rozvojem odpovědnosti samotných pacientů. Hlavním cílem článku je vytvořit seznam doporučení pro pacienty a také lékaře, aby mohli dovednost kompetentního pacienta ve vzájemné komunikaci společně rozvíjet.

Materiál a metody

Uvedené zdroje literatury byly vybrány nesystematicky pro potřeby narativního

review [26] vedeného otázkou: „Jaké dovednosti a kompetence pacienta podporují efektivní komunikaci s lékařem?“ Pro tvorbu seznamu jsme zvolili tzv. metodu sněhové koule, někdy též označovanou jako řetězový nebo referenční výběr [27,28]. Jde o typ nepravděpodobnostního výběru, při kterém nemají všechny jednotky či skupiny jednotek (podskupiny) stejnou šanci být vybrány do výběrového souboru (vzorku). V kontextu naší práce šlo o postupné hledání literárních zdrojů, které se tématem vlastností kompetentního pacienta zabývaly a na sebe navzájem odkazovaly. Hledání probíhalo jen tak dlouho, dokud se informace v nalezených pracích nezačaly opakovat bez další přidané informace. Seznam byl nakonec zpracován do rozsáhlejších doporučení, která budou srozumitelná a danou kompetenci laicky vysvětlí.

Výsledky

Výsledky stávajícího narativního review dokládají, že téma komunikačních kompetencí pacientů vzbuzuje zájem výzkumníků i klinických pracovníků napříč medicínskými obory [5,6,14,18–20,22,24,25,29–34]. Souhrn kompetencí pacienta byl zpracován do edukačního letáku s názvem „Než půjdu k lékaři“ (obr. 1). Leták lze volně šířit v tištěné podobě tak, jak je uveden v tomto článku, nebo pacienty odkázat na jeho elektronickou verzi (QR kód na letáku nebo na stránkách Ústavu lékařské psychologie a psychosomatiky LF MU v sekci edukační materiály; <https://upp.med.muni.cz/zdroje/edu>). Edukační leták lze použít jako vzdělávací materiál v jakémkoli zdravotnickém zařízení. Jednotlivá témata uvedená ve vybraných publikacích byla zpracována do rozšířeného textu a propojena s doporučeními z knihy Ronald Epsteina, který rozvíjí koncept tzv. všímavého pacienta [34]. Kompetence v letáku nazvaná „Jsme na stejné lodi“ rozvíjí princip lidskosti v medicíně [1], který je ve všech citovaných doporučeních zmíněn spíše implicitně.

Diskuze

Článek představuje seznam dovednostní tzv. kompetentního pacienta a přináší také konkrétní doporučení, jak

MUNI
MED



Než půjdu k lékaři

**Pomozte svému lékaři
být ještě větším odborníkem
a zlepšete tak svou léčbu!**

 upp.med.muni.cz/zdroje/edu
 [psycho_med_muni](https://www.instagram.com/psycho_med_muni)
 [UPPLFMU](https://www.facebook.com/UPPLFMU)

OČEKÁVÁNÍ

Ujasněte si, co od návštěvy u svého lékaře očekáváte a své plány mu sdělte hned na začátku vašeho setkání. Přejete si dostat informace? Ujištění? Doporučení? Zjistit možnosti léčby? Potřebujete pochopení nebo se ujistit, že je správně to, co děláte? Vše si dopředu v klidu promyslete a třeba i napíšte. Zkuste je pojmenovat jasně, ideálně v jedné větě nebo v krátkém seznamu. Jasně pojmenování může lékaři pomoci setkání uzpůsobit vašim očekáváním a potřebám.

BUĎTE PŘIPRAVENÍ

Pokud jdete k lékaři, který Vás nezná, udělejte si rekapitulaci operací, úrazů, onemocnění, které jste prodělali. Před návštěvou si udělejte jmenový seznam léků, jejich dávkování a to, jak často a jak dlouho je užíváte.

JASNOST

I když je to samozřejmě někdy obtížné, zkuste si dopředu pro sebe jasně pojmenovat, jaké trápení máte a zkuste ho převést do několika jednoduchých vět. Lékař vás samozřejmě navede a na vše se doptá, co nejasnější pojmenování mu však může pomoci se rychleji zorientovat a své otázky lépe cílit. Například: „První obtíže se objevily před čtrnácti dny. Bolest břicha byla z počátku jen občasná, nejčastěji ráno před jídlom. Poslední tři dny mě v oblasti břicha boľi většinu dne. Třikrát jsem si vzal lék (druh), ale nepomohlo to.“

UPŘÍMNOST

I když to může být někdy nepříjemné, vždy pravdivě sdělte vše o vašem chování, jako je například kouření, alkohol, pohybové aktivity, tělesnou váhu nebo užívání návykových léků a ostatních látek. Jedná se o velmi důležité údaje, které mohou vést ke správné diagnóze a mají také vliv na to, jakou léčbu lékař zvolí.

VYUŽIJTE ČAS

Čas, který vám může lékař věnovat, je vždy omezený. Zeptejte se lékaře, kolik času máte na vaše setkání vyhrazeno. Zkuste jej využít co nejlépe. Ne vždy je čas na vše, co byste potřebovali. Proto se s lékařem domluvíme, co lze zvládnout dnes a nad čím se potkáme jindy. Před vstupem do ordinace se zkuste nerozptylovat. Pokud při čekání čtete nebo sledujete nějaké pořady v TV nebo na mobilním telefonu, zkuste si vybrat spíše neutrální témata, neřešte v tu chvíli nic, co by vás emočně rozrušovalo. Při vstupu do ordinace si vypněte svůj telefon. V rozhovoru s lékařem se vyhýbejte konfliktním tématům, jako je například politika a stejně tak se vyhýbejte čemukoli, co by vás i lékaře odvádělo od hlavního tématu vašeho setkání.

VZÁJEMNÁ PŘÍTOMNOST

A SOUSTŘEDĚNÍ

Pozornost nás všech je stále častěji roztržštěná. Příčinou jsou mobilní telefony, počítače a naše dostupnost kdekoli a kdykoli. Na straně lékaře jsou nejčastějšími příčinami elektronická dokumentace v ordinaci, pipání a bzučky na nemocničních odděleních, nadměrná administrativa a v neposlední řadě složitost medicíny samotné. Je přirozené, že lékař zapisuje do počítače vše, co mu říkáte už během rozhovoru. Pokud však lékař stále sleduje monitor počítače a nenavazuje s vámi v průběhu rozhovoru oční kontakt, jeho pozornost není úplná a nemusí vnímat, co je pro vás důležité. Zároveň pokud jste i vy rozptýlen/a, komunikace tím opravdu trpí. Pokud si takového rozptýlení všimnete u sebe, zkuste se z myšlenek a pocitů vrátit do přítomnosti. Někdy může pomoci uvědomit si jeden svůj nádech a výdech. Pokud takové rozptýlení vidíte u vašeho lékaře, můžete ho třeba vlněně poprosit větou: „Až dokončíte, co je třeba, mám důležitou otázku. Ale rád/a počkám.“ Tyto a jiné náznaky mohou přenést pozornost lékaře a mohou vám pomoci docílit vzájemného porozumění. Pokud vám lékař nevenuje pozornost, je to příležitost s lékařem téma pozornosti diskutovat nebo hledat jiného lékaře.

ZODPOVĚDNOST A SPOLUPRÁCE

Myslete vždy na to, že pro úspěšnou prevenci a léčbu onemocnění je nezbytná vaše spolupráce (např. pravidelné užívání léků, úprava životního stylu nebo snížení stresu). Možná si myslíte, že léky na bolest nefungují, ale třeba přehlížíte, že se vám nedaří je užívat dle doporučení nebo až příliš dlouho čekáte s jejich nasazením. Běžně se stává i opak – zlobíte se na sebe, že se stále necítíte lépe, třebaže je na vině lék, který vám nesedí. A v tu chvíli je třeba se lékaři o nastalé situaci zmínit. Lékař nese odpovědnost za diagnostiku a zvolenou léčbu, nemůže však ani při největší snaze nést odpovědnost za vaše zdraví nebo to, jak se léčíte.

OBAVY

Zkuste si dopředu zformulovat vaše obavy, které v tuto chvíli v souvislosti s nemocí a léčbou máte. Můžete si je i sepsat a svého lékaře o nich informovat, i kdyby se na ně nezeptal. Jen díky vám se může lékař dozvědět o všem, co je pro vás důležité. Nespoléhejte, že lékař napadne vše, na co myslíte. Pokud je to pro vás z různých důvodů obtížné, svěťte se zdravotní sestře, ta informace lékaři předá. Jen otevřená diskuze těchto témat umožňuje léčbu, která respektuje vaše priority.

TO DŮLEŽITÉ NA PRVNÍ MÍSTO

Ptejte se svého lékaře na vše, co je pro vás důležité. Nenechávejte své nejdůležitější otázky na konec návštěvy. Ptejte se, co znamená výsledky vyšetření, jak bude postupovat léčba, jaká jsou její možná rizika a výhody. Zajímajte se, jestli existují nějaké další možnosti vedle těch, které lékař zvolil a co by se třeba stalo, kdyby se léčba odložila a jen se čekalo. Dobré porozumění léčbě a rozhodnutím lékaře podporuje léčbu samotnou a prohlubuje vzájemnou důvěru.

VLASTNÍ POROZUMĚNÍ

Zajímajte se o své zdraví, vyhledávejte si další informace z ověřených zdrojů, které vám pomohou chápat, co se s vámi děje a v čem spočívá léčba. Ověřujte si však v rozhovoru s lékařem své domněnky a přesvědčení. Lékař vám na základě svých hlubokých znalostí umí vše vysvětlit. Chybná přesvědčení mohou být zdrojem obav, nerealistických očekávání a nedodržování doporučení.

NEBÝT NA TO SÁM

Dělejte si v průběhu návštěvy lékaře poznámky. Většina z nás si není schopná zapamatovat vše, co v ambulanci nebo nemocnici zazní. Pokud požádáte lékaře o svolení, lze si rozhovor s lékařem nahrát na váš chytrý telefon a doma si pak vše v klidu ještě jednou projít. Pokud je to pro vás obtížné, přivítejte k návštěvě někoho z vašich blízkých. Každý z nás někdy potřebuje další pár očí a uši v komunikaci s lékaři a sestrami. Přítomnost blízké osoby (rodina, kamarád) vám může pomoci při důležitém rozhodování a bude vám také emoční oporou a zdrojem většího klidu.

JSME NA STEJNÉ LODI

I přes to, že je lékař expertem v daném oboru a rozumí medicínským příčinám vašeho strádání, je také obyčejným člověkem se svými silnými a slabými stránkami, svými radostmi, nemocemi, strachy a trápením. V ambulanci se tak setkávají dva lidé, kteří sdílejí lidský úděl stárnutí a nemoci a každý vnímá situaci ze svého pohledu. Vzájemná komunikace, respekt, trpělivost a soucit jsou jediným možným mostem, jak se společně potkat a porozumět si ku prospěchu obou. Dovoďte si tak vašeho lékaře vnímat jako druhého člověka a pomozte mu tak vnímat i vás.

ZPĚTNÁ VAZBA

Vždy dávejte svému lékaři zpětnou vazbu o tom, jak zvolená léčba funguje. Snažte se také co nejrealističtěji lékaři popsat, zdali zavedenou léčbu dodržujete a nebo je u vás spojena s určitými odchylkami. Všimněte si zlepšení, i drobných, ale pokud se necítíte lépe, lékaři to to vždy sdělte. Otevřená a pravdivá zpětná vazba je pro lékaře zcela zásadní. Jen na jejím základě ji může upravovat nebo měnit.

VZÁJEMNÉ POROZUMĚNÍ

Být s lékařem na „stejně vlně“ a zažívat vzájemné porozumění, dokonce i když spolu nesouhlasíte, je ideální stav, který všichni hledáme. Někdy tento pocit přichází sám, častěji ale stojí jistou míru úsilí – a to na obou stranách. Najít takového lékaře není snadné. Limituje nás dostupnost odborníků, nejvíce oblíbení a kompetentní lékaři mají obvykle plné kapacity, někdy prostě nemáme na vybranou a lékaře nám doporučí jako jediného. To ale neznamená, že musíme jako pacienti spolupracovat s každým. Obě strany by měly klást důraz na vzájemný respekt k názoru druhého. Na vztahu s lékařem lze pracovat, posouvat ho prostřednictvím rozvíjení zásad uvedených výše, nicméně někdy to prostě i přes snahu obou stran nejde. V tom případě má smysl hledat jiného lékaře.



Doporučení vznikla na Ústavu lékařské psychologie a psychosomatiky LF MU
Autor: Miroslav Světlák, Vladimíra Šnajdrová, Klára Flálová

tyto kompetence v komunikaci s lékařem rozvíjet. Seznam pravděpodobně není vyčerpávající a mnoho kliniků by jej pravděpodobně doplnilo o dílčí body nebo ty stávající rozdělilo do jiných kategorií. Článek popisuje komunikaci na straně pacienta, která je v interakci s lékařem žádoucí pro rozvoj PCC. Je odpovědností člověka v roli pacienta, aby se na setkání s lékařem připravil, je však také odpovědností lékařů, aby své pacienty učili, jak komunikovat, aby mohli jako experti podat co nejoptimálnější výkon. Klíčový aspekt podpory aktivního přístupu pacientů v dané nemocnici je, aby s tímto postojem souhlasili i sami zdravotníci, o edukaci pacientů v této oblasti věděli, sami ji rozvíjeli a takový přístup oceňovali. Bez tohoto uvědomění na straně zdravotníků může celá řada položek v seznamu kompetencí pacienta vyznít jako otravné chování, nebo dokonce drzost. Je to stejné jako při zavádění crew resource management, tedy efektivní komunikace posádky, do lékařských týmů. Pokud s tímto stylem komunikace nejsou všichni srozuměni a nesouhlasí s ním, může přímá komunikace a zpětná vazba napříč funkcemi a tituly vést k nedorozuměním a osobním rozepřím.

Informační leták je jednou z možných a základních intervencí, jak lze rozvíjet dovednost kompetentní komunikace na straně pacienta. Jde o nejčastěji používaný komunikační kanál v oblasti edukace pacientů [30]. Systematická review v této oblasti dokládají, že zlepšování komunikačních dovedností pacientů vede ke zvýšení jejich aktivní role ve zdravotní péči, k lepšímu vybavení si informací, k většímu dodržování doporučení a nárůstu pocitu kontroly nad vlastním zdravím [30]. Využití informačních letáků podporujících komunikační kompetence pacientů vedly k lepšímu hodnocení komunikačních dovedností pacientů ze strany lékaře ve srovnání s pacienty, kteří leták nedostali [35]. Přestože dominantním komunikačním kanálem v našich nemocnicích a ambulancích jsou stále letáky a nástěnky, rozvoj telemedicíny a eHealth aplikací představuje nové pole pro sdělování informací pacientům a pro rozvoj jejich kompetencí v podobě videí, pod-

castů, e-learningových programů a intervencí [36]. S rozvojem informačních technologií bude přibývat více edukačních videí, které jsou součástí webových stránek nemocnic. Příslušná instituce se stává garantem, že informace jsou validní a že prezentují standard dané nemocnice. Pokud pacient instituci důvěřuje, obvykle nehledá informace jinde.

Častou reakcí přetížených zdravotníků je, že s aktivní rolí pacientů souhlasí, nicméně bez latence dodávají, že na takové věci prostě není v běžné praxi čas. Stále dokola opakovaná mantra zdravotnictví „na to není čas“ se tak stává sebenaplňujícím se proroctvím, kterému začínáme bezmezně věřit. Jennifer et al. [37] analyzovali 264 audionahrávek rozhovorů mezi pacienty a onkology. Studie ukázala, že doba konzultací, kde lékaři empaticky reagovali na emoce a obavy svých pacientů, byla delší v průměru jen o 21 vteřin ve srovnání s lékaři, kteří emoce pacientů přecházeli. Navíc každá empatická reakce lékaře v podobě obvyčejné pauzy v rozhovoru vedla u pacientů a jejich doprovodu k 18× větší pravděpodobnosti, že v rozhovoru sdíleli své obavy, naděje a hodnoty [38]. V empatickém rozhovoru ale ze strany zdravotníka nejde jen o vydání se z energie a ztrátu času. Pokud se rozhovor podaří a jsou oslovena důležitá témata a pacient odchází s úlevou, zažívá úlevu i zdravotník [39]. Jiná randomizovaná kontrolovaná studie Littleho et al. [40], ve které byl sledován efekt informačních letáků na spokojenost pacientů, čas konzultace, preskripci a počet indikovaných vyšetření, prokázal, že konzultace s pacienty, kteří byli instruováni k aktivnější roli v komunikaci s lékařem, nevedl k delšímu času samotné konzultace. Ve zmíněné studii se rovněž prokázalo, že zvýšený zájem pacientů o své zdraví a jejich aktivnější přístup v konzultaci vedl u lékařů k pocitu většího tlaku na jejich výkon, větší preskripci léků a k většímu množství indikovaných vyšetření.

Aktivní přístup v roli pacienta není pro každého. Ano, mnoho lidí není na takový přístup zvyklých a určitá část našich pacientů ho není z celé řady důvodů ani schopna. Neexistuje univerzální doporučení, které by platilo pro všechny.

Být kompetentním pacientem je ideální stav, o který však lze z pozice nemocných i lékařů usilovat, a rozvíjet tak medicínu více symetricky, partnersky a s optimálním rozdělením odpovědnosti za zdraví, nemoc a léčbu. Stávající seznam doporučení není definitivní a zavazující. Otvírá však téma samotné. Pojmenovává rozměry komunikace lékař-pacient a dává oběma stranám možnost uvědomit si, jak by měl jejich vztah vypadat, co jim v něm chybí a co je pro obě strany důležité.

