

# KLINICKÁ ONKOLOGIE

## Z obsahu:

Stereotaktická radioterapie v léčbě časného stadia nemalobuněčného karcinomu plic

Léčba dospělých pacientů s akutní lymfoblastovou leukemií  
v České republice v letech 2007–2020

Alveolární sarkóm mäkkých tkanív u dieťaťa – opis prípadu





**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 100mg pembrolizumabu. *Pomocné látky:* Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát hydrochloridu-histidinu, voda pro injekci. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je indikován k léčbě: 1. v monoterapii dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem; 2. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIB, IIC nebo III, kteří podstoupili kompletní resekci; 3. v monoterapii v první linii metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1, se skóre nádorového podílu (TPS)  $\geq 50\%$  bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 4. v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou v první linii u metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory nevykazují pozitivní mutace EGFR nebo ALK; 5. v kombinaci s karboplatinou a (nab)paklitaxelem v první linii u metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých; 6. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS  $\geq 1\%$ , a kteří již byli léčeni nejméně jedním chemoterapeutickým režimem. Pacienti s pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK musí být také předtím, než dostanou přípravek KEYTRUDA, léčeni cílenou terapií; 7. v monoterapii u dospělých a pediatrických pacientů od 3 let s relabujícím nebo refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem, u nichž selhala autologní transplantace kmenových buněk (ASCT), nebo byli léčeni alespoň dvěma předchozími terapiemi, přičemž ASCT není možností léčby; 8. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu; 9. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, u kterých není chemoterapie obsahující cisplatinu vhodná a u kterých nádory vykazují expresi PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS)  $\geq 10$ ; 10. v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluorouracilem (5-FU) v první linii u metastazujícího nebo nesekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS  $\geq 1$ ; 11. v monoterapii u recidivujícího nebo metastazujícího HNSCC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS  $\geq 50\%$ , a kteří podstoupili nebo podstoupili chemoterapii obsahující platinu; 12. u dospělých v kombinaci s axitinibem v první linii u pokročilého renálního karcinomu (RCC); 13. v kombinaci s lenvatinibem v první linii u pokročilého RCC u dospělých; 14. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s RCC se zvýšeným rizikem recurence po nefrektomii, nebo po nefrektomii a resekci metastatických lézí; 15. Nádory MSI-H/dMMR. *Kolorektální karcinom (CRC), v monoterapii pro dospělé s MSI-H nebo dMMR CRC:* - v první linii metastazujícího CRC, - po předchozí kombinované léčbě založené na fluoropyrimidinu u nesekovatelného 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, - nesekovatelnými nebo metastazujícími nádory žaludku, tenkého střeva nebo žlučových cest, u kterých došlo k progresi onemocnění během nebo po alespoň jedné předchozí léčbě; 16. v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny a fluoropyrimidinu v první linii k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nesekovatelným nebo metastazujícím karcinomem jícnu nebo HER-2 negativním adenokarcinomem gastroezofageálního jícnu u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS  $\geq 10$ ; 17. v kombinaci s chemoterapií v neoadjuvantní léčbě a následně po chirurgické léčbě v monoterapii u adjuvantní léčbě u dospělých s lokálně pokročilým nebo časným stadiem triple-negativního karcinomu prsu (TNBC) s vysokým rizikem recidivy; 18. v kombinaci s chemoterapií u lokálně rekurentního nesekovatelného nebo metastazujícího TNBC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS  $\geq 10$  a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění; 19. v kombinaci s lenvatinibem u pokročilého nebo rekurentního endometriálního karcinomu u dospělých, u nichž došlo k progresi onemocnění během předchozí léčby terapií obsahující platinu v jakémkoli režimu nebo po ní a kteří nejsou kandidáty na chirurgický zákrok nebo ozařování; 20. v kombinaci s chemoterapií s nebo bez bevacizumabu u perzistentního, recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS  $\geq 1$ ; 21. v kombinaci s trastuzumabem, fluoropyrimidinem a chemoterapií obsahující platinu v první linii léčby lokálně pokročilého nesekovatelného nebo metastazujícího HER2-positivního adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageálního jícnu u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS  $\geq 1$ .

**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 nepříjemné toxicity (a až po maximální dobu trvání léčby, pokud je to pro indikaci specifikováno). Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienti s počátečními známkami 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 přípravku v kombinaci s pembrolizumabem viz SPC pro souběžné použití léčiva.

**Zvláštní upozornění:** Vyhodnocení stavu PD-L1: Při hodnocení stavu tumoru s ohledem na PD-L1 je důležité zvolit dobře validovanou a robustní metodiku. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. **Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky:** U pacientů, kterým byl podáván pembrolizumab, se vyskytly imunitně zprostředkované nežádoucí účinky, 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 toxicitě stupně 4, kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty hormonální substituací. Pembrolizumab může být znovu nasazen po 12 týdnech po poslední dávce přípravku KEYTRUDA, pokud se nežádoucí účinek zlepšil na stupeň  $\leq 1$  a dávka kortikosteroidů byla redukována na  $\leq 10$  mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. Léčba pembrolizumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce, je nutné zvážit benefit/risk. U pacientů s cHL, podstupujících alogenní transplantaci kostní dřeně, byly pozorovány případy GVHD a VOD. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Pembrolizumab se odstraňuje z oběhu katabolizací, žádné metabolické lékové interakce se nepředpokládají. Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté ( $\geq 1/10$ ):** 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, myozitida, artralgie, bolest v končetině, únava, astenie, edém, pyrexie, zvýšení ALT, AST, lipázy a kreatininu v krvi; **Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ):** pneumonie, lymfopenie, febrilní neutropenie, reakce spojená s infúzí, hypotyreóza, tyreoiditida, adrenální insuficience, hypokalémie, hypokalcemie, hyponatremie, letargie, suché oko, srdeční arytmie (včetně fibrilace síní), pneumonitida, kolitida, suchá ústa, hepatitida, těžké kožní reakce, suchá kůže, erytém, vitiligo, ekzém, akneiformní dermatitida, myozitida, artritida, nefritida, akutní poškození ledvin, onemocnění podobné chřipce, zimnice, hyperkalcemie, zvýšení ALP, bilirubinu v krvi. Údána vždy nejvyšší frekvence výskytu. Přípravek KEYTRUDA, v monoterapii nebo v kombinované terapii, je nutno trvale vysadit při nežádoucích účincích stupně 4 nebo recidivujících imunitně zprostředkovaných nežádoucích účincích stupně 3, pokud není v tabulce 1 SPC uvedeno jinak. Podrobnější informace o výskytu a úpravách dávky při léčbě v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií, axitinibem či lenvatinibem viz SPC přípravků. Při hematologické toxicitě stupně 4, pouze u pacientů s cHL, se přípravek KEYTRUDA musí vysadit do zlepšení nežádoucích účinků na stupeň 0 až 1. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Doba použitelnosti:** 2 roky. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek, jakmile se 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: [dproc\\_czechslovak@merck.com](mailto:dproc_czechslovak@merck.com). **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/002. **Datum poslední revize textu:** 23. 8. 2023. RCN 000026314-CZ. Způsob výdeje: Výzva na lékařský předpis. Způsob úhrady: Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (indikace 1,2,3,4,5,8,10,13,15-pouze MSI-H/dMMR metastazující CRC v 1. linii, 17, 18, 19, 20) viz na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).

Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku, který naleznete na adrese: Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4150 00 Praha 5 nebo na stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://ema.europa.eu/>.

**Reference:** 1. SPC LP Keytruda na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz), datum revize textu 23. 8. 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: [dproc\\_czechslovak@merck.com](mailto:dproc_czechslovak@merck.com), [www.MSD.cz](http://www.MSD.cz)  
CZ-0BR-00019 (3.0), září 2023

# Obsah | Contents

<b>Editorial</b>	<b>346</b>
<b>PŘEHLEDY   REVIEWS</b>	
<b>Use of botulinum toxin in the management of radiotherapy side effects</b> Využití botulotoxinu při léčbě nežádoucích účinků radioterapie Cihan Y. B.	<b>348</b>
<b>Transformace indolentního folikulární lymfomu v difuzní velkobuněčný B-lymfom – molekulární podstata „náborové agresivity“</b> Transformation of indolent follicular lymphoma into diffuse large B-cell lymphoma – the molecular basis of “cancer aggressiveness” Kledus F., Filip D., Mráz M.	<b>353</b>
<b>Jak neznámý je karcinom neznámého primárního zdroje metastazující do krčních uzlin?</b> How unknown is metastatic carcinoma to cervical lymph nodes from an unknown primary? Pála M.	<b>364</b>
<b>Stereotaktická radioterapie v léčbě časného stadia nemalobuněčného karcinomu plic</b> Stereotactic body radiation therapy in the treatment of early-stage non-small cell lung cancer Resová K., Paračková T., Cvek J.	<b>370</b>
<b>PŮVODNÍ PRÁCE   ORIGINAL ARTICLES</b>	
<b>Circular RNA hsa-circ-0006203 – hsa-circ-0004872 as novel detecting biomarkers in oral cancer</b> Cirkulární RNA hsa-circ-0006203 – hsa-circ-0004872 jako nové biomarkery detekce karcinomu dutiny ústní Ghaffari Monfared H., Taheri Sangsari G., Jamshidian F.	<b>378</b>
<b>Léčba dospělých pacientů s akutní lymfoblastovou leukémií v České republice v letech 2007–2020</b> Treatment of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in the Czech Republic in the period 2007–2020 Šálek C., Hrabovský Š., Folber F., Horáček J. M., Kořístek Z., Szotkowski T., Pecherková P., Froňková E., Doubek M., Česká leukemická skupina pro život (CELL)	<b>382</b>
<b>KAZUISTIKY   CASE REPORTS</b>	
<b>Alveolární sarkóm mäkkých tkanív u dieťaťa – opis prípadu</b> Alveolar soft part sarcoma in a child – a case report Bartoš V., Sejnová D., Skálová A., Béder I.	<b>396</b>
<b>Raritní případ uroteliálního karcinomu metastazujícího do stěny žlučníku s projevy akutní cholecystitidy</b> A rare case of urothelial carcinoma metastasizing to the gallbladder wall with manifestations as acute cholecystitis Berková A., Chovanec Z., Krejčová I., Katolická J., Bednařík Z., Červeňák V., Vlček P., Penka I.	<b>401</b>

<b>AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU   REPORTS FROM THE LITERATURE</b>	<b>406</b>
<b>AKTUALITY V ONKOLOGII   ONCOLOGY HIGHLIGHTS</b>	
<b>Nová možnost kombinované léčby pro pacienty s metastatickým renální karcinomem v 1. linii léčby: lenvatinib s pembrolizumabem – výsledky studie CLEAR</b> Poprach A.	<b>409</b>
<b>PERSONALIA   PERSONAL NEWS</b>	
<b>Jubilant doc. MUDr. Bohuslav Konopásek, CSc.</b> Abrahámová J.	<b>414</b>
<b>Životní jubileum první dámy české onkologie</b> Büchler T., Linke Z.	<b>416</b>
<b>Spomienka na akademika MUDr. Viliama Ujházyho, DrSc. (1926–2023)</b> Ondruš D.	<b>418</b>



**Lonsurf**<sup>®</sup>  
trifluridin/tipiracil

Moving forward

## Otevírá nové obzory ve 3. linii mCRC

**CELKOVÉ PŘEŽITÍ  
VÍCE NEŽ 10 MĚSÍCŮ<sup>1</sup>**

Kombinace Lonsurf<sup>®</sup> s bevacizumabem dosahuje dosud nepřekonaných výsledků ve 3. linii léčby mCRC, mediánu OS 10,8 měsíce, kdy téměř polovina pacientů přežívá více než 12 měsíců.<sup>1</sup>

### Zkrácená informace o přípravku Lonsurf<sup>®</sup>

**SLOŽENÍ\***: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 15 mg a tipiracilum 6,14 mg (jako tipiracil hydrochloridum). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 20 mg a tipiracilum 8,19 mg (jako tipiracil hydrochloridum). **INDIKACE\***: V kombinaci s bevacizumabem k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (CRC), kteří podstoupili dva předchozí režimy protinádorové léčby zahrnující chemoterapie založené na fluorpyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látky a/nebo anti-EGFR látky\*\*. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro dostupné terapie zahrnující chemoterapie založené na fluorpyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroesofageální junctce, kteří byli dříve léčeni alespoň dvěma režimy systémové terapie pro pokročilé stadium onemocnění. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ\***: Dávkování: Doporučená úvodní dávka je 35 mg/m<sup>2</sup>/dávku, podávaných perorálně dvakrát denně 1. až 5. den a 8. až 12. den každého 28denního cyklu do 1 hodiny po ranním a večerním jídle. Dávka přípravku se počítá podle plochy povrchu těla a nesmí překročit 80 mg v 1 dávce. Úpravy dávky jsou možné podle individuální bezpečnosti a snášenlivosti: je povoleno snížení dávky na minimální hodnotu dávky 20 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně, zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje úvodní dávku 20 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je povoleno jedno snížení dávky na minimální dávku 15 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně. Zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. **KONTRAINDIKACE\***: Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ\***: Útlum kostní dřeně: Před zahájením terapie, a dále v intervalech potřebných k monitorování toxicity je nutno provádět vyšetření kompletního krevního obrazu, minimálně však před každým léčebným cyklem. Léčba nesmí být zahájena, je-li absolutní počet neutrofilů < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l, počet trombocytů < 75 x 10<sup>9</sup>/l, nebo pokud má pacient nevyřešenou klinicky významnou hematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby. Stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření. **Gastrointestinální toxicita**: antiemetika, léky proti průjmům a další opatření mají být nasazena, je-li to klinicky indikováno, úpravy dávkování (odložení a/nebo snížení) se mají aplikovat tak, jak je třeba. **Porucha funkce ledvin**: Přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin (s clearance kreatininu [CrCl] < 15 ml/min nebo vyžadujících dialýzu). Pacienti s poruchou funkce ledvin mají být pečlivě monitorováni v průběhu léčby přípravkem Lonsurf; pacienti se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin mají být častěji monitorováni kvůli hematologické toxicitě. **Porucha funkce jater**: přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s vychozí středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. **Proteinurie**: doporučuje se sledovat proteinurii za pomoci diagnostického proužku pro analýzu moči před zahájením a během léčby. **Pomocné látky**: laktosa. **INTERAKCE\***: Opatrnosti je zapotřebí při používání léčivých přípravků, které jsou substráty pro nukleosidové transportéry CNT1, ENT1 a ENT2, inhibitory OCT2 a MATE1, a substráty lidské thymidin-kinázy (zidovudin). **FERTILITA\***: Pacientům, kteří si přejí počít dítě, se doporučuje, aby před zahájením léčby přípravkem Lonsurf vyhledali poradenský ohledně kryokonzervace vajíček nebo spermií\*\*. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ\***: Nedoporučuje se. **ANTIKONCEPCE\***: Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE\***: může být pozorována únava, závratě nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY\***: Velmi časté: Neutropenie, leukopenie, anemie,

trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava, stomatitida. Časté: Infekce dolních cest dýchacích, infekce, febrilní neutropenie, lymfopenie, hypalbuminemie, dysgeuzie, závratě, bolest hlavy, hypertenze, dušnost, bolest břicha, zácpa, ulcerace v ústech, orální poruchy, hyperbilirubinémie, vyrážka, artralgie, myalgie, alopecie, pruritus, suchá kůže, proteinurie, pyrexie, edém, zánět sliznic, malátnost, zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti. Méně časté: Infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, gingivitida, herpes zoster, kandidózní infekce, bakteriální infekce, neutropenická seps, infekce horních cest dýchacích, konjunktivitida, nádorová bolest, pancytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, monocytóza, dehydratace, hyperglykemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatemie, hyponatremie, hypokalciemie, dna, úzkost, insomnie, periferní neuropatie, neurotoxická, parastezie, letargie, vertigo, angina pectoris, arytmie, palpatace, hypotenze, zrudnutí, plícní embolie, dysfonie, reflexní gastritida, biliární dilatace, kašel, gastrointestinální krvácení, ileus, kolitida, gastritida, porucha vyprazdňování žaludku, abdominální distenze, anální zánět, dyspepsie, gastroesofageální refluxní nemoc, glositida, onemocnění zubu, říhání, flatulence, hepatotoxicita, syndrom palmárně-plantární erytrodysestie, kopřivka, akné, hyperhidróza, porucha nehtů, bolest kostí, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, renální selhání, porucha mikce, hematurie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změny tělesné teploty, nepřijemné pocity v končetinách, zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšení INR, zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, vzestup C-reaktivního proteinu, pokles hematokritu. **Vzácně\*\***: Infekční enteritida, tinea pedis, septický šok, granulocytopenie, dna, hypernatremie, pocit pálení, dysestazie, hyperestezie, hypostezie, synkopa, katarakta, suché oči, rozostřené vidění, diplopie, snížení zrakové ostrosti, ušní diskomfort, embolie, orofaryngeální bolest, pleurální výpotek, ascites, akutní pankreatitida, subileus, zácpa z úst, bukalní polyp, hemoragická enterokolitida, krvácení z dásní, ezofagitida, periodontální nemoc, proktalgie, refluxní gastritida, biliární dilatace, puchýř, erytém, hypersenzitivní reakce na světlo, olupování kůže, otok kloubů, neinfekční cystitida, leukocyturie, xeróza, prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, prodloužení QT intervalu na EKG, pokles celkové hladiny proteinů. **Post-marketingové zkušenosti**: hlášené případy intersticiálního plícního onemocnění. **PŘEDÁVKOVÁNÍ\* VLASTNOSTI\***: Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidů založený na thymidinu a tipiracil-hydrochlorid je inhibitor thymidin-fosforylázy (TPázy). Po zachycení nádorovými buňkami je trifluridin fosforylován thymidin-kinázou, dále metabolizován v buňkách na substrát kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a přímo inkorporován do DNA, čímž narušuje funkci DNA a brání proliferaci buněk. Po perorálním podání je však trifluridin rychle rozkládán TPázou a ihned metabolizován efektem prvního průchodu, proto je do složení přidán inhibitor TPázy, tipiracil-hydrochlorid. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ\***: Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALENÍ\***: Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 07/2023. Registrační číslo: EU/1/16/1096/001-006. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, France, www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v monoterapii v indikaci kolorektální karcinom, není hrazen v kombinaci s bevacizumabem v indikaci kolorektální karcinom a není hrazen v indikaci karcinom žaludku, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-z-drav-pojisteni>. Přípravek 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, www.servier.cz  
\* pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku  
\*\* všimněte si prosím změn v informacích o léčivém přípravku Lonsurf

**SERVIER**  
moved by you

# Editorial

Dovolte mi, abych v úvodníku věnovanému vizím a představám nového předsedy a výboru České onkologické společnosti (ČOS) ČLS JEP nejprve poděkoval za vaši důvěru. Jsem si vědom odpovědnosti, kterou má ČOS jakožto subjekt koordinující onkologickou péči v ČR. Třebaže tato statistická data nejsou optimistická, faktem je, že onkologická péče a její problematika se v určité míře dotýká každého třetího občana ČR.

**Naši společnou obecnou prioritou** zůstává boj se zhoubnými nádory, jejich časná detekce, kvalifikovaná a dostupná léčba v současně době moderní medicíny. Musíme cílit na racionální organizaci, koordinaci onkologické péče, vzdělávání odborné i laické veřejnosti a aktivní účast ve výzkumu.

ČOS má poněkud výjimečné duální poslání. **Jednak má zastupovat klinické onkology** – segment systémové medikamentózní léčby nádorů (angl. medical oncology), základní specializační atestační obor v celé jeho komplexitě. **Současně se od ní ovšem očekává také role integrujícího a koordinujícího subjektu**, a to v oblastech onkologické péče v celé multioborové šíři, vč. dalších samostatných specializačních oborů, které se onkologickou problematikou významně zabývají a mají také své vlastní postavení v odborné společnosti ČLS JEP.

**V současné době je třeba na klinickou onkologii nahlížet jako na celistvý systém zahrnující diagnostiku, operativu, ozařování a protinádorové léky.** Onkologie vyžaduje multioborovou spolupráci a je třeba začleňovat všechny klinické i neklinické obory. Významné postavení mají i praktičtí lékaři. Dovoluji si tvrdit, že **současná onkologická péče opravdu vyžaduje kooperaci všech medicínských oborů.** Máme zde proto velký prostor pro mezioborovou komunikaci, interakci a diplomacii s vidinou dosažení jednotného cíle, tedy efektivní péče o onkologicky nemocné.

**ČOS má sloužit jako platforma, na jejímž poli bude docházet k integraci, součinnosti a nalézání společ-**

**ných konsenzů mezi jednotlivými aktéry.** Máme před sebou dosti nesnadný, ale velmi potřebný úkol, díky jehož naplnění může dojít k posunu onkologické péče v ČR.

**Budme těmi, kteří umožňují přístup k novinkám, k lékům, které urychlují i kultivují léčbu o pacienty.** Samozřejmostí pro ČOS je péče o řád a pokrok ve své přímé gesci medikamentózní léčby nádorů, vč. paliativní péče. A to především v kontextu přibývání protinádorových léků všech kategorií. Tato situace klade nové nároky jak na kvalifikaci a technologie, tak i na indikační a finanční zajištění. Naši pacienti, pojištěnci zdravotních pojišťoven, mají stále velkou výhodu v dostupnosti nových a nejnovějších protinádorových léků bez nutnosti řešení jejich úhrad. Tyto úkony spadají na bedra lékařů, kteří se za ně denně mnohdy doslova perou. Je to zajisté i věc lékařské etiky, neboť nemocný má sám dost starostí se svojí onkologickou nemocí a často nemá ani kapacitu k čerpání informací a znalostí, jak v této problematice postupovat. Ačkoli je tento přístup onkologů vnímán v ČR jako samozřejmý, ne všude ve světě tomu tak je. Držme se ho však, stejně jako příležitostí zlepšovat a inovovat také cestu řádně organizovaných klinických studií nových léků a léčebných postupů, a to nejen v komplexních onkologických centrech.