Hlubokým neporozuměním by však bylo spoléhat se pouze na leták, a tím se s efektivní komunikací vypořádat jednou provždy. Leták může být prvním krokem ke společné krátké diskuzi. U nemocných, se kterými se setkáváme opakovaně, nám to zabere čas jen na začátku, během prvních konzultací. Můžeme se jen zeptat, jestli dotyčný leták viděl, jestli je něco, co by z něj chtěl probrat nebo podle něj udělat, popřípadě pacienta vyzvat, aby se podle seznamu na příští setkání připravil. Samozřejmě vždy zohledňujeme kognitivní úroveň člověka, kterého léčíme. Seznam kompetencí pacienta může rovněž sloužit jen pro lékaře. Lze si díky němu uvědomit, co ve vašich setkáních s pacienty chybí, co chcete rozvíjet a co se vám naopak nezdá. Pokud jste v roli pacienta, je to příležitost uvědomit si, co vám jako expertům v medicíně chybí a co byste u svých kolegů sami uvítali.

Závěr

Být kompetentním pacientem je ideální stav, o který z pozice nemocných i lékařů usilujeme, a rozvíjíme tak medicínu více symetricky, partnersky a s optimálním rozdělením odpovědnosti za zdraví, nemoc a léčbu. Informační leták je jednou z možných a základních intervencí, jak lze rozvíjet dovednost kompetentní komunikace na straně pacienta. Jde o nejčastěji používaný komunikační kanál v oblasti edukace pacientů. Stávající seznam doporučení není definitivní a zavazující. Otvírá však téma samotné. Pojmenovává rozměry komunikace mezi lékařem a pacientem a dává oběma stranám možnost uvědomit si, jak by měl jejich vztah vypadat, co jim v něm chybí a co je pro obě strany důležité.

Dedikace

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU22-09-00056. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena. Práce dále vznikla za podpory Specifického výzkumu Masarykovy univerzity; číslo projektu (MUNI/AV/1319/2022).

Literatura

- Kolářová Z. O empatii, soucitu a lidskosti v dnešní medicíně. [online]. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/komentare/o-empatii-soucitu-a-lidskosti-v-dnesni-medicine/>.
- Ayers S, de Visser R. *Psychology for medicine & health-care*. London: Sage 2017.
- Arnold CL, Coran JJ, Hagen MG. Revisiting patient communication training: an updated needs assessment and the AGENDA model. *Patient Educ Couns* 2012; 88(3): 399–405. doi: 10.1016/j.pec.2012.06.026.
- Baile WF, Buckman R, Lenzi R et al. SPIKES-A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. *Oncologist* 2000; 5(4): 302–311. doi: 10.1634/theoncologist.5-4-302.
- Talen MR, Muller-Held CF, Eshleman KG et al. Patients' communication with doctors: a randomized control study of a brief patient communication intervention. *Fam Syst Health* 2011; 29(3): 171–183. doi: 10.1037/a0024399.
- Harrington J, Noble LM, Newman SP. Improving patients' communication with doctors: a systematic review of intervention studies. *Patient Educ Couns* 2004; 52(1): 7–16. doi: 10.1016/s0738-3991(03)00017-x.
- Söllner W, DeVries A, Steixner E et al. How successful are oncologists in identifying patient distress, perceived social support, and need for psychosocial counselling? *Br J Cancer* 2001; 84(2): 179–185. doi: 10.1054/bjoc.2000.1545.
- Slezáčková A, Dvořáčková K, Kopecký O et al. Factors influencing the end-of-life decisionmaking process about care in hospitalized patients. *Cas Lek Cesk* 2021; 160(5): 176–184.
- Sochor M, Sláma O, Loučka M. Early integration of palliative care into standard oncology care – benefits, limitations, barriers and types of palliative care. *Klin Onkol* 2015; 28(3): 171–176. doi: 10.14735/amko2015171.
- Světláková L, Sláma O, Světlák M et al. Prevalence of anxiety and depression and their impact on the quality of life of cancer patients treated with palliative antineoplastic therapy – results of the PALINT trial. *Klin Onkol* 2019; 32(3): 201–207. doi: 10.14735/amko2019201.
- Špaček L. *Etiketa pro lékaře, zdravotníky a pomáhající profese*. Praha: EEZY Publishing 2021.
- Schofield W. *Psychotherapy: the purchase of friendship*. London: Routledge 1986.
- Světlák M, Suchý A. Psychological support for cancer care professionals: contemporary theory and practice within the Czech Healthcare System. *Klin Onkol* 2011; 24(4): 302–307.
- Stewart M, Brown JB, Donner A et al. The impact of patient-centered care on outcomes. *J Fam Pract* 2000; 49(9): 796–804.
- van Osch M, van Dulmen S, van Vliet L et al. Specifying the effects of physician's communication on patients' outcomes: a randomised controlled trial. *Patient Educ Couns* 2017; 100(8): 1482–1489. doi: 10.1016/j.pec.2017.03.009.
- Adam Z, Klimeš J, Boleloucký Z et al. Patient's benefits from physician's empathy and results of including of empathy development into medical training. *Klin Onkol* 2022; 35(5): 358–371. doi: 10.48095/ccko2022358.
- Světlák M, Daňhelová Š, Kóša B et al. Self-compassion in medical students: a pilot study of its association with professionalism pressure. *BMC Med Educ* 2021; 21(1): 500. doi: 10.1186/s12909-021-02930-2.
- Nine tips for patients. Few of us like being patients, but there are ways to take charge of the situation and make the best of it. *Harv Health Lett* 2004; 29(9): 1–2.
- Cegala DJ, Chisolm DJ, Nwomeh BC. Further examination of the impact of patient participation on physicians' communication style. *Patient Educ Couns* 2012; 89(1): 25–30. doi: 10.1016/j.pec.2012.03.022.
- Street RL, Gordon H, Haidet P. Physicians' communication and perceptions of patients: is it how they look, how they talk, or is it just the doctor? *Soc Sci Med* 2007; 65(3): 586–598. doi: 10.1016/j.socscimed.2007.03.036.
- Sidani S. Effects of patient-centered care on patient outcomes: an evaluation. *Res Theory Nurs Pract* 2008; 22(1): 24–37.
- Schmidt E, Schöpf AC, Farin E. What is competent communication behaviour of patients in physician consultations? Chronically-ill patients answer in focus groups. *Psychol Health Med* 2017; 22(8): 987–1000. doi: 10.1080/13548506.2016.1248450.
- Family Y, Arnold CL, Coran JJ et al. The impact of patient-centered care on outcomes. *J Fam Pract* 2000; 49(9): 796–804.
- Talen MR, Grampp K, Tucker A et al. What physicians want from their patients: identifying what makes good patient communication. *Fam Syst Health* 2008; 26(1): 58–66. doi: 10.1037/1091-7527.26.1.58.
- 11 things you should talk to your doctor about. It's easy to suggest that you talk to your doctor. It's much harder to know what to say. *Harv Health Lett* 2004; 29(5): 1–2.
- Siddaway AP, Wood AM, Hedges LV. How to do a systematic review: a best practice guide for conducting and reporting narrative reviews, meta-analyses, and meta-syntheses. *Annu Rev Psychol* 2019; 70: 747–770. doi: 10.1146/annurev-psych-010418-102803.
- Given LM. Snowball sampling. In: *The SAGE encyclopedia of qualitative research methods*. SAGE Publications 2008: 816–817.
- Tabak RG, Khoong EC, Chambers DA et al. Bridging research and practice: models for dissemination and implementation research. *Am J Prev Med* 2012; 43(3): 337–350. doi: 10.1016/j.amepre.2012.05.024.
- Farin E, Schmidt E, Gramm L. Patient communication competence: development of a German questionnaire and correlates of competent patient behavior. *Patient Educ Couns* 2014; 94(3): 342–350. doi: 10.1016/j.pec.2013.11.005.
- Harrington J, Noble LM, Newman SP. Improving patients' communication with doctors: a systematic review of intervention studies. *Patient Educ Couns* 2004; 52(1): 7–16. doi: 10.1016/s0738-3991(03)00017-x.
- Greenfield S, Kaplan S, Ware JE. Expanding patient involvement in care: effects on patient outcomes. *Ann Intern Med* 1985; 102(4): 520–528. doi: 10.7326/0003-4819-102-4-520.
- Cegala DJ. Emerging trends and future directions in patient communication skills training. *Health Commun* 2006; 20(2): 123–129. doi: 10.1207/s15327027hc2002_3.
- Cegala DJ, Marinelli T, Post D. The effects of patient communication skills training on compliance. *Arch Fam Med* 2000; 9(1): 57–64. doi: 10.1001/archfam.9.1.57.
- Epstein R. *Attending: medicine, mindfulness, and humanity*. New York: Simon & Schuster 2016.
- Frederikson LG, Bull PE. Evaluation of a patient education leaflet designed to improve communication in medical consultations. *Patient Educ Couns* 1995; 25(1): 51–57. doi: 10.1016/0738-3991(94)00696-j.
- Lekárová M, Barešová Z, Světlák M et al. eHealth in medicine and oncology – new horizons of clinical practice. *Klin Onkol* 2021; 34(5): 366–373. doi: 10.48095/ccko2021366.
- Kennifer SL, Alexander SC, Pollak KI et al. Negative emotions in cancer care: do oncologists' responses depend on severity and type of emotion? *Patient Educ Couns* 2009; 76(1): 51–56. doi: 10.1016/j.pec.2008.10.003.
- October TW, Dizon ZB, Arnold RM et al. Characteristics of physician empathetic statements during pediatric intensive care conferences with family members: a qualitative study. *JAMA Netw Open* 2018; 1(3): e180351. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0351.
- de Waal FBM, Preston SD. Mammalian empathy: behavioural manifestations and neural basis. *Nat Rev Neurosci* 2017; 18(8): 498–509. doi: 10.1038/nrn.2017.72.
- Little P, Dorward M, Warner G et al. Randomised controlled trial of effect of leaflets to empower patients in consultations in primary care. *Br Med J* 2004; 328(7437): 441. doi: 10.1136/bmj.37999.716157.44.

Ewing's sarcoma of the urinary bladder – the urologic and pathologic differential diagnosis and current therapeutic options

Ewingův sarkom močového měchýře – urologická a patologická diferenciální diagnostika a současné terapeutické možnosti

Král M.¹, Kurfürstová D.², Hartmann I.¹, Študentová H.³, Škarda J.⁴

¹ Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

² Ústav klinické a molekulární patologie LF UP a FN Olomouc

³ Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

⁴ Ústav klinické a molekulární patologie a lékařské genetiky, LF OU a FN Ostrava

Summary

Background: Bladder cancer is 11th most common cancer worldwide. Histologically, most of the tumors are classified as urothelial carcinomas. Less common variants (squamous cell or adenocarcinomas) usually comprise up to 10% of cases. Other types of tumors are exceptional. The finding of Ewing's sarcoma in the bladder is considered extremely rare. **Case:** We present the case of a 54-year-old female patient examined for painless hematuria. During the follow-up examination, a bulky tumor of the bladder was detected, but considering the extent of the bladder tumor, only a diagnostic transurethral resection was possible. According to the primary staging, the disease was already advanced at the time of admission with metastatic spread, anemia and present obstruction of the upper urinary tract. **Results:** Histologically, Ewing's sarcoma was surprisingly demonstrated in the urinary bladder. Anemia caused by hematuria and advanced disease was corrected by blood transfusions and obstruction of the right kidney by puncture nephrostomy. However, despite a very quick diagnosis, completion of staging and preparation of the patient for further treatment, the patient had died before the planned systemic treatment began. **Conclusion:** The diagnosis of Ewing's sarcoma is identical to that of the other bladder tumors, i.e. transurethral resection. In the case of confirmation of this histological type, it is necessary to complete staging examinations and start multimodal treatment. Early systemic chemotherapy plays a key role and if metastatic spread is excluded, radical cystectomy or radiotherapy are included, too. The aim of our communication is to present a rare case of this disease, discuss the differential diagnosis and point out the principles and possibilities of its treatment.

Key words

bladder cancer – Ewing's Sarcoma – treatment

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

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

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

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



MUDr. Daniela Kurfürstová, Ph.D.
Ústav klinické a molekulární
patologie LF UP a FN Olomouc
Hněvotínská 3
779 00 Olomouc
e-mail: dan.kurfurst@post.cz

Obdrženo/Submitted: 12. 2. 2023

Přijato/Accepted: 18. 4. 2023

doi: 10.48095/ccko2023314

Souhrn

Východiska: Nádorová onemocnění močového měchýře se řadí na 11. místo v celosvětovém měřítku. Většina z nádorů se řadí k uroteliálním karcinomům, kdy méně běžné varianty (spinocelulární či adenokarcinomy) zahrnují zpravidla $\leq 10\%$ případů. Ostatní typy nádorů jsou výjimečné. Nález Ewingova sarkomu v močovém měchýři pak řadíme mezi raritní. **Případ:** Prezентujeme případ 54leté pacientky vyšetřené pro bezbolestnou hematurii. V rámci došetření byl zjištěn objemný tumor močového měchýře, ale s ohledem na rozsah tumoru byla možná pouze diagnostická transuretrální resekce. Stadium onemocnění bylo dle primárního stagingu již vstupně pokročilé s metastatickým rozsevem, anemií a již zjištěnou obstrukcí horních močových cest. **Výsledky:** Histologicky byl překvapivě v močovém měchýři prokázán Ewingův sarkom. Anemie způsobená hematurií a pokročilostí onemocnění byla korigována krevními převody a obstrukce pravé ledviny založením punkční nefrostomie. Navzdory velmi rychle stanovené diagnóze, dokončení stagingu a přípravě pacientky k další léčbě však pacientka umírá ještě před zahájením plánované systémové léčby. **Závěr:** Diagnostika Ewingova sarkomu v měchýři je identická jako v případě ostatních typů měchýřových nádorů, tj. transuretrální resekce tumoru. V případě potvrzení tohoto histologického typu je nezbytné doplnit stagingová vyšetření a pokračovat multimodální léčbou. Zde hraje klíčovou roli včasné zahájení systémové chemoterapie, při vyloučení generalizace léčba zahrnuje také radikální cystektomii či radioterapii. Cílem našeho sdělení je prezentovat raritní případ tohoto onemocnění a poukázat na diferenciální diagnostiku, principy a možnosti léčby.

Klíčová slova

karcinom měchýře – Ewingův sarkom – terapie

Introduction

Bladder cancer (BC) is the most common malignancy affecting the urinary system. It is the 11th most common cancer worldwide. In Europe and USA, urothelial cancer is the predominant histologic type of bladder cancer and it accounts approx. for 90% of all cases. Squamous cell carcinoma, adenocarcinoma rising from urachus and “non-urachal” adenocarcinoma, small cell carcinoma and metastatic tumors of the bladder are the rest of histologic types of tumors. Other types of cancers can be seen seldom only. Therefore, finding Ewing’s sarcoma in the urinary bladder is extremely rare. So far, only 21 cases have been presented in the literature. Standard treatment of the urothelial type of BC is transurethral resection of the tumor, usually followed by intravesical chemotherapy instillation. If bladder muscle invasion is found, radical cystectomy is indicated (with or without neoadjuvant intravenous chemotherapy). Finding a different histological type of bladder cancer requires a specific approach depending on the histology. Especially in Ewing’s sarcoma, the treatment must be as urgent and radical as possible. The aim of this case report is to present a patient with Ewing’s sarcoma of the urinary bladder, its diagnostics and therapy with emphasis on the extremely unfavorable course of this disease when the diagnosis is made late.

Case report

We present a case report of a 54-year-old woman examined by a local urolo-

gist due to gross hematuria and right side flank pain. From the first presentation, the patient had general symptoms, mainly fatigue, nausea, fever and loss of weight. In the laboratory tests, anemia (hemoglobin 93 g/L), leukocytosis ($16,1 \times 10^9/L$), mild renal insufficiency (serum creatinine 173 $\mu\text{mol/L}$) with decrease of renal clearance ($0,43 \text{ mL/s/1,73 m}^2$) were found. The abdominal sonography revealed secondary obstruction of the right kidney due to mass in the urinary bladder. The outpatient cystoscopy was performed and a huge, almost completely urinary bladder filling, necrotic tumor of 7 cm in diameter was identified with right ureteral ostium blockade. Preoperative chest X-ray showed suspicion for small pulmonary metastasis on the right side. CT of the abdomen proved huge intravesical formation with enlarged pelvic lymph nodes. Bimanual palpation under general anesthesia revealed bulky mass in the suprapubic area. Subsequent transurethral bladder tumor resection (TURBT) was performed but only with a diagnostic aim due to the massive extension of the tumor. Because of renal insufficiency and right side flank pain due to kidney obstruction, the right side nephrostomy in supine position was placed. The patient was discharged 2 days later.

Multiple tissue samples of 3–7 mm in size were sent to pathology and after basic processing and embedding in paraffin blocks, histological slides stained

with basic hematoxylin-eosin staining were made. Microscopically, it was a focally necrotic multicellular tumor consisting of cells with oval nuclei and a minimal amount of cytoplasm. In the immunohistochemical examination, these cells diffusely expressed vimentin, CD99, NSE and focally EMA (Fig. 1). Negative immunohistochemical markers included S-100, CK18, chromogranin, CK20, CK7, LCA, synaptophysin, CKV, CD56, CD20, CD3, AE1 and AE3. The samples were further subjected to a cytogenetic examination using the fluorescence *in situ* hybridization (FISH) method using the dual color break apart probe, which demonstrated an aberration of *EWSR1* gene in 34% of the nuclei. The diagnosis of Ewing’s sarcoma was therefore established.

Postoperatively, fluorodeoxyglucose PET/CT scan was performed with multiple pathologic lesions detected: in locally advanced bladder tumor infiltrating the vagina with multiple pelvic and mediastinal lymphadenopathy, in the right liver lobe, right adrenal gland and multiple lung nodules (Fig. 2). Multidisciplinary team (urologist, medical oncologist, radiation oncologist, pathologist and radiologist) recommended prompt administration of chemotherapy. Unfortunately, 2 weeks after the primary transurethral resection, general status worsening with metabolic alteration occurred (hyponatremia 123 mmol/L, hyperkalemia 7,03 mmol/L, hypochloremia 88 mmol/L, creatinine 219 $\mu\text{mol/L}$,

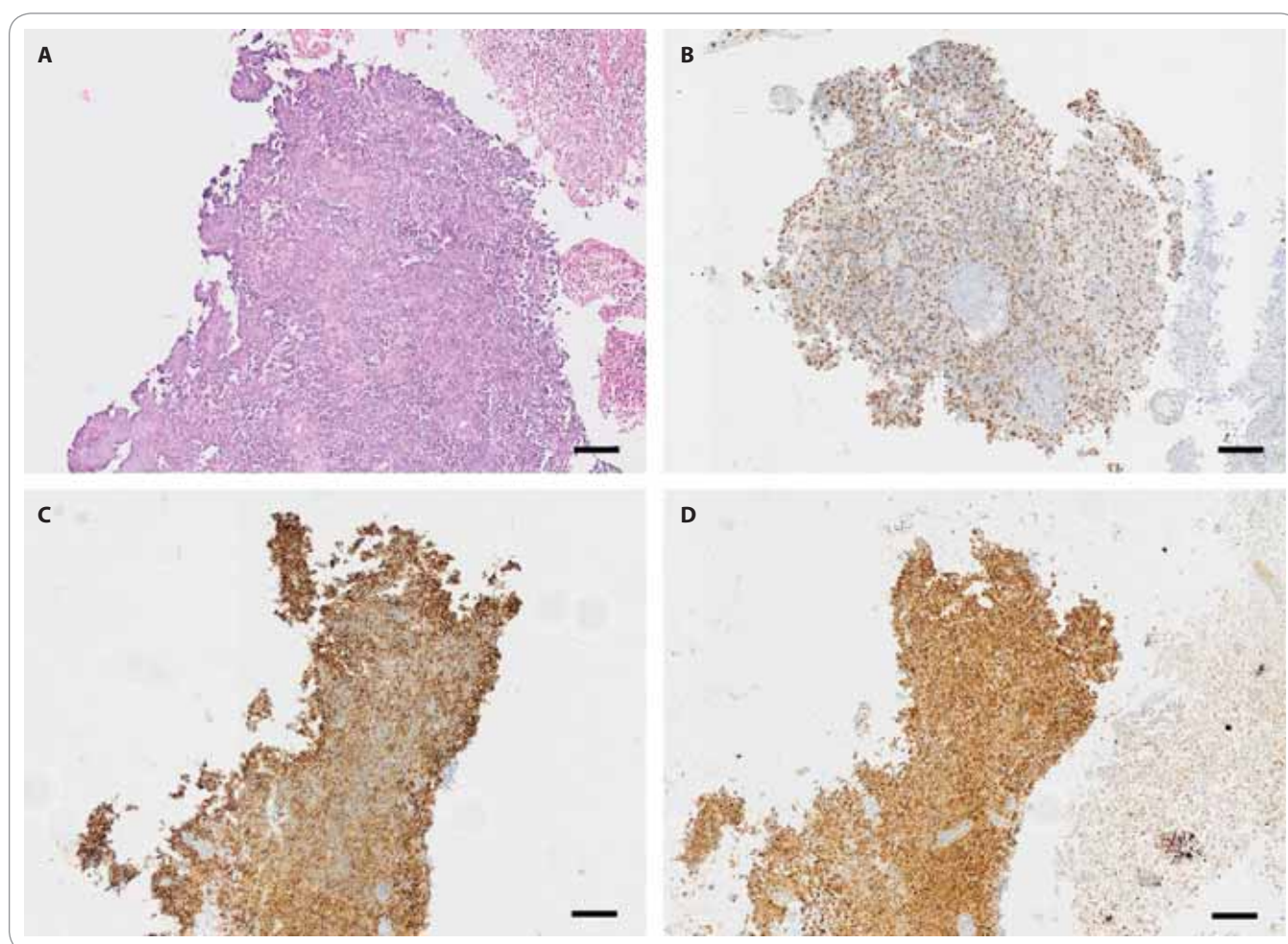


Fig. 1. Fragments of a tumor consisting of medium-sized cells with large hyperchromatic nuclei, coarse chromatin structure with abundant mitotic activity (A); immunohistochemistry, tumor cells express vimentin (B); CD99 (C); neuron specific enolase (scale bar 100 μ m) (D).

metabolic acidosis and liver test dysfunction with ALT 2,46 μ kat/L and AST 10,53 μ kat/L). Despite intensive care and metabolic correction, the overall clinical status gradually worsened and the patient died within 2 days, without chemotherapy being initiated. The autopsy revealed advanced Ewing's sarcoma having been spread into the perivesical soft tissues and the vaginal wall. As expected according to PET/CT, multiple metastases of the sarcoma to the lungs, liver and adrenal glands were detected. Thromboembolism to the branches of the pulmonary artery was identified as the potential immediate cause of death.

Discussion

Following multiple myeloma and osteosarcoma, ES is the third most common

primary bone malignancy. The highest prevalence is in Western Europe, USA and New Zealand with an incidence of three cases per million per year. Males are affected more often. Ewing's sarcoma is very rare in African and Asian populations. Although this type of tumor was first described by James Ewing as early as in 1921, other (initially separate) nosological units were gradually assigned to it: primitive peripheral neuroectodermal tumors (PNET), Askin's tumor of the chest wall, and extraskeletal Ewing's sarcoma (EES), diagnosed in 1969. A group called the Ewing's sarcoma family (ESF) was thus created. Currently, the name Ewing's sarcoma is preferred according to WHO Classification of Tumors Editorial Board (Lyon, France 2020). It is typical for Ewing's sarcoma that it arises most often

in flat or long bones, but it can arise in any skeletal or extraskeletal soft tissue. ES is the second most common bone malignancy in children and adolescents. In up to 80% of cases, it affects people aged < 20 years and rarely occurs in people over the age of 30 [1–3]. Ewing's sarcomas are characterized by a high malignant potential, and early hematogenous dissemination, when dissemination may occur in extraosseous tissues, e.g. in the liver, lungs, pancreas, testicles, uterus, kidney, bladder or rectum. However, these organs can rarely be the origin of isolated primary extraskeletal Ewing's sarcomas [4–7]. Compared to common skeletal Ewing's sarcoma lesions, extraskeletal Ewing's sarcomas are present in older patients (mean age of 27.5 years in extra-osseous tumor vs. 16.8 years

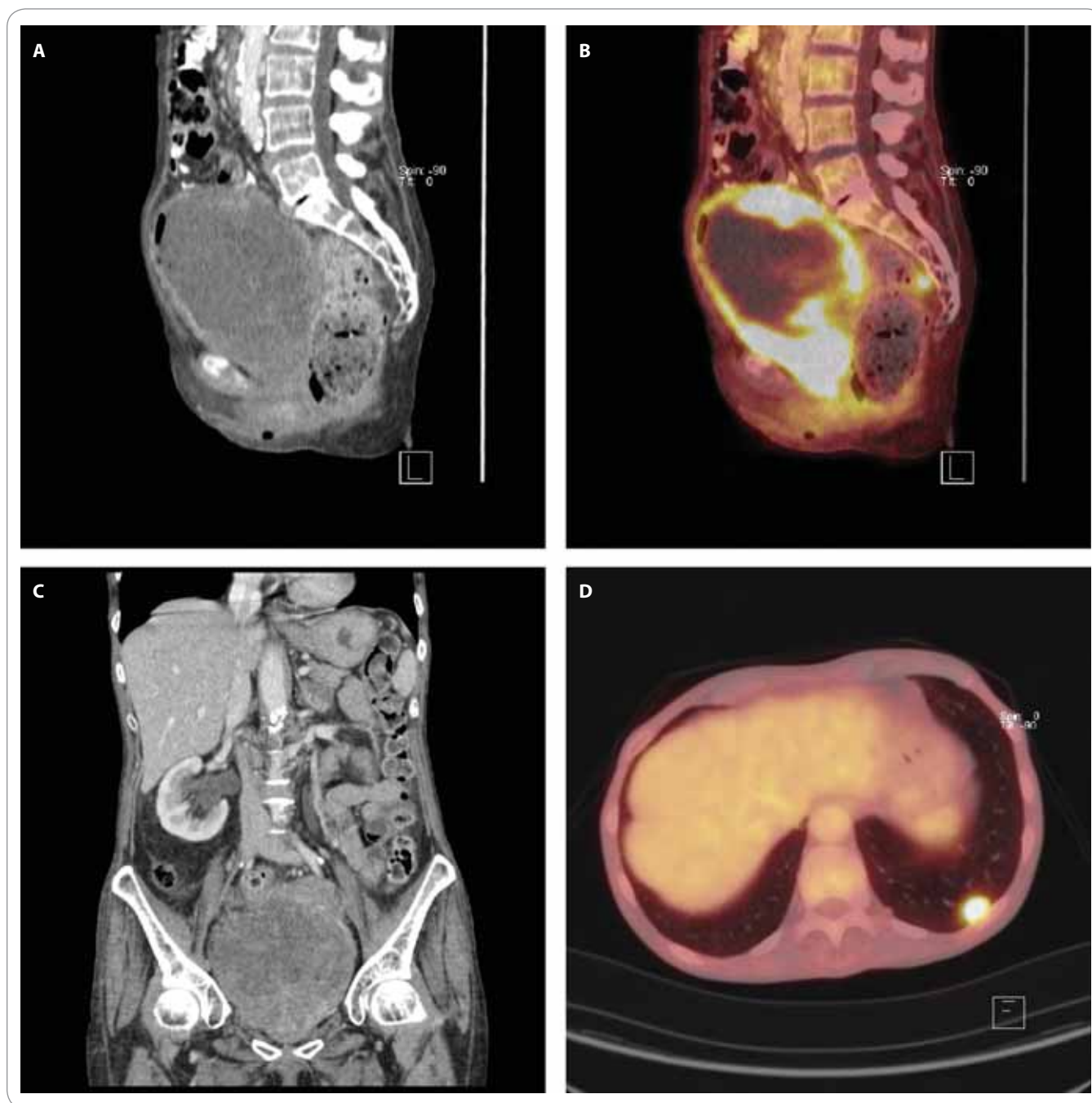


Fig. 2. FDG-PET/CT scan (due to renal deterioration without iodine contrast i.v. Axial plane, non-contrast CT showing huge urinary bladder mass (A); axial plane, FDG accumulating in tumorous bladder tissue (non-accumulating necrotic inner part of the tumor) (B); coronal plane, obstructed right kidney due to bladder mass (C); FDG accumulation lesion in the lower lobe of the left lung (D). FDG – fluorodeoxyglucose

in osseous tumor) [8]. This type of the tumor is more frequent in women.

To the date of our article submission, 21 presented cases of primitive ES in the urinary bladder were found in the available literature [9]. Compared to common urothelial bladder cancer patients, bladder Ewing's sarcoma patients tend

to be significantly younger (> 50% of patients were at the age of < 50 years, often < 30 years old). The symptomatology of these patients was usually identical to common urothelial tumors: the most common was painless gross hematuria, a bulky intravesical mass or extensive lymphadenopathy, secondary

megaureters and lymphedema of the lower extremities were also present. The systemic clinical symptoms were similar to other bladder tumors such as fatigue, loss of weight, sweating or fever of unknown origin and were present in 20% of ES patients [5,10]. From a histologic point of view, these tumors con-

sist of small round cells, which are characterized by gene rearrangement due to the formation of *FET-ETS* fusion genes. The most common fusion gene found in ES cells is *EWSR1-FLI1*, the second most common is *EWSR1-ERG*. Other mutations are rare. The detection of one of these fusion genes is essential for the diagnosis of ES. Other mutations that can be demonstrated include *CDKN2A*, *TP53* or *STAG2* genes [11–14].

As a diagnostic tool, cystoscopy and transurethral resection of the tumor play a key role. CT urography is the essential imaging method [15]. In the majority of cases, evidence of Ewing's sarcoma is a surprising finding in histology, and therefore it is necessary to perform FDG-PET/CT (head to toe) to assess the extent of the disease to plan the type and sequence of treatment steps. Compared to common urothelial bladder tumors, ES tumors are primarily characterized by large tumor masses (often 6–12, but even more centimeters in diameter). Therefore, complete TURBT is usually impossible.

If ES is diagnosed (by bladder biopsy or TURBT) and metastatic disease is ruled out, it is recommended to start with multiagent chemotherapy for at least 9 weeks prior to surgery with the aim to downstage the tumor and enhance the probability of achieving a complete resection (CR) with microscopically negative margins. After restaging imaging methods are performed and no metastasis are found, a radical treatment is the next step. Following surgical resection, adjuvant chemotherapy should be offered because it improves relaps-free survival and overall survival (OS) in a majority of patients. This path is supported by the fact of high aggressiveness of ES and the frequent presence of clinically undetectable metastases already in the early phase of the disease. The studies below also support this theory. Similarly to other Ewing's sarcomas sites, for better local control, the postoperative radiotherapy is often a recommended option [16]. At this point, the role of the pathologist should be emphasized, not only in terms of accurate histological classification, but also the speed of its determination to ensure timely systemic

treatment: if radical chemotherapy is not administered within a few weeks after the diagnosis is made, the metastases do occur and the patient dies. Systemic chemotherapy is crucial for the management of all Ewing's sarcomas. Although the metastatic disease is only present in 25% of newly diagnosed patients, up to 90% of patients relapse if systemic chemotherapy is not applied. Univariate and multivariate analysis showed that unfavorable factors for event-free survival (EFS) and OS include tumor size > 8 cm, high LDH value (high tumor burden indicator), positive surgical margins, poor response to chemotherapy and primarily metastatic stage [17].

Due to small numbers of bladder Ewing's sarcomas, so far it has not been possible to establish definitive guidelines regarding its management and treatment. Therefore, our experience is based and extrapolated from skeletal and extraskelatal Ewing's sarcomas. Analysis of data from patients with extraskelatal Ewing sarcomas showed that truncal location, upfront surgery and positive surgical margins led to lower event free survival and overall survival. Therefore, if it is not possible to ensure radical extirpation of the tumor with negative surgical margins, primary chemotherapy is clearly recommended, and only in case downstaging is achieved, it is recommended to continue with surgical treatment. In the event that surgical treatment is not radical (or leads to significant morbidity), radical (definitive) radiotherapy can be considered [18–21]. The approach to the systemic treatment of ES depends to a great extent on whether the disease is localized or metastatic.

Localized disease

In this case, it is a combination of systemic and local treatment. In terms of systemic treatment, multiagent chemotherapy VDC/IE (vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide and ifosfamide/etoposide) or VIDE (vincristine, ifosfamide, doxorubicin, etoposide) regimens are used nowadays. Randomized trials showed that the combination of VDC/IE resulted in improved OS with shorter treatment duration and lower toxicity. The combination treatment of

VDC/IE is based on the data of the Intergroup Ewing sarcoma studies (IESS I–III) and is the preferred treatment in the US, while the combination of VIDE is commonly applied in Europe according to the data of the studies Euro-E.W.I.N.G.99 and Ewing-2008. Due to hematological toxicity, hematological growth factors (e.g. filgrastim) are often included in the combination scheme. The advantages of administering the VDC/IE combination compared to VIDE were confirmed in a phase III study (EE2012) [22,23]. The duration of individual cycles is usually 3 weeks, but for example in younger patients (< 18 years) the so-called interval-compressed VDC/IE regimens lasts 2 weeks. The duration of intervals (2 vs. 3 weeks) was tested in a clinical trial which confirmed superiority of interval-compressed chemotherapy in localized ES showing improved EFS and OS. This was confirmed for both groups of patients regardless of age (< 18 years and ≥ 18 years), although patients aged > 18 years with primarily pelvic localization of the tumor and poor histologic response (< 90% necrosis in the tumor after neoadjuvant treatment) were among those at high risk for disease relapse [24]. Following neoadjuvant chemotherapy and restaging examinations, radical treatment is indicated – surgery, radiotherapy or combination, taking into account the primary location and disease extent.

Metastatic disease

Patients with primarily metastatic disease form a group with a very adverse prognosis. The purpose of treatment is to prolong OS, delay progression and alleviate symptoms of local tumor progression, presented usually by pain. Metastatic Ewing sarcomas comprise a very heterogeneous group of different primary locations and extent of disease. Moreover, they account for only 25–30% of all ES cases, so there are not enough randomized studies to allow a more extensive analysis of these cases. Therefore, there is general agreement that all new patients should be offered participation in clinical trials to assess new treatment strategies. If a clinical trial participation is not feasible, these patients

are treated with identical chemotherapy regimens as for localized ES [25,26].

Conclusion

Ewing's sarcoma of the urinary bladder is an extremely rare unit with similar symptomatology to the typical urothelial bladder cancer. Unfortunately, its clinical course is usually unfavourable and the prognosis is extremely poor. The therapy consists of early and maximally radical surgical treatment (radical cystectomy and urine derivation), optimally with both radiation and chemotherapy even in non-metastatic cases. The prognosis of Ewing's sarcoma of the urinary bladder is similar to both skeletal and other extraskelletal locations depending on primary disease extent, age of the patient, technical radicality of surgical treatment and multimodal approach.