**Zapojme více pracoviště regionální onkologické skupiny (ROS).** Aktuálním bodem je vyjasnění nových kompetencí Regionálních onkologických pracovišť. Úkolem již prvního národního onkologického programu Komplexních onkologických center z roku 2005 byl stanoven úkol pracovat na síti onkologických služeb v regionu. V současné době se připravuje proces pro delegování a úhradu centrové léčby do ROS. V budoucnu můžeme očekávat, že indikace léčiv se budou pro delegování do ROS rozšiřovat. Nejde o žádný rozpor mezi centralizací a decentralizací, ale spíše o racionální využití všech připravených a motivovaných onkologických kapa-

cit v regionech za předem definovaných podmínek. Jde o vývoj medicíny a onkologie, nikoli o další indukovanou péči.

**Dispenzarizace onkologických pacientů** počítá s praktickými lékaři. Určité rezervy vidím v relokaci dispenzarizace onkologických pacientů. Narůstající prevalence je na jedné straně důsledkem úspěšnosti onkologické léčby, na druhé straně i velkým zátěžovým rizikem pro systém. Stále větší počet pacientů ukončí onkologickou léčbu vyléčením. ČOS definovala doporučený postup pro následnou dispenzarizaci pacientů. Většina těchto dispenzárních programů je stanovena na 5 let od ukončení onkologické léčby. Pokud v uvedeném období nedošlo k recidivě či relapsu onemocnění, měla by pokračovat dispenzarizace standardním způsobem v rámci běžných onkopreventivních režimů cestou praktických lékařů vč. návratu do screeningových programů. Trvale budeme pracovat na budování a přizpůsobování sítě onkologické péče aktuálním potřebám a podmínkám. Nezbytné je i vnímání nerovnováhy napříč republikou. Budeme na ně poukazovat a pomáhat regionům zodpovědným za řešení.

**Komplexní onkologická centra jsou páteří oporou pro regiony.** Silnou devízou naší onkologie je její již skoro dvě desetiletí fungující páteří síť 15 komplexních onkologických center pro solidní nádory dospělých (KOC), 7 center hematoonkologických (HOC) a 2 pediatricko-onkologických, která víceméně rovnoměrně vykrývají potřeby po celém území republiky. Jak zdokonalí KOC a obohatí síť v okruhu svojí působnosti, tedy vč. využití role ROS, zůstává spíše na nich a na lokální či regionálních dohodách. Plátcí by kolektivní odborná stanoviska KOC a ČOS měli v zájmu svých pojištěnců respektovat.

**Multioborová spolupráce a nastavení financování.** Nelehký úkol nás čeká i v posunu péče po organizační stránce. Zatímco struktura radiační onkologie je jasně definovaná rozmístěním ozařovacích technologií, problémy tak mohou být brzy spíše s financováním nutné pří-

strojové obměny, u operačních oborů je situace komplikovanější. Aktuálně procházejí teprve procesem definování struktury autorizovaných pracovišť s potřebnými racionálními počty výkonů. Naším cílem by mělo být koncentrovat složité onkologické operace do pracovišť, kde jsou rutinně vykonávány, což přináší snížení komplikací jednotlivých operačních výkonů a zlepšuje dlouhodobé výsledky onkologických pacientů. Operace nádorů jsou zatím plátcí hrazeny všude, ať již jde o tisíce, stovky, desítky nebo jednotky případů ročně. Rozumná míra koncentrace je nutná. Pro kladný výsledek bude rozhodující jak naplnění odborného konsenzu, tak i důslednost plátců. Souvisí s tím nejen otázka efektivity, ale zejména kvality a provázanosti onkologické péče.

**Individualizace a personalizace léčby je cesta k budoucnosti onkologie.** V medikamentózní onkologii nás čeká velký úkol individualizace či personalizace léčby a zvládnutí rozšiřování indikací k cílené (biologické) léčbě

a imunoterapii. Známe už první výsledky práce indikačních týmů molekulární predikce (molekulární tumor boardy – MTB) v několika centrech v rámci projektu GENESIS. Budeme z nich čerpat i pro spolupráci s plátcí a velmi podporovat vývoj v této oblasti. Cílené léčebné postupy jsou vesměs účinnější a efektivnější než ty neselektivní a historické.

**Onkologii v ČR nelze vést kupředu bez adekvátního vzdělávání.** Vše výše uvedené, kromě dílčí a tradiční medicínské problematiky, musí být také součástí vzdělávání pregraduálního, ale zejména postgraduálního. Stejně tak informování veřejnosti, k čemuž se ČOS velmi hlásí, obdobně jako k trvalému dohledu a péči o preventivní programy. Budeme diskutovat nejen další kroky ve screeningových programech a jejich rozšiřování, ale také v pojetí komplexních onkologických prohlídek, péče onkogenetické, nutriční, odvykacích poraden a dalších.

Naší povinností je dbát na výstupy pokračující transformace sběru a analýzy

onkologických dat v systémech Národního onkologického registru i Národního registru hrazených zdravotních služeb a trvat na dostupnosti dat ÚZIS, stejně jako pečujeme o dostupnost samotné onkologické péče. ÚZIS je ostatně po léta hlavní oporou v argumentaci a směřování ČOS, čehož si velmi vážíme, a to nejen v souladu s konceptem „evidence based medicine“ (EBM) a „real world evidence“ (RWE).

Neopomenutelným úkolem ČOS je diskuse mezi poskytovateli, plátcí a odbornou veřejností. Tuto činnost naplňuje Fórum onkologů, na jehož poli dochází k upřesňování a ujasňování problémů i stanovování vývoje onkologie v ČR. Jsme rádi, že aktuálně podnětům z ČOS kvalifikovaně naslouchá i ministr zdravotnictví. Všem, kteří tyto náměty čtete a aktivně promýšlíte, děkuji za podporu i další podněty a těším se na spolupráci.

*doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D.  
předseda ČOS ČLS JEP*

# Use of botulinum toxin in the management of radiotherapy side effects

## Využití botulotoxinu při léčbě nežádoucích účinků radioterapie

Cihan Y. B.

Department of Radiation Oncology, Kayseri City Hospital, Turkey

### Summary

**Background:** Many experimental and clinical studies are conducted to investigate the effects of various applications of botulinum toxin (BTx) in the treatment of radiation related side effects. There are no studies that show clear results about the positive and negative effects of its active clinical use in the long run, and discussions are ongoing. In addition, there is a need for various researches about how BTx can be used and how long it can be used, and the side effects it may cause. BTx-A, which is one of the options in the treatment of side effects that will occur due to radiotherapy, is an effective and safe option. Applying BTx injection to the right place with specific injection methods increases the effectiveness and safety of the treatment. **Purpose:** It has been investigated whether BTx will be a potential tool to perfect the esthetic and functional results in reducing the chronic side effects associated with radiotherapy.