References

- Choi JH, Ro JY. The 2020 WHO classification of tumors of soft tissue: selected changes and new entities. *Adv Anat Pathol* 2021; 28(1): 44–58. doi: 10.1097/PAP.00000000000000284.
- Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18(17): 3108–3114. doi: 10.1200/JCO.2000.18.17.3108.
- Bernstein M, Kovar H, Paulussen M et al. Ewing's sarcoma family of tumors: current management. *Oncologist* 2006; 11(5): 503–519. doi: 10.1634/theoncologist.11-5-503.
- Bleyer WA, O'Leary M, Barr R et al. Cancer epidemiology in older adolescents and young adults 15 to 29 years of age, including SEER incidence and survival: 1975–2000. [online]. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/publications/aya/aya_mono_complete.pdf.
- Tonyali Ş, Yazıcı S, Yeşilirmak A et al. The Ewing's sarcoma family of tumors of urinary bladder: a case report and review of the literature. *Balkan Med J* 2016; 33(4): 462–466. doi: 10.5152/balkanmedj.2016.16533.
- Zhang Y, Nong W, Ren Y et al. Ewing's sarcoma of the cervix: a case report and review of literature. *Histol Histopathol* 2020; 35(5): 475–480. doi: 10.14670/HH-18-181.
- Hu X, Li D, Cai J. Experience of CT diagnosis and management of primary renal Ewing's sarcoma: a retrospective analysis of 6 cases and a literature review. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101(49): e32189. doi: 10.1097/MD.00000000000032189.
- Pradhan A, Grimer RJ, Spooner D et al. Oncological outcomes of patients with Ewing's sarcoma: is there a difference between skeletal and extra-skeletal Ewing's sarcoma? *J Bone Joint Surg Br* 2011; 93(4): 531–536. doi: 10.1302/0301-620X.93B4.25510.
- Kassab NB, Ballester PSH, Sanz PS et al. Ewing-like sarcoma bladder primary tumour: a case report and literature review. *Urol Case Rep* 2022; 44: 102139. doi: 10.1016/j.eucr.2022.102139.
- Rud NP, Reiman HM, Pritchard DJ et al. Extrasosseous Ewing's sarcoma. A study of 42 cases. *Cancer* 1989; 64(7): 1548–1553. doi: 10.1002/1097-0142(19891001)64:7<1548::aid-cncr2820640733>3.0.co;2-w.
- Tirode F, Surdez D, Ma X et al. Genomic landscape of Ewing sarcoma defines an aggressive subtype with co-association of STAG2 and TP53 mutations. *Cancer Discov* 2014; 4(11): 1342–1353. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0622.
- Lerman DM, Monument MJ, McIlvaine E et al. Tumoral TP53 and/or CDKN2A alterations are not reliable prognostic biomarkers in patients with localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62(5): 759–765. doi: 10.1002/psc.25340.
- Jo VY. EWSR1 fusions: Ewing sarcoma and beyond. *Cancer Cytopathol* 2020; 128(4): 229–231. doi: 10.1002/cncy.22239.
- Gorthi A, Bishop AJR. Ewing sarcoma fusion oncogene: at the crossroads of transcription and DNA damage response. *Mol Cell Oncol* 2018; 5(4): e1465014. doi: 10.1080/23723556.2018.1465014.
- Babjuk M, Böhle A, Burger M et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer. [online]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>.
- Schuck A, Ahrens S, Paulussen M et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55(1): 168–177. doi: 10.1016/s0360-3016(02)03797-5.
- Tural D, Molinas Mandel N, Dervisoglu S et al. Extraskelletal Ewing's sarcoma family of tumors in adults: prognostic factors and clinical outcome. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42(5): 420–426. doi: 10.1093/jjco/hys027.
- Mathew J, Arjunan R, Dasappa A et al. Prognostic factors and clinical outcomes in extraskelletal Ewing sarcoma: a cohort study. *Ann Surg Oncol* 2023; 30(5): 3084–3094. doi: 10.1245/s10434-022-12992-1.
- Cash T, McIlvaine E, Krailo MD et al. Comparison of clinical features and outcomes in patients with extraskelletal versus skeletal localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63(10): 1771–1779. doi: 10.1002/psc.26096.
- Lynch AD, Gani F, Meyer CF et al. Extraskelletal versus skeletal Ewing sarcoma in the adult population: controversies in care. *Surg Oncol* 2018; 27(3): 373–379. doi: 10.1016/j.suronc.2018.05.016.
- Abbond A, Masrouha K, Saliba M et al. Extraskelletal Ewing sarcoma: diagnosis, management and prognosis. *Oncol Lett* 2021; 21(5): 354. doi: 10.3892/ol.2021.12615.
- Brennan B, Kirton L, Marec-Bérard P et al. Comparison of two chemotherapy regimens in patients with newly diagnosed Ewing sarcoma (EE2012): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2022; 400(10362): 1513–1521. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01790-1.
- Whelan J, Le Deley MC, Dirksen U et al. High-dose chemotherapy and blood autologous stem-cell rescue compared with standard chemotherapy in localized high-risk Ewing sarcoma: results of Euro-E.W.I.N.G.99 and Ewing-2008. *J Clin Oncol* 2018; 36(31): JCO2018782516. doi: 10.1200/JCO.2018.78.2516.
- Cash T, Krailo MD, Buxton A et al. Long-term outcomes in patients with localized Ewing sarcoma treated with interval-compressed chemotherapy: a long-term follow-up report from Children's Oncology Group study AEWS0031. *J Clin Oncol* 2022; 40 (16 Suppl): 11505–11505.
- Haveman LM, van Ewijk R, van Dalen EC et al. High-dose chemotherapy followed by autologous haematopoietic cell transplantation for children, adolescents, and young adults with primary metastatic Ewing sarcoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 9(9): CD011405. doi: 10.1002/14651858.CD011405.pub2.
- Pinkerton CR, Bataillard A, Guillo S et al. Treatment strategies for metastatic Ewing's sarcoma. *Eur J Cancer* 2001; 37(11): 1338–1344. doi: 10.1016/s0959-8049(01)00131-9.

Léčba Castlemanovy choroby siltuximabem – popis případu a přehled literatury

Therapy of Castleman's disease with siltuximab – case report and review of literature

Adam Z.¹, Zeman D.², Chodacki A.³, Pour L.¹, Horváth T.⁴, Benda P.⁴, Adamová Z.^{5,6}, Krejčí M.¹, Tomáška M.¹, Boichuk I.¹, Král Z.¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Oddělení klinické biochemie a katedra laboratorních metod, Ústav laboratorní medicíny LF MU a FN Brno

³ PET centrum – nukleární medicína, Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem

⁴ Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

⁵ Chirurgické oddělení, Nemocnice ve Frýdku-Místku

⁶ Chirurgické oddělení, Vsetínská nemocnice

Souhrn

Východiska: Pro idiopatickou multicentrickou Castlemanovu chorobu (iMCD) jsou charakteristické zánětlivé symptomy, zvětšené lymfatické uzliny a laboratorní parametry odpovídající systémové zánětlivé reakci. To vše je důsledkem zvýšené tvorby interleukinu 6 (IL-6). Pro medikamentózní léčbu se používala chemoterapie s kortikoidy, později biologická léčba (rituximab, imunomodulační léky a inhibitory proteazomu). Nejnovějším lékem registrovaným pro tuto nemoc je protilátka proti IL-6, siltuximab. Siltuximab je humanizovaná chimérická monoklonální protilátka IgG1 proti IL-6, schválená v Evropské unii pro léčbu iMCD. Cílem následujícího popisu případu je zhodnocení účinnosti a tolerance siltuximabu. **Případ:** Popisujeme ženu, u níž byla diagnóza iMCD stanovena ve věku 25 let. Pro léčbu 1. linie byl zvolen rituximab a dexametazon v počtu osmi aplikací v 2–3týdenních intervalech, bez dalšího cytostatika, protože tato mladá slečna si přála porodit v budoucnu zdravé dítě. Trvání léčebné odpovědi po rituximabu a dexametazonu však bylo krátké. Za 3 roky od zahájení léčby rituximabem a dexametazonem bylo nutné podat další terapii iMCD. Pro léčbu 2. linie jsme zvolili siltuximab, protože pacientka je stále ve věku < 30 let a nechce léčbu cytostatiky z výše uvedeného důvodu. **Výsledky:** Po prvních dvou aplikacích siltuximabu se všechny abnormální laboratorní hodnoty vrátily do normy a normalizovaly se také hodnoty hemoglobinu a albuminu, a C-reaktivního proteinu v séru. Při aplikaci siltuximabu v 3týdenních intervalech zůstávají laboratorní parametry pacientky v normě. Dle PET/CT s fluorodeoxyglukózou výrazná, ale inkompletní, regrese, došlo ke zmenšení velikosti nemocí postižených uzlin (anatomická léčebná odpověď) a poklesla v nich akumulace fluorodeoxyglukózy (metabolická léčebná odpověď). Léčebná odpověď přetrvává po celou dobu aplikace siltuximabu, pacientka je v dobré fyzické kondici bez symptomů iMCD. Podávání siltuximabu této mladé ženě probíhalo bez jakýchkoliv nežádoucích účinků. **Závěr:** První zkušenost v ČR ukazuje, že siltuximab má přínos pro léčbu iMCD. Popsaný případ potvrzuje dříve publikovanou zkušenost, že výrazně zvýšené markery zánětu jsou prediktivním znakem dobré léčebné odpovědi na siltuximab.

Klíčová slova

interleukin 6 – idiopatická Castlemanova choroba – siltuximab

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.



prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

Interní hematologická

a onkologická klinika

FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: adam.zdenek@fnbrno.cz,

pour.ludek@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 2. 2. 2023

Přijato/Accepted: 28. 3. 2023

doi: 10.48095/ccko2023320

Summary

Background: Idiopathic multicentric Castleman disease (iMCD) is characterized by constitutional symptoms, enlarged lymph nodes and laboratory test abnormalities, which are primarily related to the overproduction of interleukin-6 (IL-6). This form (iMCD) was treated earlier with cytostatics used for lymphoma, later with biologic therapy as rituximab, immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors, and in the last years with an anti-IL-6 antibody, siltuximab. Siltuximab is a human-mouse chimeric immunoglobulin G1κ monoclonal antibody against human IL-6 approved in the European Union for the treatment of iMCD. In view of the limited treatment options for iMCD, this case report aimed to evaluate the efficacy and safety of siltuximab in the management of this condition. **Case:** We describe a young woman with iMCD diagnosed at the age of 25 years. For first line treatment, rituximab and dexamethasone were used without any cytostatic because the patient wished to give birth to a healthy child in the future. However, the response after this first line therapy was short. In addition, after 3 years from the start of rituximab + dexamethasone therapy, it was necessary to administer treatment for the relapse of iMCD. We decided for siltuximab in this young woman, still aged < 30 years, and started administration of siltuximab in 3-week intervals. **Results:** After administration of first two infusions of siltuximab, all inflammatory markers returned to normal value. Moreover, serum hemoglobin and albumin levels as well as C-reactive protein normalized after the first two administrations of siltuximab. The clinical response continue, siltuximab is still administered in 3-week intervals. PET/CT with fluorodeoxyglucose confirmed a very good anatomic and metabolic response to the treatment. Siltuximab demonstrated a favorable safety profile, and the prolonged treatment was well tolerated. **Conclusion:** This result is encouraging and demonstrates the potential of siltuximab as treatment of CD. As earlier published, this case confirms that significantly elevated inflammatory markers in a patient with CD predict a good response to siltuximab.

Key words

interleukin-6 – idiopathic multicentric Castleman's disease – siltuximab

Úvod

Castlemanova choroba (Castleman disease – CD) je termín pro nemaligní a neinfekční proces, který může postihnout lymfatickou uzlinu nebo vícečetné uzliny. Při popisu nemoci se používá jak dělení dle lokalizace, tak dělení dle histologie. Unicentrická forma postihuje jednu lymfatickou uzlinu a tvoří jedno ložisko. Multicentrická forma postihuje více lymfatických uzlin ve vícero oblastech. Ne každý případ lze však jasně zařadit do unicentrické, či multicentrické formy, a tak na rozhraní těchto dvou ne-

mocí existuje takzvaná intermediární forma (přechodný typ) neboli těž oligocentrická forma, u níž je postiženo více uzlin obvykle v jedné uzlinové oblasti (schéma 1). Histologicky se rozeznává hyalinně vaskulární typ, který obvykle tvoří unicentrickou formu nemoci, a dále plazmocelulární typ, který je typický pro multicentrickou formu nemoci. Na rozdíl od hyalinně vaskulárního typu, který má typickou cibulovitou strukturu a je dobře morfologicky identifikovatelný, plazmocelulární typ nemá žádné typické morfologické znaky a je obtížně odli-

šitelný od nespecifických zánětlivých změn. Proto je na klinikoví, který indikuje biopsii, aby patologa upozornil na možnost CD ve vzorku. S touto informací se pak patologovi snáze podaří rozpoznat tuto chorobu. Výjimečný je plazmablastický typ, který bývá popisován u forem CD s pozitivním lidským herpesvirem 8 (HHV-8).

Podrobnější informace o morfologii uvádějí Fajgenbaum et al. ve svém článku International evidence – based consensus diagnostic criteria for Castleman disease [1].

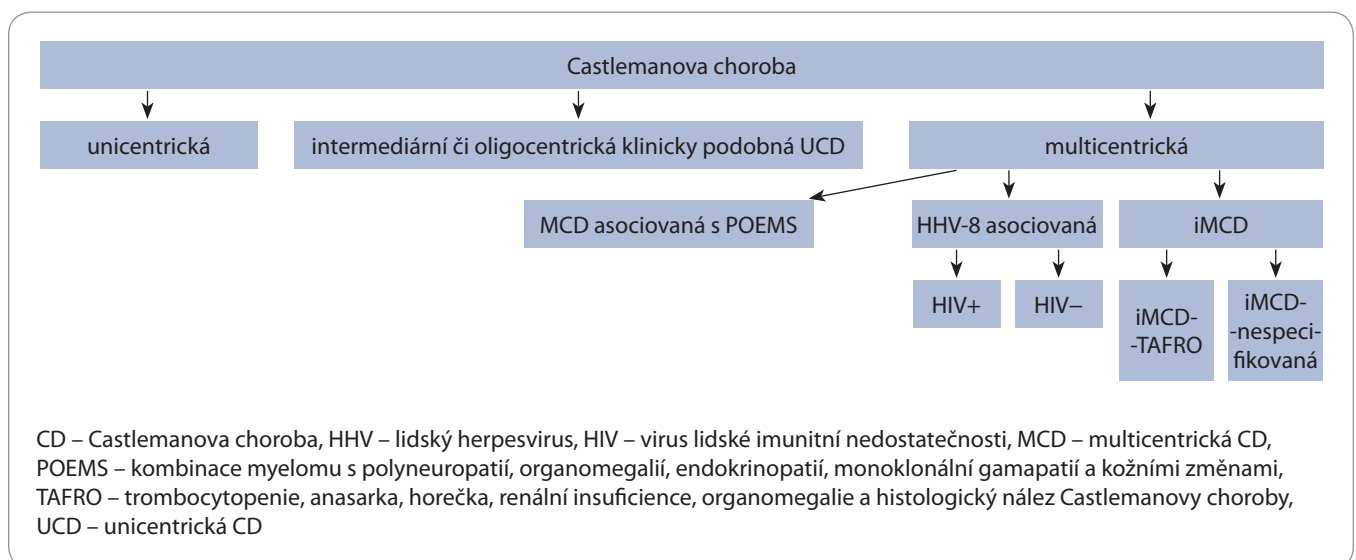


Schéma 1. Členění Castlemanovy choroby vycházející z počtu patologických ložisek na unicentrickou a multicentrickou formu. Oligocentrická (intermediární) je výjimečná a biologicky se může chovat jako unicentrická anebo jako multicentrická.

Pro léčbu unicentrické i multicentrické formy byla nedávno publikována mezinárodní doporučení [2–4]. Příklad těchto mezinárodních doporučení vyšel nedávno v české odborné literatuře [5–7], ale již dříve byly v naší literatuře publikovány zkušenosti s léčbou této nemoci [8,9]. Pro hodnocení léčebné odpovědi je dnes zásadním přínosem FDG-PET/CT vyšetření a uzliny postižené touto chorobou mají i specifický obraz v CT vyšetření, jak popisují Koukalová et al. [10]. Novým lékem pro tuto chorobu je siltuximab a cílem následujícího textu je podat stručnou zprávu o léčbě první pacientky v ČR tímto lékem a v diskuzi pak rozvést zkušenosti se siltuximabem a upozornit na prediktivní model pro dobrou účinnost siltuximabu.

Popis případu

Slečna narozená 1993 byla celý svůj mladý život zdravá, první vážnější infekce se objevila v roce 2014, pásový opar. V létě roku 2017 měla febrilní onemocnění hodnocené jako angína. Dostala antibiotikum. Překvapením při kontrole po prodělané angíně byla vysoká hodnota sedimentace, za první hodinu 97 mm. I při dalších kontrolách zůstávala hodnota sedimentace erytrocytů vysoká, hodnoty za první hodinu se pohybovaly mezi 50–100 mm. Sama pacientka říkala, že potíže necítila, ale pokud byla přinucena změřit si teplotu, tak ta kolem 17. hodiny často přesahovala hodnotu 37 °C. A proto se začala hledat příčina.

Prvotní vyšetření nepřinesla nic patologického, takže se postupně propracovala až k PET/CT vyšetření, při němž byla použita fluorodeoxyglukóza (FDG) jako radiofarmakum. FDG-PET/CT bylo provedeno v Masarykově nemocnici Ústí nad Labem. Do provedení FDG-PET/CT byly známy jenom zvýšené hodnoty laboratorních markerů zánětu, ale FDG-PET/CT zobrazení přineslo zásadní obrat – nález zvětšených uzlin v mediastinu, zvýšeně akumulujících FDG. Bylo pojato podezření na lymfom.

Chirurgické pracoviště se napřed pokusilo získat reprezentativní vzorek na histologické hodnocení mediastinoskopickým přístupem. Ve vzorku odebraném při mediastinoskopii popsali pa-

tologové jenom chronické zánětlivé změny v odebrané uzlině. Druhý odběr byl proveden pomocí videoasistované torakoskopie. Ve druhém vzorku již byly nalezeny při morfologickém hodnocení patologické struktury, které vedly ke stanovení diagnózy Castlemanova choro- ba – plazmocelulární varianta. Histologie byla uzavřena 13. 2. 2018, takže diagnóza byla stanovena v 25 letech věku. 20. února roku 2018 byla pacientka poprvé vyšetřena na našem pracovišti. Laboratorní hodnoty z této návštěvy uvádíme v tab. 1.