### Key words

radiotherapy – botulinum toxin – side effects – treatment

### Souhrn

**Východiska:** Mnohé experimentální a klinické studie jsou prováděny s cílem prozkoumat účinky různých aplikací botulotoxinu (BTx) při léčbě nežádoucích účinků radioterapie. Neexistují žádné studie, které by ukazovaly jasné výsledky ohledně jeho pozitivních a negativních účinků při aktivním klinickém využití v dlouhodobém měřítku a na toto téma probíhají diskuze. Navíc je třeba prozkoumat, jakým způsobem a jak dlouho lze BTx používat a jaké může vyvolat nežádoucí účinky. Účinnou a bezpečnou možností při léčbě nežádoucích účinků vyvolaných radioterapií je BTx-A. Aplikace injekce BTx do správného místa určitým způsobem vpichu zvyšuje účinnost a bezpečnost léčby. **Cíl:** Bylo zkoumáno, zda BTx bude potenciálním nástrojem pro dosažení dokonalých estetických a funkčních výsledků při snižování chronických nežádoucích účinků vyvolaných radioterapií.

### Klíčová slova

radioterapie – botulotoxin – nežádoucí účinky – léčba

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

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

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

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



**Yasemin Benderli Cihan, MD**  
Department of Radiation Oncology  
Kayseri City Hospital,  
Şeker District, Muhsinyazicioğlu  
Boulevard, No:77, 38080  
Kocasinan/Kayseri, Turkey  
e-mail: cihany@erciyes.edu.tr

Submitted/Obdrženo: 30. 12. 2021

Accepted/Přijato: 30. 8. 2022

doi: 10.48095/ccko2023348



## Introduction

Side effects due to radiotherapy (RT) create difficulties in the quality of life by revealing difficulties in patients' daily activities. With the development of diagnosis and treatment methods, great progress has been made in the solution of these problems. In its treatment, conservative and surgical treatment methods are applied. The applied surgery and the effectiveness of the treatment are evaluated with functional status, patient satisfaction, subjective pain notification, and imaging methods such as MRI and CT. Conservative treatments are mostly symptomatic and cannot cure. Therefore, the search for new curative treatment strategy continues. For this purpose, many experimental and clinical studies are conducted to investigate the effects of various applications in the treatment of radiation related side effects [1–5]. In recent years, botulinum toxin (BTx) A, which has been widely used in many areas, has become a subject of research in the treatment of toxicity. In many studies and case reports conducted until now, BTx has been reported to be superior to other pharmacological drugs in terms of both efficacy and few side effects [3–8].

The toxin discovered as a result of paralysis after food poisoning at the end of the 19<sup>th</sup> century has been used in many fields of medicine today. BTx is a protein produced by *Clostridium botulinum*, a gram-positive, anaerobic bacteria. Eight serotypes, namely A, B, C1, C2, D, E, F and G, were identified immunologically. The toxin is mainly in the neuromuscular junction; it prevents the release of acetylcholine in the presynaptic ends of cholinergic, sympathetic and parasympathetic neurons. As a result, BTx acts by inhibiting signal transmission in the peripheral motor, sympathetic and parasympathetic nervous systems [9,10].

In this article, it has been investigated whether BTx will be a potential tool to perfect the esthetic and functional results in reducing the chronic side effects associated with radiotherapy.

## BTx's history

In 1817, Dr. Justinus Kerner is the first to clinically identify BTx poisoning [11].

Then Prof. van Ermengen reported that BTx caused paralysis in the muscles and caused death by anaerobic spore bacillus botulinus, which is the source of this toxin, and has changed to *Clostridium botulinum* in the course of time [12]. The first antiserum for botulism was developed by W. Kemper in 1897. In 1949, Burgen defined the mechanism of action of BTx. It was tested in animals by Scott in 1973. Five years later, the first pilot study was carried out [10]. In 1989, Food and Drug Administration approved for the treatment of strabismus, hemifacial spasm and blepharospasm [14]. In 1990, Jean Carruthers and Alastair Carruthers were first used to remove facial wrinkles. In 2007, Van Beek found that the patient with the Reynaud phenomenon had a marked decrease in pain after BTx injection, improvement in fingertip ulcers and a decrease in attack frequency [15]. In 2009, Neumeister reported that BTx therapy on ischemic fingers reduced pain and corrected vascularity. In the last 20 years, it has started to be preferred in many areas of medicine [10,14,15].

## BTx's mechanism of action

It is a polypeptide molecule consisting of a light and heavy chain with a molecular weight of 150 kD. The light chain contains zinc-dependent metalloproteinase enzyme activity linked by heat-sensitive disulfide bridges. With this protease, the toxin is converted into its active form. The toxin motor is taken to the nerve through endocytosis to the nerve, and it connects to the membrane complex of SNARE (Soluble N-ethylmaleimide sensitive fusion protein Attachment REceptor), which is involved in the calcium-dependent exocytosis of acetylcholine in the light chain cholinergic nerve terminal, and the action potential in the motor endplate cannot be formed as a result of cholinergic transmission. BTx has 8 serotypes, A, B, C1, C2, D, E, F and G, each showing its effect on a different SNARE protein. Although each has a different antigenic profile and biochemical effects, the pharmacological effects are all the same. BTX-A is known as the strongest subtype [16].

BTx shows its effect through 3 mechanisms: 1) eliminating the reactionary

forces on the healing wound by inhibiting muscle contraction in the surrounding tissues [17]; 2) inhibition of fibroblast apoptosis and inhibition of proliferation, balancing cell dynamics and reducing collagen production [18]; 3) reducing fibroblast and myofibroblast efficacy with transforming growth factor (TGF) beta-1 and connective tissue growth factor inhibition [19].

BTx-A inhibits the release of acetylcholine in motor end plates in muscle tissue, causing paralysis in muscle tissue. Thus, external forces that will deform muscle repair are inhibited. In addition to the facial rejuvenation effect with paralysis in BTx mimic muscles, it also has different effects such as reducing scar tissue and facilitating tissue expansion [15,19]. In addition to performing vasodilation as a result of BTx-A suppressing sympathetic neurons in the skin flaps, there are studies in the literature that increase the blood flow and viability of the flap by triggering angiogenesis by increasing the release of mediators such as vascular endothelial growth factor and CD31 [20]. In addition, anti-inflammatory properties of BTx have been reported in the literature [21]. Moreover, animal experiments have been shown to reduce hypertrophic scar formation by inhibiting TGF beta-1 release in the region where BTx-A is applied [18].

It is injected into carefully selected muscles or glands in clinical use. Its effect is most seen in the injected area. The diffusion capacity of BTx depends on the subtype of the toxin, the characteristics of the area where it is applied and the dose administered. After BTx application, the activity of botox in the cell starts and it takes 3–5 days to see its clinical effects. Its maximum effect peaked in about 7–14 days. The chemodeneration state begins to return approx. 4–8 weeks when the axons sprout and provide reinnervation. The time it took for reinnervation to occur and to re-release acetylcholine was reported to be 91 days in studies [10,17].

## Treatment indications and new applications of BTx

BTx, which has a very important place in medicine, was discovered in the 18<sup>th</sup> and

19<sup>th</sup> centuries. The toxin's mechanism of action was understood only in the 20<sup>th</sup> century. Following successful applications in the treatment of strabismus, it has been used in the treatment of many neurological and ophthalmic diseases, cosmetics, general surgery, maxillofacial surgery, orthopedics and thoracic surgery, dermatology, otolaryngology, pain clinics, pediatrics, rehabilitation units and urology. O'Reilly et al. reported that after the use of BTx-A in the treatment of axillary hydradenitis, regional lesions disappeared and they did not see recurrence within 10 months [22]. Chenwang et al. investigated the BTx A application in muscle-skin flap expansion and found that it reduced resistance in the flap, increased the enlarged area, and reduced flap contraction [23]. Clemens et al. investigated the effect of BTx-A on rat femoral vessel diameters and the success of anastomoses. For this purpose, it was shown that vasospasm and thrombosis were reduced, dilatation of the veins and arteries, and anastomosis was performed in a shorter period of time in rats that received 10 units of BTx-A perivascular 5 days before surgery [24]. In another study, BTx-A was applied to prevent pectoral muscle spasm following subpectoral implant placement. It was stated that this method can be preferred to neurectomy because the patients experience a painless postoperative period, better cosmetic results and cause a reversible denervation [25]. BTx-A flexor tendon repair was applied to the muscle origins of patients who underwent repair and it was reported that tendon rupture rates decreased [26]. In order to prevent enlargement of scars on the face, BTx-A injection to wounded lips has been reported to be beneficial in wound healing [27] and in preventing a hypertrophic scar formation [28].

In many studies, he argued that the use of BTx-A is practical and can be used in the clinic. Various hyperkinetic-dystonic disorders, achalasia, spasmodic dysphonia, anal fissure, parkinson tremor, oddi sphincter spasm, synkinesia, hyperhidrosis, migraine-type headache, tetanus, spasticity, nystagmus, stuttering, spastic bladder, facial wrin-

kles, perioperative and post-operative pain control, hypersalivation and paralysis of the geniohyoid muscle are used in the treatment of diseases [6–28].

### Side effects and drug interaction related to BTx

After percutaneous injection, local pain, edema, ecchymosis, bleeding and infection may occur in that area. A general malaise, fatigue, headache, and flu-like syndrome have also been reported. Dry mouth sensation, dry skin, flaking, temporary hyperesthesia can be seen. Some advantages of botox injection; ease of application, no sensory impairment, low systemic side effects, and reversible effects in 2–3 months. Being expensive and the possibility of developing antibodies against toxins are some disadvantages. Biological tolerance may develop in repeated injections. Therefore, it requires applications that are repeated at regular intervals. In human and animal studies, immunological and carcinogenic side effects were not detected. Drugs such as aminoglycosides (gentamicin), cyclosporin, D-penicillamine, curarine nondepolarizing blockers, succinylcholine, aminocinolones, quinine, magnesium sulfate and linkosamide increase the effects of BTx-A. Aminoquinolones such as chloroquine and hydrochloroquine interact with BTx-A in the cell and inhibit the effect of toxin [9–17].

### Use of BTx in radiotherapy

When the literature is examined, it is seen that BTx is applied in the treatment of toxicity due to RT. Generally, clinical studies involving the effect of BTx on head and neck tumors have been conducted. In a clinical study conducted by Mailly et al. on 16 patients, they looked at the effectiveness of BTx-A, where they applied a single dose in head and neck pain caused by radiation. When the pain score was evaluated before and after the treatment, they stated that 11 patients completely passed the pain and this difference was significant. As a result, BTx-A has been reported to be an effective treatment for head and neck pain caused by radiation [2]. In another clinical study, it was reported that pain was relieved

after BTx injection into the sternocleidomastoid muscles in the painful spasm of the neck muscles in patients undergoing primary and adjuvant radiotherapy due to a head and neck tumor [3]. In another similar clinical study, it has been reported that BTx can be recommended in nasopharyngeal cancer to correct diplopia due to radiotherapy and/or chemotherapy [7]. Melville et al. reported that sialocele and fistula healed in 3 patients who applied BTx-A after buccal squamous cell carcinoma after tumor excision, neck dissection and flap reconstruction [29]. Lidocaine and BTx injections applied percutaneously in patients after total laryngectomy and trachea esophageal puncture have been reported to be successful in aponic treatment with minimum complications [30]. The effectiveness of upper esophageal sphincter dilatation, cricopharyngeus myotomy and intramuscular BTx (botox) injection in patients with head and neck cancer was evaluated in a review. The success rate of dilation was found to be 42–100%, myotomy 27–90% and 65% in the botox group. They concluded that, due to lack of consistency between studies, excessive standardization is needed to guide clinical practice [4]. In a study by Salazar et al. in patients with nasopharyngeal cancer who developed oromandibular dystonia after radiotherapy, BTx-A (total dose 100 IU) was applied to both masseter muscles in patients who developed oromandibular dystonia. On the 4<sup>th</sup> day, they stated that their complaints completely subsided and that BTx was effective for 3 months [31]. They stated that in patients with head and neck cancer who developed neck contracture after radiotherapy, the effect was observed 6 days after the BTx injection applied to the sternocleidomastoid or pectoralis major flap, and this effect lasted for 19 days. As a result, it has been emphasized that studies are needed to determine the injection sites and dose [32].

There are studies in the literature about the toxicity reduction feature of BTx applied before radiotherapy. In the prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind phase I clinical trial, BTx or sodium chloride injection was

applied to the submandibular glands before treatment in patients with radiotherapy. There was no difference between the groups in the analysis of salivary gland function and scintigraphic data. It has been reported that BTx can be used safely with chemoradiotherapy, but studies investigating the efficacy and timing of the BTx injection to assess its effectiveness [8]. Wong and colleagues looked at the efficacy and safety of BTx injection in the treatment of strabismus due to nasopharyngeal cancer. They had BTx injection before chemoradiotherapy. Patients who continued with diplopia also received additional BTx injection during treatment. They stated that BTx injection significantly reduced strabismus [6]. In a recent study, BTx was shown to increase the effect of radiotherapy and chemotherapy by opening the vessels in the tumor microenvironment instead of a direct cytotoxic effect on tumor cells [1].

There are limited number of studies on the role of BTx in treatment with radiotherapy-related toxicity in other cancers of the region, except for the head and neck tumors. In a review that evaluates the treatment efficacy of BTx injection in hemorrhagic cystitis after radiotherapy in gynecological tumors, it is stated that BTx causes local muscle paralysis and increases bladder capacity by preventing the release of neurotransmitter acetylcholine in neuromuscular junctions. It has also been reported to act by acting as an anti-inflammatory drug by suppressing EP4 receptors and cyclooxygenase-2. As a result, it was emphasized that hemorrhage may be a promising treatment for BTx in cystitis [5]. In the phase I/II study conducted by Vuong et al., BTx-A was applied at a dose level of 100 units to reduce acute proctitis in patients who received neoadjuvant brachytherapy due to rectal cancer. They stated that BTx reduces symptoms of rectal burning/tenesmus and pain [33]. In another clinical study, it has been reported that onabotulinum toxin A (20–100 units) applied to focal pain regions significantly reduces pain and improves quality of life in cancer pain resistant to treatment after radiotherapy and/or surgery [34].

## Conclusion

BTx-A, which is one of the options in the treatment of side effects that will occur or occur due to RT, is an effective and safe option. Applying BTx injection to the right place with specific injection methods increases the effectiveness and safety of the treatment. However, there are no studies that show clear results about the positive and negative effects of active clinical use in the long run, and discussions are ongoing. In addition, there is a need for various researches about how long BTx can be used and how long it can be used, and the side effects it may cause.