Pacientka v té době na otázku, zda má teploty, či ne, odpověděla, že jistě nemá, ale že nemá čas se měřit, protože je plně vytížena v rodinné firmě. Na otázku na noční poty odpověděla, že si jich není vědoma, ale že její pracovní doba v potravinářské firmě začíná po půlnoci, takže nemá čas si takových věcí všimnout. Typické B-symptomy prostě nepopsala, což je trochu s podivem, protože pacienti s podobnými hodnotami C-reaktivního proteinu (CRP) obvykle mají i klinické příznaky systémové zánětlivé reakce. Hmotnostní úbytek přiznala, ale ihned doplnila, že si to přála a snažila se svoji hmotnost snížit.

Domníváme se, že slečna příznaky nemoci přehlížela. Lidé obvykle sáhnou po teploměru, až jim zhoršení zdravotního stavu začne omezovat pracovní schopnost. Pokud zvýšená teplota neinterferuje s prací, tak si ji teploměrem neměří a k lékaři nejdou. Při dotazu, zda se musela oblékat tepleji než vrstevníci, připustila, že měla pocit, že je jí chladno, když ostatní si na chlad nestěžují. Pocity chladu (zimomřívost) a potřeba oblékat se tepleji než ostatní jsou typickým příznakem subfebrilií.

Rozsah nemoci jsme odvozovali od popisu FDG-PET/CT vyšetření, které popsalo patologickou masu zvýšeně akumulující FDG v mediastinu subkarinálně, resp. podél pravého hlavního bronchu. Mimo mediastinum nebyly popsány zvýšeně akumulující uzliny patologické velikosti. Šlo tedy o ložisko lokalizované v mediastinu, které však nebylo pro svoji obtížnou přístupnost operačně totálně odstranitelné. V ostatních částech těla byla popsána fyziologická akumulace.

S pacientkou jsme probírali léčbu, jak rozvádíme v diskuzi. Pacientka akcento-

vala svoje přání být léčena jen takovou léčbou, po níž by v budoucnu mohla počít a porodit zdravé dítě.

A proto jsme se s ní domluvili na léčbě pouze rituximabem a dexametazonem. Rituximab lze v této indikaci podat jen se schválením plátce zdravotní péče, a tak jsme čekali na vyjádření revizních lékařů. Rituximab pro tuto pacientku byl schválen, takže 3. května 2018 jí byla podána první aplikace rituximabu v dávce 800 mg a dexametazonu v dávce 40 mg.

Laboratorní hodnoty před podáním rituximabu uvádí tab. 1. Poslední, osmá aplikace této léčby byla 30. 8. 2018. Intervaly mezi rituximabem a dexametazonem byly 2–3 týdny a byly upravovány dle možností pacientky. První laboratorní kontrola po ukončené léčbě byla v prosinci 2018. Hodnoty jsou uvedeny v tab. 1.

Laboratorní monitorování léčebné odpovědi

Účinek rituximabu a dexametazonu byl velmi krátkodobý, nejvyšší hodnota hemoglobinu a albuminu byla dosažena v době podání poslední infuze rituximabu a dexametazonu a pak tyto hodnoty začaly postupně klesat. A naopak se zvyšovaly hodnoty CRP, celkové bílkoviny, imunoglobulinu typu IgG a počet trombocytů. Tento laboratorní vývoj tedy signalizoval velmi krátké trvání léčebné odpovědi a počátek pozvolného zvyšování aktivity byl zřetelný již za 3 měsíce po poslední aplikaci rituximabu a dexametazonu. První kontrola v prosinci 2018 signalizovala počátek recidivy nemoci a parametry v následujících měsících a rocích svědčily pro progresi nemoci.

FDG-PET/CT sledování aktivity nemoci

První FDG-PET/CT vyšetření bylo provedeno v lednu roku 2018 v Masarykově nemocnici v Ústí nad Labem a popisuje pouze hypermetabolismus fluorodeoxyglukózy v lymfatických uzlinách subkarinálně. Dále uvádí, že ojedinělá uzlina se zvýšeným metabolismem v pánvi je pravděpodobně nespecifická.

Druhé kontrolní FDG-PET/CT vyšetření bylo provedeno v listopadu 2018, tedy 3 měsíce od ukončení léčby. Lékaři nález shrnuli v závěr, že mírně vyšší konzuzi-

Tab. 1. Vývoj aktivity nemoci.

Pokles hodnot CRP, CB, IgG a trombocytů a vzestup Alb a Hb signalizuje léčebnou odpověď a naopak vzestup hodnot CRP, CB, IgG a trombocytů a pokles Alb a Hb signalizuje progresi nemoci. Do 24 hodin po aplikaci siltuximabu poklesla hodnota CRP z 114 na 32 a pak pokračoval další pokles, takže před druhou infuzí pacientka měla hodnotu CRP 2,0 čili v normě, CB s IgG poklesly ze vstupních 93 g/l a 30 g/l na hodnoty 72 g/l a 18 g/l, neboli se normalizovaly. Hodnota ferritinu poklesla a stejně tak se normalizovala hodnota trombocytů, takže po prvních dvou infuzích siltuximabu došlo k normalizaci všech původně vychýlených laboratorních parametrů. Hodnota Hb se zvyšuje pomalu. Po osmi aplikacích provedená FDG-PET/CT popisuje výraznou, ale inkompletní, regresí.

Datum vyšetření	CRP (mg/l)	CB (g/l)	Alb (g/l)	IgG (g/l)	Hb (g/l)	Trombo $\times 10^9/l$	Ferritin ($\mu g/l$)
20. 2. 2018	60	92	39	26	122	584	141
3. 5. 2018	65	88	38	26	122	504	–

4. 5. 2018 zahájena léčba ve složení rituximab + dexametazon a podávána v 2–3týdenních intervalech, poslední aplikace 30. 08. 2018.

30. 8. 2018	6,7	73	44	12	136	364	
27. 12. 2018	15	77	41	15	148	336	
31. 10. 2019	37	84	42	17	140	450	
15. 7. 2020	76	87	38	27			
14. 10. 2021	95	90	37	35	112	523	
5. 4. 2022	94,2	90	36	32	112	582	

vyšetření před léčbou siltuximabem zahájené po odběrech dne 12. 5. 2022

11. 5. 2022	114	93	37	30	107	527	121
12. 5. 2022	89	–	–	–	100	502	

po první aplikaci siltuximabu 12. 5. 2022

13. 5. 2022	32	70	33	–	99,5	508	124
19. 5. 2022	2	82	39	–	123	508	
7. 6. 2022	5,8	72	44,9	18,0	124	313	46
3. 6. 2022	1	69	44	17	128	278	
27. 7. 2022	1	69	42	–	131	336	
11. 8. 2022	1	70	45	15	135	318	24
27. 9. 2022	1,8	77	46	16,6	136	339	28
25. 10. 2022	1,0	75	50	16,8	143	271	24

Alb – albumin, CB – celková bílkovina, CRP – C-reaktivní protein, FDG – fluorodeoxyglukóza, Hb – hemoglobin, IgG – imunoglobulin typu B, Trombo – trombocyty

mace FDG v lymfatických uzlinách mediastina a v pravém plicním hilu svědčí pro reziduální aktivitu nemoci.

Další kontrolní vyšetření proběhlo v dubnu 2021 s tím, že v porovnání s předchozím nálezem se rozsah nemoci zásadně nezměnil, ale zvýšila se metabolická aktivita v ložisku.

Předposlední vyšetření proběhlo 3. 5. 2021. Bylo konstatováno, že při po-

rovnání s předchozími FDG-PET/CT vyšetřeními byla patrna pomalá postupná progresie velikosti ložiska. Drobné popsané uzliny v mediastinu byly sice také v mírné progresi, ale akumulovaly výrazně méně intenzivně než masa subkarinálně, takže možná byly nespecifické.

Poslední vyšetření bylo provedeno 15. 12. 2022 po osmi aplikacích siltuximabu. Přetrvávala zvýšená akumulace

FDG v měkkotkáňové formaci v mediastinu svědčící pro reziduální aktivitu onemocnění, tedy pro výraznou, ale inkompletní regresí ve srovnání s obrazem z května roku 2021.

Co zvolit pro léčbu 2. linie?

Při kontrole 14. 10. 2021 bylo již jasné, že nemoc progreduje, a to jak dle laboratorních hodnot, tak dle hodnocení

FDG-PET/CT vyšetření, které je uvedeno výše. Velikost v subkarinální oblasti byla popsána jako 48 × 18 × 35 mm a drobné akumulující uzliny popsány v aortopulmonálním okénku a pretracheálně. Ložisko nebylo totálně resekovatelné.

Laboratorní hodnoty z data 14. 10. 2021, kdy jsme se rozhodli pro léčbu relapsu nemoci, uvádí tab. 1.

Nabízeli jsme kombinaci rituximabu s cyklofosfamidem či jiným cytostatikem a s dexametazonem. Tuto léčbu však slečna nechtěla kvůli obavě z negativního působení cyklofosfamidu na možnost pozdější gravidity. Vyjádřila obavy z možného poškození funkce vaječníků a zárodečných buněk podaným cytostatikem, což nešlo vyloučit. O léčbě rituximabem v monoterapii jsme věděli, že efekt je velmi krátkodobý.

Slečna preferovala nitrožilní léčbu siltuximabem, o níž věděla z internetu, a tak jsme napsali žádost revizním lékařům její pojišťovny o schválení léčby siltuximabem a následující den, 15. 10. 2021, ji odeslali.

Dodatečně jsme poslali doplnění žádosti o siltuximab o prediktivní faktory dobré léčebné odpovědi. Dle těchto prediktivních faktorů léčebná odpověď byla při léčbě siltuximabem léčebná odpověď velmi pravděpodobná.

Nicméně první odpověď plátce zdravotní péče byla negativní, definitivní zamítací stanovisko bylo vypracováno příslušnou komisí 30. 3. 2022 a odesláno žadatelce i na naše pracoviště. Definitivní zamítnutí siltuximabu plátcem zdravotní péče jsme tedy dostali po 6 měsících od rozhodnutí začít léčit.

Po zamítnutí žádosti o siltuximab se pacientka obrátila s prosbou na firmu EUSA Pharma. Tato společnost není pouze distributorem léku Sylvant, ale je hlavně držitelem rozhodnutí o registraci. Slečna prosila firmu o poskytnutí léku pro její léčbu formou daru.

Vzhledem k mladému věku pacientky rozhodl zástupce firmy pro střední Evropu o výjimce a firma EUSA Pharma pacientce lék začala poskytovat. První aplikace byla provedena za hospitalizace 12. května roku 2022. Pacientka snesla první infuzi bez jakékoliv reakce a stejně dobře snáší i další, které již probíhají ambulantně. Léčba je podávána zatím v intervalech

Tab. 2. Mezinárodní prognostický index (IPI) pro idiopatickou multicentrickou Castlemanovu chorobu vypracovaný analýzou souboru 148 pacientů a verifikovaný na souboru 197 pacientů [2].

Riziko	Skóre	Počet pacientů	Průměrné celkové přežití (měsíce)	Celkové 5leté přežití
nízké	0–1	56	135,3	97,4 %
střední	2–3	81	107,6	72,2 %
vysoké	4–5	11	50,1	20,0 %

Každý splněný prognostický faktor představuje 1 bod.

- 1) věk > 40 let;
- 2) plazmocelulární varianta;
- 3) hepatomegalie a/nebo splenomegalie;
- 4) hemoglobin < 80 g/l;
- 5) pleurální výpotek.

3 týdnů dle SPC a při dobrém efektu zvažujeme prodloužení intervalu. V prosinci 2022, kdy je psán tento popis případu, je slečna zcela bez příznaků nemoci a fyzicky stačí vrstevníkům. V průběhu léčby přibrala na váze 5 kg, takže předchází úbytek hmotnosti, který vysvětluje svou snahou o zhubnutí, bylo spíše hubnutí v důsledku nemoci a nyní se její hmotnost vrací k původnímu stavu. Pokud se budou parametry nemoci stále zlepšovat, budeme podávat siltuximab v 3týdenních intervalech dle doporučení SPC. Po dosažení stabilních normálních hodnot plánujeme vyzkoušet prodloužení intervalu podávání až na 6 týdnů, což je interval, který byl dle publikovaných studií ještě schopen udržet stav nemoci v remisi.

Diskuze

Vzhledem k tomu, že obecné informace o příznacích této nemoci a její léčbě vyšly v časopisu Vnitřní lékařství [5,6] a nejnovější informace pak v knize Vzácné choroby provázené hypergamaglobulinemií a zánětlivými projevy [7], v tomto textu se soustředíme pouze na informace o léčbě CD siltuximabem. Zde jen připomeneme, že CD se v jednotlivých případech liší mírou agresivity a průběhem nemoci, jak ilustruje prognostický index pro tuto chorobu (tab. 2).

Zkušenosti s tocilizumabem

V literatuře lze nalézt popisy případů s multicentrickou formou CD úspěšně lé-

čených protilátkou proti receptoru interleukinu 6 (IL-6) zvanou tocilizumab. Tato látka je používána hlavně v Asii a Japonsku, jak plyne z citované literatury [11].

Tocilizumab je humanizovaný antagonist receptoru IL-6, který je schopen zablokovat transmembránovou signalizaci, kterou by se normálně IL-6 aktivoval. Tocilizumab snižuje zánětlivou reakci mediovanou signální kaskádou navázanou na receptor IL-6. Je registrován pro léčbu idiopatické multicentrické CD v Japonsku, v jiných zemích je registrován pro léčbu revmatoidní artritidy. Je významným lékem při zvládání syndromu uvolnění cytokinů.

Po léčbě tocilizumabem byla také popsána regrese orgánového poškození při CD, ústup kardiomyopatie nebo zlepšení funkce ledvin [11].

Siltuximab

V Evropské unii je od května roku 2014 registrována pro léčbu multicentrické formy CD protilátka proti IL-6 zvaná siltuximab (Sylvant).

Siltuximab je chimérická IgG1 protilátka, která tvoří komplexy s IL-6, takže brání jeho vazbě na solubilní a membránové receptory. Má registraci pro léčbu idiopatické multicentrické formy CD v USA a v Evropě. Podmínkou pro jeho podání je diagnóza idiopatické formy CD, tedy nepřítomnost infekce HHV-8 a nepřítomnost infekce HIV. Siltuximab tvoří stabilní komplexy s bioaktivními for-

mami IL-6 a brání jeho vazbě na rozpustné i membránové vazebné receptory. Podává se v doporučené dávce 11 mg/kg formou intravenózní infuze 1× za 3 týdny až do případného selhání léčby (anebo nepřijatelné toxicity). Ošetřující lékař si musí být vědom, že přípravek siltuximab může maskovat známky akutního zánětu, vč. potlačení horečky a reaktantů akutní fáze, a naopak může vést ke zvýšení hodnoty triglyceridů a cholesterolu v séru. Proto se požaduje, aby před podáním siltuximabu pacienti vždy měli počet neutrofilů $> 1,0 \times 10^9/l$ a počet trombocytů $> 50 \times 10^9/l$, a při závažné infekci by se léčba siltuximabem měla vždy přerušit.

Klinické studie ověřující účinek siltuximabu u CD

V první studii fáze I bylo léčeno 67 pacientů, z nich 29 bylo léčeno déle než 1 rok. Z 37 hodnocených mělo 32 (86 %) pacientů zlepšen alespoň jeden ze sledovaných parametrů. Celkem 12 z 36 hodnocených mělo léčebnou odpověď dokumentovanou na zobrazovacích vyšetřeních. Kompletní remise (complete remission – CR) byla zaznamenána v jednom případě, parciální remise (PR) v 11 případech. Tato studie byla zaměřena na toleranci a bylo použito různé dávkování, takže počty léčebných odpovědí z této studie nejsou relevantní pro vytvoření představy o účinnosti léku. Závěry této studie fáze I lze interpretovat tak, že lék byl pro část pacientů účinnou léčbou a že je celkem dobře tolerován [12].

V následující fázi II klinického zkoušení bylo 79 pacientů randomizováno v poměru 2 : 1 do skupiny (53 pacientů) dostávající 11 mg/kg siltuximabu 1× za 3 týdny a do skupiny dostávající placebo (26 pacientů). Celkem 18 z 53 (34 %) pacientů dosáhlo trvalé léčebné odpovědi, 1× bylo dosaženo CR a 17× PR, zatímco ve skupině s placebem nedošlo k žádné léčebné odpovědi, které by odpovídala CR nebo PR. PR byla definována nejen vymizením symptomů, ale také zmenšením lymfadenopatie nejméně o 50 %. U dalších 30 pacientů (57 %) byl pozorován ústup symptomů beze změny velikosti lymfadenopatie či hepatosplenomegalie při hodnocení nemoci pomocí zobrazovacích vyšetření [13].

Do prodloužené léčby pak bylo zařazeno 19 pacientů, kteří dostávali siltuximab dlouhodobě, až 7 let. Tato studie prokázala, že pokud po aplikaci siltuximabu dojde k léčebnému efektu, tak tento dlouhodobě přetrvává. Intervaly mezi jednotlivými aplikacemi byly v této studii při dobrém efektu prodlužovány někdy až na 6 týdnů. Nežádoucí účinky byly hodnoceny jako tolerovatelné [14]. Nejčastější nežádoucí účinky byly pruritus (42 %), infekce horního dýchacího traktu (36 %), fatigue (34 %), makulopapulární raš (34 %) a periferní edémy (32 %) [14].

Randomizované srovnání léčby siltuximabu s placebem prokázalo u 53 hodnotitelných pacientů léčených siltuximabem celkem jen 34 % léčebných odpovědí definovaných jako CR či PR, i když ke zlepšení stavu došlo u většího počtu léčených [13].