## References

1. Ansiaux R, Baudet C, Cron GO et al. Botulinum toxin potentiates cancer radiotherapy and chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2006; 12(4): 1276–1283. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1222.
2. Mailly M, Benzakin S, Chauvin A et al. Radiation-induced head and neck pain: management with botulinum toxin A injections. *Cancer Radiother* 2019; 23(4): 312–315. doi: 10.1016/j.canrad.2019.02.001.
3. Van Daele DJ, Finnegan EM, Rodnitzky RL et al. Head and neck muscle spasm after radiotherapy: management with botulinum toxin A injection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128(8): 956–959. doi: 10.1001/archotol.128.8.956.
4. Abu-Ghanem S, Sung CK, Junlapan A et al. Endoscopic management of postradiation dysphagia in head and neck cancer patients: a systematic review. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2019; 128(8): 767–773. doi: 10.1177/0003489419837565.
5. Zwaans BMM, Lamb LE, Bartolone S et al. Cancer survivorship issues with radiation and hemorrhagic cystitis in gynecological malignancies. *Int Urol Nephrol* 2018; 50(10): 1745–1751. doi: 10.1007/s11255-018-1970-2.
6. Wong ES, Lam CPS, Lau FHS et al. Botulinum toxin as an initial therapy for management of sixth nerve palsies caused by nasopharyngeal carcinomas. *Eye (Lond)* 2018; 32(4): 768–774. doi: 10.1038/eye.2017.276.
7. Ilhan O, Sener EC, Ozyar E. Outcome of abducens nerve paralysis in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Ophthalmol* 2002; 12(1): 55–59. doi: 10.1177/112067210201200111.
8. Teymoortash A, Pfestroff A, Wittig A et al. Safety and efficacy of botulinum toxin to preserve gland function after radiotherapy in patients with head and neck cancer: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded phase I clinical trial. *PLoS One* 2016; 11(3): e0151316. doi: 10.1371/journal.pone.0151316.
9. Dressler D, Saberi FA. Botulinum toxin: mechanisms of action. *Eur Neurol* 2005; 53(1): 3–9. doi: 10.1159/000083259.
10. Jankovic J. Botulinum toxin in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(7): 951–957. doi: 10.1136/jnnp.2003.034702.
11. Shelosky L. History of the clinical use of Botulinum toxin type A. In: Sommer B, Sattler G (eds). *Botulinum toxin in aesthetic medicine*. Berlin-Vienna: Blackwell Science 2001: 1–7.
12. Goschel H, Wohlfarth K, Frevert J et al. Botulinum A toxin therapy: neutralizing and nonneutralizing antibodies: therapeutic consequences. *Exp Neurology* 1997; 147(1): 96–102. doi: 10.1006/exnr.1997.6580.
13. Jankovic J, Schwartz K. Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. *Neurology* 1995; 45(9): 1743–1746. doi: 10.1212/wnl.45.9.1743.
14. Moore P, Naumann M. *Handbook of botulinum toxin treatment*. Wiley-Blackwell 2003.
15. Gartlan MG, Hoffman HT. Crystalline preparation of botulinum toxin type A (Botox): degradation in potency with storage. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 108(2): 135–140. doi: 10.1177/019459989310800205.
16. Pellizzari RO, Rossetto G, Schiavo G et al. Tetanus and botulinum neurotoxins: mechanism of action and therapeutic uses. *Philos Trans Royal Soc Lond B Biol Sci* 1999; 354(1381): 259–268. doi: 10.1098/rstb.1999.0377.
17. Wheeler A, Smith HS. Botulinum toxins: mechanisms of action, antinociception and clinical applications. *Toxicology* 2013; 306: 124–146. doi: 10.1016/j.tox.2013.02.006.
18. Murphy MK, Huey DJ, Hu JC et al. TGF Beta-1, GDF-5 and BMP-2 stimulation induces chondrogenesis in expanded human articular chondrocytes and marrow derived stromal cells. *Stem Cells* 2015; 33(3): 762–773. doi: 10.1002/stem.1890.
19. Xiao Z, Zhang M, Liu Y et al. Botulinum toxin type A inhibits connective tissue growth factor expression in fibroblasts derived from hypertrophic scar. *Aesthetic Plast Surg* 2011; 35(5): 802–807. doi: 10.1007/s00266-011-9690-3.
20. Kim TK, Oh E, Chung JY et al. The effects of botulinum toxin A on the survival of a random cutaneous flap. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009; 62(7): 906–913. doi: 10.1016/j.bjps.2007.12.034.
21. Yoo KY, Lee HS, Cho YK et al. Anti-inflammatory effects of botulinum toxin type A in a complete Freund's adjuvant-induced arthritic knee joint of hind leg on rat model. *Neurotox Res* 2004; 26(1): 32–39. doi: 10.1007/s12640-013-9447-7.
22. O'Reilly DJ, Pleat JM, Richards AM. Treatment of hidradenitis suppurativa with botulinum toxin A. *Plast Reconstr Surg* 2005; 116(5): 1575–1576. doi: 10.1097/01.prs.0000184354.32111.dc.
23. Ghenwang D, Shiwei B, Dashan Y et al. Application of botulinum toxin A in myocutaneous flap expansion. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009; 124(5): 1450–1457. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181b989be.
24. Clemens MW, Higgins JW, Wilgis EFS. Prevention of anastomotic thrombosis by botulinum toxin A in an animal model. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009; 123(1): 64–70. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181904c31.
25. Senior MA, Fourie LR. Botox and the management of pectoral spasm after subpectoral implant insertion. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106(1): 224–225. doi: 10.1097/0006534-200007000-00053.
26. De Aguiar G, Chait LA, Schultz D et al. Chemo-protection of flexor tendon repairs using botulinum toxin. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124(1): 201–209. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181ab118c.
27. Wilson AM. Use of botulinum toxin type A to prevent widening of facial scars. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117(6): 1758–1766. doi: 10.1097/01.prs.0000209944.45949.d1.
28. Zhibo X, Miaobo Z. Botulinum toxin type A affects cell cycle distribution of fibroblasts derived from hypertrophic scar. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008; 61(9): 1128–1129. doi: 10.1016/j.bjps.2008.05.003.
29. Melville JC, Stackowicz DJ, Jundt JS et al. Use of botox (OnabotulinumtoxinA) for the treatment of parotid sialoceles and fistula after extirpation of buccal squamous cell carcinoma with immediate reconstruction using microvascular free flap: a report of 3 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2016; 74(8): 1678–1686. doi: 10.1016/j.joms.2016.01.038.

30. Benyamini L, Gil Z, Cohen JT. Management of aphonic patients following total laryngectomy and trachea esophageal puncture. *Isr Med Assoc J* 2014; 16(12): 768–770.
31. Salazar G, Español G, Fragoso M. Oromandibular dystonia secondary to radiation therapy: a description of 2 cases. *Neurologia* 2014; 29(3): 189–191. doi: 10.1016/j.nrl.2012.05.001.
32. Bach CA, Wagner I, Lachiver X et al. Botulinum toxin in the treatment of post-radiosurgical neck contracture in head and neck cancer: a novel approach. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2012; 129(1): 6–10. doi: 10.1016/j.anorl.2011.07.002.
33. Vuong T, Waschke K, Niazi T et al. The value of Botox-A in acute radiation proctitis: results from a phase I/II study using a three-dimensional scoring system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80(5): 1505–1511. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.017.
34. Mittal S, Machado DG, Jabbari B. OnabotulinumtoxinA for treatment of focal cancer pain after surgery and/or radiation. *Pain Med* 2012; 13(8): 1029–1033. doi: 10.1111/j.1526-4637.2012.01437.x.