Siltuximab navodí laboratorní léčebnou odpověď s ústupem příznaků u hodně nemocných, ale jen u části z nich dochází i ke zmenšení postižených uzlin, což je vyžadováno pro naplnění kritérií CR nebo PR u této nemoci.

Siltuximab jako jediný z výše vyjmenovaných léků má registraci pro léčbu CD, ale léčebnou odpověď definovanou jako CR a PR přinesl pouze třetině nemocných, i když ústup symptomů byl pozorován u více pacientů. Další klinické studie prokázaly, že siltuximab u pacientů dříve léčených jinými léky nebo u nově léčených dosahuje shodný počet odpovědí [15].

Menší studie probíhaly i v Evropě, k dispozici je hodnocení italské (9 pacientů) a polské studie (11 pacientů), léčebná odpověď (CR + PR) byla dosažena u 33 % pacientů, tedy podobně jako v registrační studii [16,17].

Prediktivní faktory pro léčebnou odpověď po siltuximabu

Správný lék správnému pacientu je heslo posledních let, a tak je pochopitelné, že na registrační studie navazují další, které se snaží vytipovat prediktivní markery léčebné odpovědi po podání siltuximabu. Již dříve bylo známo, že vysoká hodnota CRP a nízká koncentrace hemoglobinu byly předpokladem dobré léčebné odpovědi na prednison [18].

Analýza léčebných odpovědí byla provedena taktéž u pacientů léčených siltuximabem. Autoři této studie došli k závěru, že dobrou léčenou odpověď lze očekávat u pacientů s výraznou systémovou zánětlivou reakcí, kterou lze laboratorně rozpoznat dle zvýšení následujících markerů: CRP, fibrinogenu, sedimentace erytrocytů (Fahraeus Westergren), zvýšený počet trombocytů, příp. ferritinu, a naopak snížená koncentrace hemoglobinu a albuminu. Tyto laboratorní změny signalizují vysokou pravděpodobnost léčebné odpovědi na siltuximab [19]. V této studii se léčebná odpověď dostavila častěji u pacientů při zvýšení laboratorních markerů korelujících se systémovou zánětlivou reakcí (pokles hemoglobinu, vzestup hodnoty fibrinogenu, CRP a imunoglobulinů) než u pacientů bez laboratorních známek systémové zánětlivé reakce. Byly dosaženy následující výsledky:

- 15 z 18 pacientů (83 %) mělo léčebnou odpověď a pravděpodobnost léčebné odpovědi > 50 %;
- 19 z 22 pacientů (86 %) nemělo léčebnou odpověď a mělo pravděpodobnost léčebné odpovědi < 50 %.

V této studii se podařilo dosáhnout 86% pravděpodobnosti rozlišení pacientů reagujících a nereagujících na siltuximab [19]. Rozdíly v laboratorních hodnotách pacientů s léčebnou odpovědí a bez léčebné odpovědi dokumentuje tab. 3.

Snahy o vytipování pacientů, kteří budou s vysokou pravděpodobností hraničící s jistotou mít léčebnou odpověď po siltuximabu, dále pokračují. Novější studie na toto téma použila proteomické vyšetření a vytypovala skupinu pacientů s vysokou pravděpodobností léčebné odpovědi. Cílem těchto výzkumů je přesnější definování podmínek, kdy siltuximab bude dosahovat podstatně vyššího počtu léčebných odpovědí, než bylo v registračních studiích fáze I a II [20,21].

Pozitivní psychické změny v průběhu léčby siltuximabem

Při léčbě siltuximabem proběhla i další sledování, která mimo jiné prokázala zlepšení depresivní nálady a ústup anhe-

Tab. 3. Laboratorní hodnoty u pacientů, kteří nereagovali na léčbu siltuximabem, a u pacientů, kteří na tuto léčbu reagovali. Uveden je medián a v závorce pak rozptyl laboratorních hodnot. Pacienti, kteří měli laboratorní hodnoty odpovídající intenzivní zánětlivé reakci, měli vysokou pravděpodobnost léčebné odpovědi na siltuximab [19].

Laboratorní markery zánětu, jejichž posun ve směru zánětlivé reakce byl pozitivním prediktivním faktorem léčebné odpovědi na siltuximab	Laboratorní hodnoty před léčbou – skupina s malou léčebnou odpovědí (n = 22)	Laboratorní hodnoty před léčbou – skupina s výraznou léčebnou odpovědí (n = 18)	p
albumin (g/l)	38,0 (34,2–41,9)	30,5 (24,3–35,7)	0,038
C-reaktivní protein (mg/l)	6,8 (2,6–25,9)	38,0 (25,6–107,8)	0,065
fibrinogen (g/l)	4,0 (3,5–5,6)	7,6 (5,5–8,7)	0,010
hemoglobin (g/l)	135,5 (114,3–141,8)	99,0 (89,6–112,3)	0,003
imunoglobulin A (g/l)	2,5 (1,9–3,7)	4,8 (3,4–5,8)	0,033
imunoglobulin G (g/l)	14,3 (11,6–15,7)	36,5 (26,8–60,2)	0,003
sodík (mmol/l)	140,0 (138,2–141,7)	136,5 (135,0–138,0)	0,032
triglyceridy (mmol/l)	1,5 (1,0–1,6)	0,7 (0,5–1,0)	0,004

donie (neschopnosti se radovat) vlivem léčby siltuximabem. [22]. Přínos siltuximabu pro léčbu idiopatické formy CD, která je většinou provázena zánětlivými projevy, byl prokázán v četných dalších pracích [23–26].

Úspěchy siltuximabu v jiných indikacích

A jak již to většinou bývá, lék, který je cíleně vyvinut pro léčbu určité nemoci, nalézá posléze léčebné použití u dalších chorob. A podobně tomu bude u siltuximabu.

Viera Sandecká zveřejnila článek s názvem Siltuximab a jeho léčebné využití u mnohočetného myelomu [27].

Poměrně hodně publikací popisuje použití siltuximabu při tlumení imunitní reaktivity u těžkých forem koronavirové infekce [28,29]. Léčebný efekt siltuximabu byl popsán v jednom případě Rosaiovy-Dorfmanovy nemoci [30], v případech neinfekční uveitidy [31], a dokonce u tak obtížně léčitelné nemoci, jako je POEMS syndrom [32].

Takže jak to vypadá, siltuximab bude mít časem širší spektrum použití než jen CD.

Nejdůležitějším argumentem pro nasazení léku jsou však údaje o ovlivnění přežití. Zatím byla publikována pouze jedna studie, v níž siltuximab prodloužil bezpříznakové přežití ve srovnání s nejlepší možnou podpůrnou péčí [33]. Siltuximab je v našich rukou novým lékem,

ale v medicínské literatuře jsou publikace popisující již 15 let trvající léčbu [34].

Anakinra

Anakinra je monoklonální protilátka proti receptoru pro IL-1. Její biologický poločas je ale jen 4–6 hodin. Siltuximab tlumí chorobu blokadou účinku IL-6. Anakinra tlumí chorobu blokadou aktivity IL-1, takže o jednu úroveň níže než siltuximab. V odborné literatuře není zatím žádná randomizovaná klinická studie analyzující účinek anakinry u CD. K dispozici jsou tři publikace popisující zásadní zlepšení po podání anakinry u pacientů s CD, často již značně předléčených. První popis léčby CD anakinrou je z roku 2008. U tohoto pacienta předcházela léčba chemoterapií a rituximabem, která však nedosáhla léčebné odpovědi. Až podání anakinry vedlo k vymizení příznaků nemoci [34].

V dalším případě byla anakinra s úspěchem použita u ještě více předléčeného pacienta, u něhož předcházela léčba kladribinem, rituximabem, steroidy, etanerceptem (protilátka proti tumor nekrotizujícímu faktoru) a protilátkou proti IL-6, přičemž nemoc byla na vše uvedené refrakterní. Takže klasické léčebné možnosti byly u tohoto pacienta, léčebného v MD Anderson Cancer Center, vyčerpány. Proto byla použita anakinra (100 mg denně), do týdne příznaky vymizely a na kontrolních FDG-PET/CT

zobrazeních vymizela lymfadenopatie i zvýšená akumulace FDG v kostní dřeni [35].

Anakinru použili také francouzští autoři u případu CD s anasarkou a trombocytopenickou purpurou odpovídající TAFRO syndromu [36].

Podrobnosti o léčbě jsou uvedeny v citovaných léčebných doporučeních [2,3] a z nich pro tuto publikaci přebereme v nich uvedená léčebná schémata (tab. 4 a schéma 2). Tyto zkušenosti opravňují k použití anakinry při neúspěchu léčby 1. linie.

Jiné nové alternativy léčby

Idiopatická CD je zřejmě důsledkem nejednoho vyvolávajícího faktoru, a proto se u této choroby uplatňují různé léky. K lékům, jejichž efekt u CD byl potvrzen teprve v posledních letech, patří sirolimus a daratumumab, podávaný v monoterapii či v kombinaci [37–40].

Volba léčby pro naši pacientku

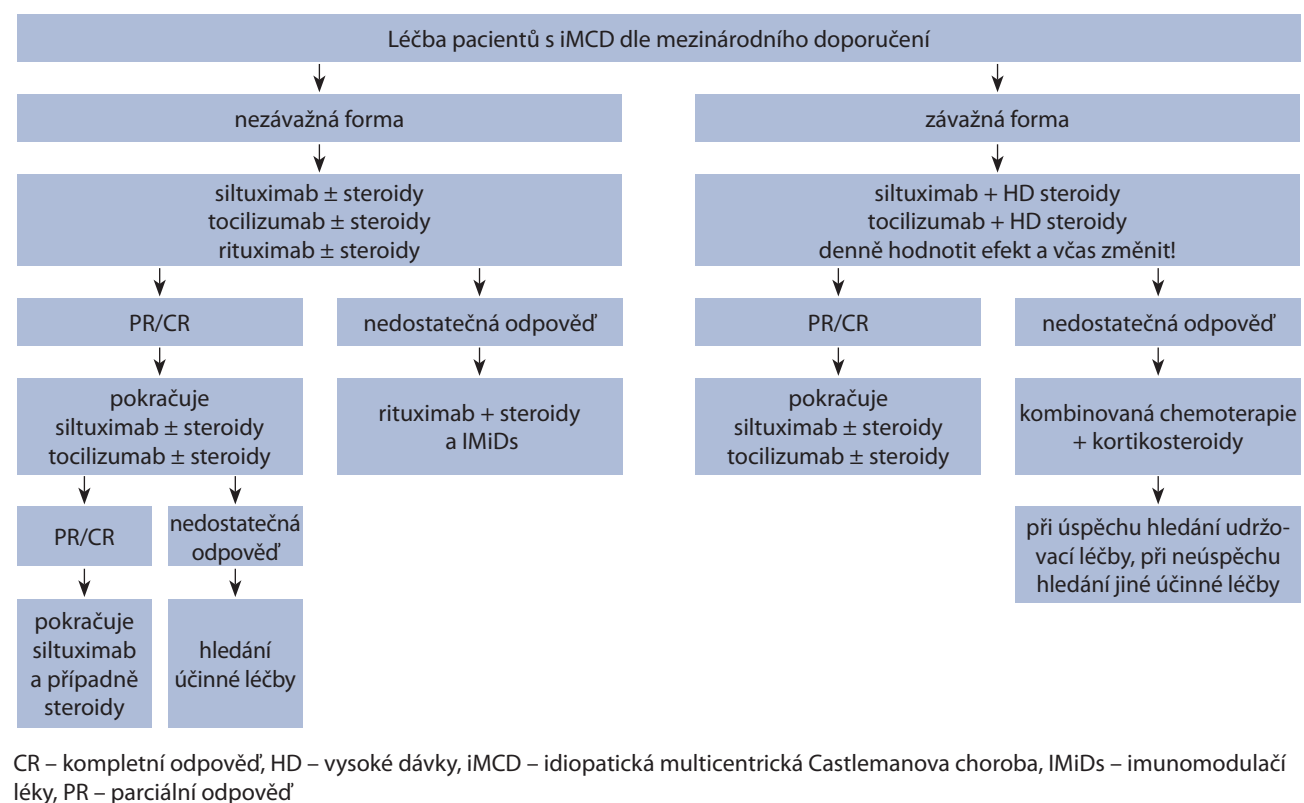
Naše pacientka má plazmocelulární variantu CD. Z hlediska rozšíření nemoci jde o chorobu intermediární, není tedy ani multicentrická, ani dobře lokalizovaná, aby bylo možné ji odstranit jednu provždy operační léčbou, jak v jiném případě popisují např. Penka et al. [41].

Tak jakou léčbu zvolit pro naši pacientku? Operační léčba u ní nebyla možná. Proces sice postihoval pouze

Tab. 4. Doporučené léčebné postupy dle „International evidence based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease 2018“ [2].

Klinicky méně závažná forma (flu-like)	Klinicky závažná forma (sepsis-like)
Léčba 1. linie siltuximab (tocilizumab) + glukokortikoidy, v případě dosažení léčebné odpovědi vysazení glukokortikoidů co nejdříve a pokračování siltuximabu v prodloužených intervalech	Léčba 1. linie siltuximab (tocilizumab) první měsíc v akcelерованém dávkování 1× týdně + vysoké dávky glukokortikoidů, v případě léčebné odpovědi siltuximab 1× za 3 týdny
Léčba 2. linie rituximab 375 mg/m ² 4–8 aplikací, obvykle s glukokortikoidy a s cytostatikem (cyklofosfamid), příp. při malé účinnosti rituximab s IMiDs (thalidomid nebo lenalidomid)	Léčba 2. linie kombinace rituximabu a agresivnějších cytostatických režimů (R-CHOP) nebo R-CVAD), případně kombinace rituximabu s etoposidem a cyklofosfamidem, který se používá pro léčbu hemofagocytující lymfohistiocytózy
Léčba 3. linie méně jasně definována imunomodulační imunosupresivní látky, cyklosporin A, sirolimus, thalidomid, lenalidomid, bortezomib, anakinra, deriváty kyseliny retinové a interferon alfa	Léčba 3. linie režimy používané pro mnohočetný myelom obsahující bortezomib a thalidomid; u TAFRO cyklosporin nebo sirolimus, kortikoidy s rituximabem

IMiDs – imunomodulační léky, R-CVAD – rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, doxorubicin, dexametazon, R-CHOP – rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison

**Schéma 2. Léčba dle mezinárodního doporučení pro léčbu Castlemanovy nemoci [2].**

mediastinum, ale byl v takové lokalizaci, že nebyl chirurgicky odstranitelný, bylo z něho možno odebrat pouze vzorek pro histologické vyšetření.

U lokalizovaných procesů, které není možné chirurgicky odstranit, lze použít radioterapie. Jenže radioterapie patří mezi léčebné alternativy, které jsou spo-

jené s pozdními nežádoucími účinky. Do ozařovaného pole by se dostala jak štítná žláza, tak srdce a prsa nemocné. A u všech těchto důležitých orgánů,

kteří by byly obsaženy v ozařovacím poli, by se zvýšilo riziko druhých malignit a v případě srdce pak také kardiomyopatie se sníženou ejekční frakcí. A toto riziko je tím závažnější, čím je ozařovaná osoba mladší. Vzhledem k těmto nežádoucím účinkům jsme tedy radioterapii nepoužili.

Z medikamentózní léčby jsme pacientce nabídli léčbu kombinací rituximabu, cyklofosfamidu a dexametazonu. S medikamentózní léčbou pacienta souhlasila, ale pro svůj mladý věk

chtěla takovou léčbu, které by neinterferovala s jejím přáním mít zdravé děti. A cyklofosamid může poškodit funkci vaječnicků i zárodečné buňky.

Pacientů s multicentrickou CD jsme léčili více, ale nikdo z nich nebyl tak mlád. Vždy šlo o starší nemocné, kteří již děti neplánovali.

V tomto případě bylo nutno zvolit takovou léčbu, která nebude mít nežádoucí dopady a umožní pozdější těhotenství. Proto jsme jako léčbu 1. linie zvolili rituximab a dexametazon, zatímco pro léčbu starších pacientů běžně přidáváme cyklofosamid nebo etoposid, případně kombinaci s IMiDs.

Po léčbě rituximabem a dexametazonem došlo opravdu k velmi rychlému poklesu všech zánětlivých parametrů, ale jak ilustruje tabulka laboratorních parametrů, velmi brzy po ukončení léčby začala v podstatě recidiva nemoci. Po 3 letech od ukončení 1. linie léčby, v druhé polovině roku 2021, jsme při ambulantní kontrole při poklesu hemoglobinu na 112 otevřeli otázku další léčby. Se slečnou jsme probrali všechny léčebné možnosti vč. skutečnosti, že léčba rituximabem měla jen krátkodobý efekt. Z výše uvedených důvodů slečna nechtěla kombinace rituximabu s dalšími léky typu alkylačních cytostatik nebo s etoposidem, takže z neteratogenních možností zbyla možnost podat siltuximab, lék, který má registraci pro léčbu této nemoci, anebo se vrátit k rituximabu s vědomím jeho krátkodobého efektu.

Jak jsme již uvedli, žádost o schválení siltuximabu, který má registraci pro tuto chorobu, byla plátcem zdravotní péče opakovaně zamítnuta, a tak se slečna obrátila s prosbou o darování této léčby

přímo na ředitele firmy EUSA Pharma, držitele rozhodnutí o registraci, a ten jí vyhověl.

Léčbu snáší slečna excelentně a vývoj laboratorních ukazatelů nemoci je zachycen v tab. 3. Je z ní vidět, že některé zánětlivé parametry klesají rychle (CRP), jiné pomaleji

(ferritin) a koncentrace hemoglobinu má zatím stále vzestupnou křivku. Podstatné je, že FDG-PET/CT vyšetření provedené po osmi aplikacích siltuximabu prokázalo výraznou, i když inkompletní regresii ve srovnání s FDG-PET/CT zobrazením před zahájením aplikace siltuximabu.

Závěr

CD patří mezi velmi vzácné nemoci, její výskyt snad bude v ČR zdokumentován, pokud se najde dost lékařek a lékařů pro realizaci celostátního registru pro CD a sponzor, který bude platit počítačové experty, kteří budou registr udržovat mnoho let při životě.

Příčinu choroby u HHV-8 negativních pacientů neznáme, a tak není ani s podivem, že její průběh je velmi variabilní, od „flu-like“ průběhu po „sepsis-like“ agresivní formy a jsou zde formy spojené s POEMS syndromem a nově se popisuje CD s rysy TAFRO syndromu, pro nějž je charakteristická nekardiální retence tekutin. Prostě velmi divergentní průběhy. Léčba vychází ze zkušeností získaných formou popisů případů či malých souborů pacientů. První klinické studie u této choroby se začaly organizovat až pro testování léku siltuximab. Na podání siltuximabu ve studiích nereagovali zdaleka všichni pacienti. Analýza prediktivních faktorů prokázala, že vysoký počet léčebných odpovědí je u pacientů s výrazně zvýšenými markery zánětu. Taktéž naše pacientka měla výrazně zvýšené markery zánětu před podáním siltuximabu a její reakce na léčbu byla excelentní, potvrzená nejen laboratorními hodnotami, ale i FDG-PET/CT zobrazením.

Proč je tomu tak? Nabízí se vysvětlení, že IL-6 je motorem CD právě u pacientů s výraznými zánětlivými příznaky, zatímco u pacientů s jasnými projevy této nemoci, ale bez výrazně zvýšených laboratorních markerů zánětu existují ještě

další příčiny (motory), které vedou k rozvoji této nemoci [42–44]. Různé patofyziologické cesty vzniku této nemoci zřejmě souvisejí s individuální senzitivitou na tu či onu léčbu a s občasnou přítomností znaků IgG4 related disease či paraneoplastického pemphigu [45–47]. Každopádně naše zkušenost podporuje podávání siltuximabu právě pacientům s výraznou zánětlivou odpovědí a příp. s vysokou hodnotou IL-6.

Dedikace

K podpoře aktivity MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

Literatura

1. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castlemans disease. *Blood* 2017; 129(12): 1646–1657. doi: 10.1182/blood-2016-10-746933.
2. van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castlemans disease. *Blood* 2018; 132(20): 2115–2124. doi: 10.1182/blood-2018-07-862334.
3. van Rhee F, Oksenhendler E, Srkalovic G et al. International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castlemans disease. *Blood Adv* 2020; 4(23): 6039–6050. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003334.
4. Fajgenbaum DC, vanRhee F, Nabel ChS. HHV-8 negative idiopathic multicentric Castlemans disease: novel insight into biology pathogenesis and therapy. *Blood* 2014; 123(19): 2924–2933. doi: 10.1182/blood-2013-12-545087.
5. Adam Z, Řehák Z, Adamová Z et al. Unicentric Castleman's disease. Symptoms, diagnostics and therapy. *Vnitr Lek* 2021; 67(8): 465–473.
6. Adam Z, Řehák Z, Adamová Z et al. Multicentric Castleman's disease. Symptoms, diagnostics and therapy. *Vnitr Lek* 2022; 68(1): 41–53.
7. Adam Z, Pour L, Zeman D et al. Vzácné choroby provážené hypergamaglobulinémií a zánětlivými projevy. Praha: Grada Publishing 2022.
8. Adam Z, Szturz P, Křen L et al. PET-CT documented fast onset of treatment response to cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone in patients with multicentric Castleman's disease. Case description and treatment information overview. *Vnitr Lek* 2013; 59(4): 301–312.
9. Adam Z, Pour L, Krejčí M et al. The effect of lenalidomide on rare blood disorders: Langerhans cell histiocytosis, multicentric Castlemans disease, POEMS syndrome, Erdheim-Chester disease and angiomatosis. *Vnitr Lek* 2012; 58(11): 856–866.
10. Koukalová R, Selingerová I, Řehák Z et al. FDG-PET/CT for initial staging and response assessment in Castlemans disease – retrospective single-center study of 29 cases. *Klin Onkol* 2021; 34(2): 120–127. doi: 10.48095/ccko 2021120.
11. Robey RC, Mletzko S, Colley C et al. The use of monoclonal antibodies to treat Castleman's disease. *Immunotherapy* 2014; 6(2): 211–219. doi: 10.2217/imt.13.167.
12. Kurzrock R, Voorhees PM, Casper C et al. A phase I, open-label study of siltuximab, an anti-IL-6 monoclonal antibody, in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma, multiple myeloma, or Castlemans disease. *Clin Cancer Res* 2013; 19(13): 3659–3670. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3349.
13. Van Rhee F, Wong RS, Munshi N et al. Siltuximab for multicentric Castlemans disease. A randomized double

- blind placebo controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(9): 966–974. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70319-5.
14. Van Rhee F, Casper C, Voorhees PM et al. A phase 2, open-label multicenter study of long-term safety of siltuximab (an anti-interleukin-6 monoclonal antibody) in patients with multicentric Castleman disease. *Oncotarget* 2015; 6(30): 30408–30419. doi: 10.18632/oncotarget.4655.
15. van Rhee F, Rossi JF, Simpson D et al. Newly diagnosed and previously treated multicentric Castleman disease respond equally to siltuximab. *Br J Haematol* 2021; 192(1): e28–e31. doi: 10.1111/bjh.17177.
16. Tonalini L, Bonfichi M, Ferrero S et al. Siltuximab in relapsed/refractory multicentric Castleman disease: experience of the Italian NPP program. *Hematol Oncol* 2018; 36(4): 689–692. doi: 10.1002/hon.2532.
17. Ostrowska B, Szymczyk A, Olszewska-Szopa M et al. Efficacy of siltuximab in the treatment of idiopathic multicentric Castleman disease, the first Polish, real-world experience with long-term observation. *Leuk Lymphoma* 2021; 62(12): 3031–3034. doi: 10.1080/10428194.2021.1941926.
18. Ebisawa K, Shimura A, Honda A et al. Hemoglobin and C-reactive protein levels as predictive factors for long-term successful glucocorticoid treatment for multicentric Castleman's disease. *Leuk Lymphoma* 2021; 62(3): 614–619. doi: 10.1080/10428194.2020.1834094.
19. Morra DE, Pierson SK, Shilling D et al. Predictors of response to anti-IL6 monoclonal antibody therapy (siltuximab) in idiopathic multicentric Castleman disease: secondary analyses of phase II clinical trial data. *Br J Haematol* 2019; 184(2): 232–241. doi: 10.1111/bjh.15588.
20. Pierson SK, Shenoy S, Oromendia AB et al. Discovery and validation of a novel subgroup and therapeutic target in idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood Adv* 2021; 5(17): 3445–3456. doi: 10.1182/bloodadvances.2020004016.
21. Mukherjee S, Martin R, Sande B et al. Epidemiology and treatment patterns of idiopathic multicentric Castleman disease in the era of IL-6 directed therapy. *Blood Adv* 2022; 6(2): 359–367. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004441.
22. Sun Y, Wang D, Salvatore G et al. The effects of interleukin-6 neutralizing antibodies on symptoms of depressed mood and anhedonia in patients with rheumatoid arthritis and multicentric Castleman's disease. *Brain Behav Immun* 2017; 66: 156–164. doi: 10.1016/j.jbbi.2017.06.014.
23. Chrysochoou S, Krefl A, Schneider E. Siltuximab-related favorable clinical outcome for a patient suffering from idiopathic multicentric Castleman disease. *Case Rep Hematol* 2022; 2022: 1840589. doi: 10.1155/2022/1840589.
24. Mukherjee S, Martin R, Sande B et al. Epidemiology and treatment patterns of idiopathic multicentric Castleman disease in the era of IL-6 directed therapy. *Blood Adv* 2022; 6(2): 359–367. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004441.
25. Fajgenbaum DC, Wu D, Goodman A et al. Insufficient evidence exists to use histopathologic subtype to guide treatment of idiopathic multicentric Castleman disease. *Am J Hematol* 2020; 95(12): 1553–1561. doi: 10.1002/ajh.25992.
26. Williams C, Phillips A, Aggarwal V et al. TAFRO syndrome and elusive diagnosis of idiopathic multicentric Castleman disease treated with empiric anti-interleukin-6 therapy. *Case Rep Oncol* 2021; 14(3): 1359–1365. doi: 10.1159/000518079.
27. Sandecká V. Siltuximab a jeho léčebné využití u mnohočetného myelomu. *Remedia* 2021; 31(5): 480–485.
28. Meira F, Albiach L, Carbonell C et al. Experience with the use of siltuximab in patients with SARS-CoV-2 infection. *Rev Esp Quimioter* 2021; 34(4): 337–341. doi: 10.37201/req/045.2021.
29. Gritti G, Raimondi F, Bottazzi B et al. Siltuximab down-regulates interleukin-8 and pentraxin 3 to improve ventilatory status and survival in severe COVID-19. *Leukemia* 2021; 35(9): 2710–2714. doi: 10.1038/s41375-021-01329-8.
30. Lee H, King G, Garg K et al. Successful treatment of disseminated Rosai-Dorfman disease with siltuximab. *Haematologica* 2018; 103(7): e325–e328. doi: 10.3324/haematol.2018.188441.
31. Karkhur S, Hasanreisoglu M, Vigil E et al. Interleukin-6 inhibition in the management of non-infectious uveitis and beyond. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2019; 9(1): 17. doi: 10.1186/s12348-019-0182-y.
32. Lee YM, Choi YS, Kim JM. POEMS syndrome: presented as idiopathic multicentric Castleman disease of plasma cell variant for eight years and dramatic treatment with siltuximab followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12(4): 998. doi: 10.3390/diagnostics12040998.
33. van Rhee F, Rosenthal A, Kanhai K et al. Siltuximab is associated with improved progression-free survival in idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood Adv* 2022; 6(16): 4773–4781. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007112.
34. Galeotti C, Tran TA, Franchi-Abella S et al. IL-1RA agonist (anakinra) in the treatment of multifocal Castleman disease: case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30(12): 920–924. doi: 10.1097/MPH.0b013e31818ab31f.
35. El-Osta H, Janku F, Kurzrock R. Successful treatment of Castleman's disease with interleukin-1 receptor antagonist (Anakinra). *Mol Cancer Ther* 2010; 9(6): 1485–1488. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0156.
36. Jouvray M, Terriou L, Meignin V et al. Pseudo-adult Still's disease, anasarca, thrombotic thrombocytopenic purpura and dysautonomia: an atypical presentation of multicentric Castleman's disease. Discussion of TAFRO syndrome. *Rev Med Interne* 2016; 37(1): 53–57. doi: 10.1016/j.revmed.2015.04.006.
37. Rehman MEU, Chattaraj A, Neupane K et al. Efficacy and safety of regimens used for the treatment of multicentric Castleman disease: a systematic review. *Eur J Haematol* 2022; 109(4): 309–320. doi: 10.1111/ejh.13823.
38. Bayram E, Pehlivan UA, Fajgenbaum DC et al. Refractory idiopathic multicentric Castleman disease responsive to sirolimus therapy. *Am J Hematol* 2023; 98(2): 361–364. doi: 10.1002/ajh.26783.
39. Shi Y, Li J, Zhang L. Daratumumab for the treatment of refractory idiopathic multicentric Castleman disease: a case report. *Ann Hematol* 2022; 101(11): 2529–2531. doi: 10.1007/s00277-022-04926-4.
40. Sevidik OG, Mutlu YG, Aydin BB et al. First-line usage of daratumumab, lenalidomide, dexamethasone (DRd) combination in a case of Castleman disease variant of polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes syndrome (CD-POEMS). *Hemisphere* 2022; 6(7): e728. doi: 10.1097/HS9.0000000000000728.
41. Penka I, Kala Z, Zetelová A et al. Castleman's disease – surgical treatment, case reports. *Rozhl Chir* 2016; 95(12): 457–461.
42. Hoffmann C, Hentrich M, Tiemann M et al. Recent advances in Castleman disease. *Oncol Res Treat* 2022; 45(11): 693–704. doi: 10.1159/000526640.
43. Sumiyoshi R, Koga T, Kawakami A. Candidate biomarkers for idiopathic multicentric Castleman disease. *J Clin Exp Hematop* 2022; 62(2): 85–90. doi: 10.3960/jslr.22010.
44. Brandstadter JD, Fajgenbaum DC. How we manage idiopathic multicentric Castleman disease. *Clin Adv Hematol Oncol* 2022; 20(9): 564–571.
45. Sasaki T, Akiyama M, Kaneko Y et al. Immunoglobulin G4-related disease and idiopathic multicentric Castleman's disease: confusable immune-mediated disorders. *Rheumatology (Oxford)* 2022; 61(2): 490–501. doi: 10.1093/rheumatology/keab634.
46. Cheng CC, Chen YC, Hsu YH et al. Idiopathic multicentric Castleman disease with strikingly elevated IgG4 concentration in the serum and abundant IgG4-positive cells in the tissue: a case report. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12(9): 2261. doi: 10.3390/diagnostics12092261.
47. Barry KK, Plumtre I, Bazewicz CG et al. Paraneoplastic pemphigus associated with Castleman disease: a multicenter case series. *Pediatr Dermatol* 2023; 40(1): 90–95. doi: 10.1111/pde.15138.

Aktuality z odborného tisku

Overall survival with osimertinib in resected EGFR-mutated NSCLC

Tsuboi M, Herbst, RS, John T et al.

N Engl J Med 2023; 389(2): 137–147. doi: 10.1056/NEJMoa2304594.



Léčba inhibitory receptoru epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor receptor – EGFR) u pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) způsobila revoluci a zásadně změnila jejich prognózu a celkové přežití. Dosud však bylo k dispozici jen minimum dat o účinnosti této terapie u časného NSCLC. Na to se zaměřila studie ADAURA, která hodnotila přínos adjuvantní léčby osimertinibem po předchozí adjuvantní chemoterapii nebo bez ní u pacientů s EGFR mutovaným karcinomem plic stadia IB–IIIA. Již dříve byly prezentované výsledky, které potvrzovaly prodloužení přežití bez progresse onemocnění (disease-free survival – DFS) u pacientů léčených osimertinibem. Čekalo se právě, zda se tyto výsledky promítnou i do prodloužení celkového přežití (overall survival – OS). ADAURA je randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze III, ve které je léčba osimertinibem/placebem podávána po dobu 3 let. Primárním cílem bylo DFS u stadií II–IIIA, sekundárními cíli byly DFS u stadií IB–IIIA, OS a bezpečnost. Z 682 pacientů, kteří podstoupili randomizaci, 339 dostávalo osimertinib a 343 placebo. Mezi pacienty s onemocněním stadia II–IIIA bylo 5leté celkové přežití 85 % ve skupině s osimertinibem a 73 % ve skupině s placebem (celkový poměr rizika (hazard ratio – HR) úmrtí 0,49; 95,03% interval spolehlivosti (confidence interval – CI) 0,33–0,73; $p < 0,001$). V celkové populaci (pacienti s onemocněním stadia IB–IIIA) bylo 5leté celkové přežití 88 % ve skupině s osimertinibem a 78 % ve skupině s placebem (HR 0,49; 95,03% CI 0,34–0,70; $p < 0,001$). Přínos osimertinibu byl patrný napříč různými podskupinami (adjuvantní chemoterapie nebo bez ní, asijská vs. neasijská populace, věk < 65 let vs. starší pacienti). Adjuvantní osimertinib měl bezpečnostní profil konzistentní s profilem primární analýzy. Autoři výsledky uzavírají jako významný přínos osimertinibu pro OS u pacientů s kompletně resekovaným, EGFR-mutovaným NSCLC stadia IB–IIIA. Nedostatkem této studie – a to poměrně zásadním – je, že jen relativně malá část pacientů (43 %) v rameni s placebem se dostala v případě relapsu onemocnění k terapii osimertinibem, což mohlo zkreslit výsledky v neprospěch kontrolního ramene. Nicméně přínos osimertinibu se jeví jako významný a otevírá novou kapitolu precizní cílené onkologické terapie i u pacientů s časným stadiem NSCLC.

Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer

Turner NC, Oliveira M, Howell SJ et al.

N Engl J Med 2023; 388(22): 2058–2070. doi: 10.1056/NEJMoa2214131.



PI3K/AKT signální dráha hraje zásadní roli v patogenezi karcinomu prsu. Již dva léky, která ovlivňují tuto signální dráhu, se dostaly do klinické praxe – mTOR inhibitor everolimus na základě výsledků studie BOLERO-2 a PIK3CA inhibitor alpelisib dle výsledků studie SOLAR-1. Obě studie byly nicméně provedeny v době, kdy se v praxi ještě běžně nepoužívaly CDK4/6 inhibitory a proto může být problematické zasadit indikaci těchto léků do léčebného algoritmu. Capivasertib je perorální nízkomolekulární inhibitor všech tří izoform AKT, který v preklinických a časných klinických studiích prokázal účinnost u karcinomu prsu s hormonální pozitivitou (HR+). Studie CAPItello-291 se proto snažila potvrdit tyto výsledky v rámci studie fáze III u pacientek s HR+ HER2 negativním pokročilým karcinomem prsu, u kterých došlo k relapsu nebo progresi onemocnění během nebo po léčbě inhibitory aromatázy, s nebo bez předchozí terapie CDK4/6 inhibitory. Pacienti byli náhodně rozděleni v poměru 1 : 1 k léčbě capivasertibem nebo placebem v kombinaci s fulvestrantem. Duálním primárním cílem bylo přežití bez progresse (progression-free survival – PFS) hodnocené jak v celkové populaci, tak mezi pacienty s nádory s alterovanou AKT signální dráhou (PIK3CA, AKT1 nebo PTEN), dále byla hodnocena bezpečnost. Celkem bylo randomizováno 708 pacientů; 289 pacientů (40,8 %) mělo alteraci dráhy AKT a 489 (69,1 %) již dříve užívalo CDK4/6 inhibitor. V celkové populaci byl medián PFS 7,2 měsíce ve skupině capivasertib-fulvestrant ve srovnání s 3,6 měsíci ve skupině placebo-fulvestrant (HR 0,60; 95% interval spolehlivosti (confidence interval – CI) 0,51–0,71; $p < 0,001$). V populaci s alterovanou dráhou AKT byl medián PFS 7,3 měsíce ve skupině capivasertib-fulvestrant ve srovnání s 3,1 měsíci ve skupině placebo-fulvestrant (HR, 0,50; 95% CI 0,38–0,65; $p < 0,001$). Léčba byla účinná bez ohledu na primární nebo sekundární endokrinní rezistenci nebo předchozí léčbu CDK4/6 inhibitory. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3 nebo vyšší u pacientů užívajících capivasertib-fulvestrant byla vyrážka (12,1 vs. 0,3 % pacientů užívajících placebo-fulvestrant) a průjem (9,3 vs. 0,3 %). Nežádoucí účinky vedoucí k přerušení léčby byly hlášeny u 13,0 % pacientů užívajících capivasertib a u 2,3 % pacientů užívajících placebo. Kvalita života byla stejná v obou ramenech a čas do deteriorace celkového stavu byl v rameni s capivasertibem 24,9 měsíce vs. 12 měsíců (HR 0,70; 95 % CI 0,53–0,92). V souhrnu se dá říct, že léčba capivasertibem-fulvestrantem vedla k významně delšímu PFS u pacientek s HR+ pokročilým karcinomem prsu, jejichž onemocnění progredovalo během nebo po předchozí léčbě inhibitory aromatázy s inhibitory CDK4/6 nebo bez něj, a to i bez ohledu na alteraci (dle definice této studie) AKT signální dráhy. AKT inhibitor capivasertib se tak řadí k dalším potenciálně účinným cíleným lékům u karcinomu prsu.

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



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY



NCONZO



ÚZIS



Vážené dámy, vážení pánové,
dovolujeme si Vás pozvat na první národní konferenci

„ZDRAV- EDU 202311“, která se bude konat
23.–24. října 2023 v hotelu International v Brně

Záštitu nad konferencí převzal **ministr zdravotnictví ČR**
prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc., MBA, EBIR.

www.zdrav-edu.cz

Cílem konference je představení možných směrů v oblasti vzdělávání zdravotnických pracovníků. Významná část sdělení bude věnována analýzám stavu vzdělávání ve zdravotnictví, personálním kapacitám ve zdravotnictví a strategiím ministerstva zdravotnictví v optimalizaci vzdělávání. Součástí programu budou tematické workshopy určené účastníkům konference. Protože je v Brně skvěle vybavené simulační centrum při LF MU, nabízáme účastníkům konference a zájemcům z řad studentů zdravotnických oborů exkurzi tohoto centra.

Věříme, že Vás program konference zaujme.

Těšíme se na Vaši účast a setkání s Vámi
programový výbor konference



Vorasidenib in IDH1- or IDH2-mutant low-grade glioma

Mellinghoff IK, van den Bent MJ, Blumenthal DT et al.

N Engl J Med 2023. Online ahead of print. doi: 10.1056/NEJMoa2304194.

Gliomy jsou nejčastějším primárním maligním mozgovým nádorem u dospělých a jsou kategorizovány Světovou zdravotnickou organizací (World Health Organization – WHO) do různých podtypů nádorů a stupňů nádorů podle kombinace histologických a molekulárních znaků. Mutace v genech kódujících metabolické enzymy izocitrátdehydrogenázu 1 (IDH1) nebo 2 (IDH2) jsou přítomny téměř u všech difuzních gliomů 2. stupně u dospělých. Vzhledem k jejich jedinečné molekulární patogenezi jsou gliomy s mutacemi IDH klasifikovány jako odlišné entity v nejnovější aktualizaci klasifikace WHO. Kombinace radioterapie a chemoterapie se i přes potenciální nežádoucí účinky stala standardem v pooperační léčbě pacientů s IDH-mutovanými gliomy 3. stupně a u vysoce rizikových pacientů 2. stupně. K oddálení těchto potenciálních dlouhodobých nežádoucích účinků mnoho pacientů s IDH mutovanými gliomy 2. stupně neabsolvuje okamžitou adjuvantní chemoradioterapii a místo toho jsou sledování sériovými MRI. Vorasidenib je perorální duální inhibitor IDH1 a IDH2 s penetrací přes hematoencefalickou bariéru, který prokázal předběžnou protinádorovou aktivitu u pacientů s gliomy bez syčení na MRI. V této studii fáze 3 INDIGO (Investigating vorasidenib in glioma) byl hodnocen efekt vorasidenibu vs. placebo na prodloužení přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) a oddálení zahájení další protinádorové léčby u pacientů s reziduálními nebo recidivujícími gliomy 2. stupně s mutací IDH, kteří podstoupili předchozí resekci jako jedinou léčbu a byli považováni za vhodné ke sledování. Celkem bylo zařazeno 331 pacientů, 168 v rameni s vorasidenibem a 163 s placebem. Střední doba sledování byla 14,2 měsíce. Přežití bez progresu se významně zlepšilo ve skupině s vorasidenibem ve srovnání se skupinou s placebem (medián PFS byl 27,7 vs. 11,1 měsíce; poměr rizik (hazard ratio – HR) 0,39 a 95% interval spolehlivosti (confidence interval – CI) 0,27–0,56; $p < 0,001$). Doba do další intervence se významně prodloužila ve skupině s vorasidenibem ve srovnání se skupinou s placebem (HR 0,26; 95% CI 0,15–0,43; $p < 0,001$). Nežádoucí příhody stupně ≥ 3 se vyskytly u 22,8 % pacientů, kteří dostávali vorasidenib a u 13,5 % pacientů s placebem, nejčastěji se jednalo o zvýšení hladiny ALT 3. nebo vyššího stupně (u 9,6 % pacientů s vorasidenibem) a hladiny AST (4,2 %). V této studii vorasidenib jednoznačně prodloužil přežití bez progresu a oddálil čas do další intervence u pacientů s IDH-mutovanými gliomy 2. stupně, kteří absolvovali pouze resekční výkon. Jedná se tak o první cílenou terapii u pacientů s gliomy. Jistě budou následovat další studie s tímto preparátem na jiných skupinách pacientů nebo v kombinacích s jinými léky.

Impact of anti-EGFR therapies on HER2-positive metastatic colorectal cancer: a systematic literature review and meta-analysis of clinical outcomes

Bekaii-Saab TS, Lach K, Hsu LI, Siadak M et al.

Oncologist 2023. Online ahead of print. doi: 10.1093/oncolo/oyad200.



Zvýšená exprese nebo amplifikace HER2 u pacientů s RAS nemutovaným (wild type – wt) metastatickým kolorektálním karcinomem (mCRC) je spojena s rezistencí vůči standardní léčbě monoklonálními protilátkami proti receptoru epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor receptor – EGFR). Toto tvrzení je postaveno na preklinických modelech a klinických datech vycházejících z malých retrospektivních souborů, někdy i s konfliktními výsledky. Cílem tohoto systematického přehledu a metaanalýzy bylo kvantitativně posoudit současné data o prognostickém nebo prediktivním významu amplifikace/overexpresu HER2 na výsledky anti-EGFR terapie u pacientů s RAS wt mCRC. Autoři systematicky prohledali databáze MEDLINE, Embase a Cochrane Library (2001–2021) a identifikoval studie hodnotící přežití bez progresu (progression-free survival – PFS), celkovou míru odpovědi (overall response rate – ORR) a celkové přežití (overall survival – OS) u HER2-pozitivních vs. HER2-negativních pacientů s RAS wt mCRC, kteří dostávali anti-EGFR léčbu a jejichž HER2 status byl znám. V metaanalýzách byly statisticky hodnoceny rozdíly v ORR, PFS a OS a bylo do nich zahrnuto pět vysoce kvalitních retrospektivních kohortových studií představujících celkem 594 pacientů s mCRC. Všichni pacienti dostávali anti-EGFR léčbu, buď jako monoterapii, nebo v kombinaci s chemoterapií. Metaanalýza PFS prokázala 2,84× vyšší riziko úmrtí nebo progresu (95% interval spolehlivosti (confidence interval – CI) 1,44–5,60) u pacientů s HER2-pozitivním (vs. HER2-negativním) RAS wt mCRC léčených anti-EGFR režimy. Pravděpodobnost odpovědi na léčbu anti-EGFR byla 2× vyšší u HER2-negativních vs. HER2-pozitivních (poměr pravděpodobnosti (odds ratio – OR) 1,96 (95% CI 1,10–3,48)). Rozdíly v OS nebyly statisticky významné. Analýzy citlivosti potvrdily robustnost základních odhadů. I když metaanalýzy mají své omezení a nemohly zahrnout všechny potenciální ovlivňující faktory, dá se říct, že u pacientů s RAS wt mCRC, kteří dostávali anti-EGFR terapii, je overexpresu/amplifikace HER2 spojena s horším PFS a ORR a může predikovat horší výsledky léčby. Testování HER2 by proto mělo být součástí běžné klinické praxe a má potenciál ovlivnit rozhodnutí o léčbě s cílem co nejvíc optimalizovat efekt terapie.

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

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 0,5 ml 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 krabičce 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-030-05/2023-R02, datum přípravy: 05.2023

MEDISON

IMMUNOCORE

Nová učebnice ukazuje, jak může obecný paliativní přístup významně zlepšit nemocniční péči o pacienty se závažnými diagnózami i jejich blízké

Nakladatelství Cesta domů vydává učebnici pro lékaře-nepaliatry Paliativní medicína pro nemocniční lékaře; kazuistiky z každodenní praxe. Učebnice pomocí kazuistik popisuje, jak se obvyklá péče o vážně nemocného pacienta promění, když se zapojí paliativní přemýšlení a přístup. Knihu vybrala a z anglického originálu přeložila MUDr. Irena Zavadová, bývalá primářka domácího hospice Cesta domů.

„Obecná paliativní péče se neobejde bez vzdělání. Každý lékař by již na vysoké škole měl být vzděláván v základních komunikačních technikách a zjišťování nejen anamnestických dat (kdy to začalo bolest, kde to bolí, jak moc), ale i hodnotových postojů (chtěl byste znát i nepříznivé výsledky, kdo je pro vás nejbližší osobu, co je pro vás ve vašem životě důležité). A to samé platí i pro ostatní profesionály, kteří se ve zdravotnictví pohybují,“ nastiňuje MUDr. Zavadová.

Autoři jednotlivých kapitol popisují formou komentovaných kazuistik reálné příběhy pacientů ze své každodenní praxe na různých nemocničních odděleních – od urgentních příjmů přes chirurgická oddělení až po pediatrické jednotky intenzivní péče. Důraz kladou především na komunikační dovednosti, které jsou pro poskytování kvalitní paliativní péče nezbytné. Učebnice obsahuje praktické návody a postupy, konkrétní formulace otázek i obrátů, které usnadní

vedení rozhovorů o závažných skutečnostech. „Bez umění dobré komunikace nelze využívat sdílené rozhodování a vést léčbu podle cílů péče, které jsou cíli pacienta, nikoli jeho lékařů,“ zdůrazňuje autorka překladu.

Publikace odpovídá realitám USA a zahrnuje poznámky překladatele, které uvádějí situace do kontextu českého prostředí (dostupnost léků a jejich možné náhrady, právní pozadí).

„Myslím, že přes rozdíly, které existují mezi americkým a naším zdravotním systémem, je nakonec setkání s vážně nemocným a jeho blízkými vždy stejné. Z knihy vyznívá velká míra partnerství ve vztahu lékařů a pacientů, resp. jejich nejbližších. To je jistě přínos a plyne ze sociokulturního pozadí amerického zdravotnictví. Několik kazuistik pak popisuje nemocné, které z důvodů závažné komplikace nebylo možné propustit do domácího prostředí. Tady vnímám největší rozdíl oproti možnostem péče v ČR: naše domácí hospice, které poskytují specializovanou paliativní péči, spolu s dobře rozvinutou sítí podpory pro domácí plicní ventilaci by i u těchto nemocných pobyt doma velmi dobře zajistily,“ popisuje lékařka, působící v současné době jako primářka Oddělení dlouhodobé ošetrovatelské péče v Nemocnici Mělník.

Editori publikace Palliative Skills for Frontline Clinicians; Case Vignettes in Everyday Hospital Medicine jsou Kate



Aberger a David Wang. „Český překlad knihy vítám s nadšením. Kazuistiky jsou cenným zdrojem poučení – jsou stručné a názorné. (...) Zaměření na konkrétní témata a nabídka jasných a prověřených komunikačních schémat umožňují snadno se ke kapitolám vrátit a vědomost si osvěžit,“ uvádí jeden z odborných recenzentů, MUDr. Pavel Rozsival z dětského oddělení Orlickoústecké nemocnice.

Mgr. Linda Tichotová Fryčová

Care Comm s.r.o.

KOMUNIKACE ZDRAVOTNICKÝCH TÉMAT JE NAŠE SRDEČNÍ ZÁLEŽITOST



publikační
činnost: odborné
knihy a časopisy
pro lékaře
a specialisty



webové
portály se
zdravotnickou
tematikou



kompletní servis
při natáčení
videorozhovorů
a on-line
kongresového
zpravodajství



originální
kongresové
zpravodajství



pořádání
tiskových
konferencí
nebo kulatých
stolů



Do všeho,
co děláme,
dáváme své
srdce.



Care Comm
we care...

V případě zájmu
se na nás neváhejte obrátit:
www.carecomm.cz
info@carecomm.cz

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

Čestní členové redakční rady

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

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

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

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2023

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

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

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

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.

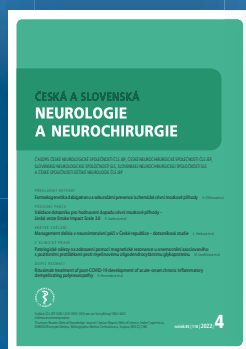
Toto číslo vychází 15. 8. 2023

Care Comm s.r.o.

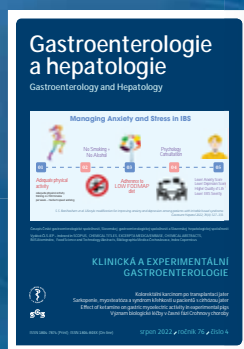
nabízí předplatné následujících odborných titulů:



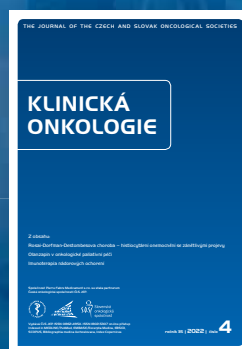
Florence
450 Kč/rok
(6 čísel)



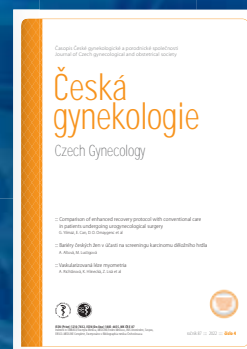
**Cesk Slov
Neurol N**
875 Kč/rok
(6 čísel)



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



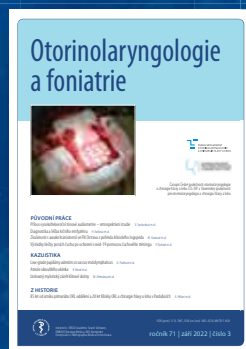
Klin Onkol
540 Kč/rok
(6 čísel)



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



**Transfuze
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...

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, těžká srdeční arytmie vyžadující léčbu nebo předchozí kumulativní expozice antracyklinům odpovídající > 360 mg/m² doxorubicinu nebo jeho ekvivalentu; dále nebyl studován u pacientů s poklesem 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 %) nežádoucími účinky hlášenými u pacientů léčených přípravkem Phesgo nebo intravenózním pertuzumabem v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií byly alopecie, průjem, nauzea, anémie, astenie a bolest kloubů; dále nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky (> 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 nepříjatelé toxicity i po ukončení léčby docetaxelem. **Časný karcinom prsu:** Při neoadjuvantní léčbě má být přípravek Phesgo podáván ve třech až šesti cyklech v kombinaci s chemoterapií, při adjuvantní léčbě má být přípravek Phesgo podáván po dobu celkem jednoho roku (až 18 cyklů nebo do recidivy onemocnění nebo nepříjatelé toxicity podle toho, co nastane dříve) jako součást kompletního režimu léčby časného karcinomu prsu bez ohledu na termín operace. Součástí léčby má být standardní chemoterapie obsahující antracykliny a/nebo taxany. Léčba přípravkem Phesgo má být zahájena v den 1 prvního cyklu s taxanem a v podávání se má pokračovat i v případě ukončení chemoterapie. Při převedení z intravenózní aplikace pertuzumabu a trastuzumabu na přípravek Phesgo je třeba postupovat dle doporučení v Souhrnu údajů o přípravku. **Dostupná balení přípravku:** Phesgo 1 200 mg/600 mg – jedna injekční lahvička 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 v indikacích 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 otěhotní, je třeba poučit o možnosti poškození plodu. V případě léčby těhotné pacientky přípravkem Phesgo nebo otěhotnění pacientky během léčby přípravkem Phesgo nebo do 7 měsíců od poslední dávky přípravku Phesgo je žádoucí, aby pacientku pečlivě sledoval multidisciplinární tým. Jestliže byl přípravek Phesgo užíván během těhotenství nebo pacientka během léčby nebo 7 měsíců od poslední dávky otěhotněla, je nutné bezprostředně ohlásit expozici na Roche linku +420 602 298 181. Budou požadovány další informace v souvislosti s expozicí přípravku Phesgo během těhotenství a dále v prvním roce života kojenice. To umožní společnosti Roche lépe porozumět bezpečnostnímu profilu přípravku Phesgo a poskytovat náležitě informace zdravotnickým orgánům, poskytovatelům zdravotnické péče a pacientům. **Další informace o přípravku** získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Phesgo 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

MACZ-100002981