# Transformace indolentního folikulární lymfomu v difuzní velkobuněčný B-lymfom – molekulární podstata „nádorové agresivity“

Transformation of indolent follicular lymphoma into diffuse large B-cell lymphoma – the molecular basis of “cancer aggressiveness”

Kledus F.<sup>1,2</sup>, Filip D.<sup>1,2</sup>, Mráz M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU Brno

<sup>2</sup> Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

## Souhrn

**Východiska:** Folikulární lymfom (FL) je nejčastějším indolentním non-Hodgkinským lymfomem v západním světě. U většiny pacientů se jedná o indolentní onemocnění, ale u cca 20 % případů dochází po úvodní léčbě k časnému relapsu, což je spojeno s kratším celkovým přežitím. Další prognosticky závažnou událostí je histologická transformace FL do agresivního lymfomu, nejčastěji do difuzního velkobuněčného B-lymfomu. Díky genomickým studiím a myším modelům se nám lépe daří chápat molekulární podstatu vzniku FL a evoluci „agresivních“ subklonů buněk. Zároveň se také v posledních letech podařilo popsat deregulace molekulárních drah přispívajících k histologické transformaci FL. **Cíl:** V tomto přehledovém článku shrnujeme komplexní mechanismy, které jsou na molekulární úrovni zodpovědné za vznik, progresi a agresivitu FL a jeho transformaci. Domníváme se, že tato pozorování u FL mají obecnější přesah pro pochopení mechanismů, které vedou k evoluci „agresivity“ nádorového onemocnění jako je divergentní evoluce, intraklonální variabilita a nádorová plasticita.

## Klíčová slova

folikulární lymfom – transformovaný folikulární lymfom – histologická transformace – molekulární mechanismy – difuzní velkobuněčný B-lymfom

## Summary

**Background:** Follicular lymphoma (FL) is the most common indolent non-Hodgkin's lymphoma in the Western world. It is an indolent disease in most patients, but about 20% of patients experience an early relapse after initial treatment, which is associated with shorter overall survival. A histological transformation into an aggressive lymphoma, most frequently diffuse large-cell B-lymphoma, represents another prognostically unfavorable event in the course of the disease. Thanks to recent genomic studies and mouse models, we are able to better understand the molecular nature of the FL onset and evolution of “aggressive” subclones of cells. Recently, deregulation of several molecular pathways associated with the histological transformation has also been described. **Purpose:** This review summarizes the complex molecular mechanisms responsible for FL onset, progression, aggressiveness, and transformation. We believe that the observations in FL have some general implications for understanding the mechanisms leading to the evolution of cancer “aggressiveness,” such as divergent evolution, intraclonal variability and tumor plasticity.

## Key words

follicular lymphoma – transformed follicular lymphoma – histological transformation – molecular mechanisms – diffuse large B-cell lymphoma

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. Mgr. Marek Mráz, Ph.D.  
CEITEC – Středoevropský technologický institut  
Masarykova univerzita  
Kamenice 5  
625 00, Brno  
e-mail: marek.mraz@email.cz

Obdrženo/Submitted: 20. 1. 2023

Přijato/Accepted: 26. 3. 2023

doi: 10.48095/ccko2023353



## Úvod

Folikulární lymfom (FL) je onemocnění vycházející z B-lymfocytů germinálních center lymfatických uzlin. S incidencí ~3 případy na 100 000 obyvatel za rok se jedná o druhý nejběžnější non-Hodgkinský lymfom po difuzním velkobuněčném B-lymfomu (diffuse large-cell B-lymphoma – DLBCL). Jednou z největších výzev pro léčbu FL je jeho charakteristický heterogenní klinický průběh. Přestože se jedná o nevléčitelné onemocnění, u většiny pacientů (~80 %) má převážně indolentní průběh, s mediánem doby přežití ~14 let od diagnózy. Revoluci v léčbě pacientů s FL do jisté míry způsobilo uvedení monoklonální protilátky proti CD20 – rituximabu – která se v dnešní době již standardně podává pacientům, často v kombinaci s chemoterapeutiky (např. R-CHOP) jako iniciační léčba, přičemž po 1. linii imunochemoterapie může dále probíhat udržovací léčba samotným rituximabem [1]. U některých pacientů může během jejich dlouhodobé léčby docházet ke vzniku rezistence na léčbu či k opakovaným relapsům onemocnění. Přibližně u 20 % pacientů dochází k progresi onemocnění již během prvních 2 let od první léčby, což je spojeno se zkrácenou dobou celkového přežití [2]. Doby 5 let od diagnózy se dožívá přibližně jen 30 % pacientů s ranou progresí onemocnění, tedy takovou, která nastává do 2 let od zahájení léčby [2,3]. Další kritickou událostí v klinickém průběhu onemocnění je histologická transformace do agresivní formy lymfomu, nejčastěji do DLBCL. Dochází k ní u přibližně 1–3 % pacientů za rok a medián doby přežití po transformaci nyní představuje přibližně 50 měsíců [2], resp. celkové přežití 5 let od rané transformace je cca 30 % [3]. Použití rituximabu mimo jiné snížilo riziko vzniku histologické transformace u pacientů, jejichž iniciační terapie a/nebo udržovací terapie zahrnuje rituximab [3]. Obecně však histologická transformace i nadále představuje kritickou událost v klinickém průběhu FL, která je jednoznačně spojená s kratší dobou přežití a jejíž úspěšná predikce by mohla hrát významnou roli v terapii. V neposlední řadě se pak na biologické úrovni jedná o stále neúplně pochopený

fenomén. Znalost molekulární podstaty komplexních jevů, k nimž dochází při histologické transformaci, je klíčovým prvním krokem k popisu nových biomarkerů a budoucímu zavedení cílené léčby subtypů FL a/nebo transformovaného FL (tFL).

## Principy patogeneze FL

Prvním krokem k pochopení patogeneze FL byl objev „jednotící“ genomické aberace, kterou je translokace t(14;18)(q32;q21), vyskytující se u ~90 % případů FL [4]. Bylo zjištěno, že chybou při procesu rekombinace subgenů (VDJ) pro těžký řetězec imunoglobulinu v kostní dřeni dochází k translokaci genu *BCL2* z chromozomu 14 na chromozom 18 (obr. 1), kde se tento gen dostává pod transkripční kontrolu zesilovače promotoru imunoglobulinového těžkého řetězce (IgH), což vede ke zvýšení jeho exprese. Protein *BCL2* funguje jako inhibitor apoptózy, tudíž B-lymfocyty s jeho zvýšenou expresí získávají výhodu k přežití oproti ostatním B-lymfocytům v germinálních centrech. Pouze tento samotný mechanismus ovšem není dostačující k rozvoji FL, jelikož bylo prokázáno, že B-lymfocyty s touto translokací se v malých počtech vyskytují i v periferní krvi zdravých jedinců (> 50 % populace) [5]. Je tedy zřejmé, že t(14;18) je ranou událostí v procesu patogeneze FL, ale pro rozvoj onemocnění musí dojít ke vzniku dalších aberací.

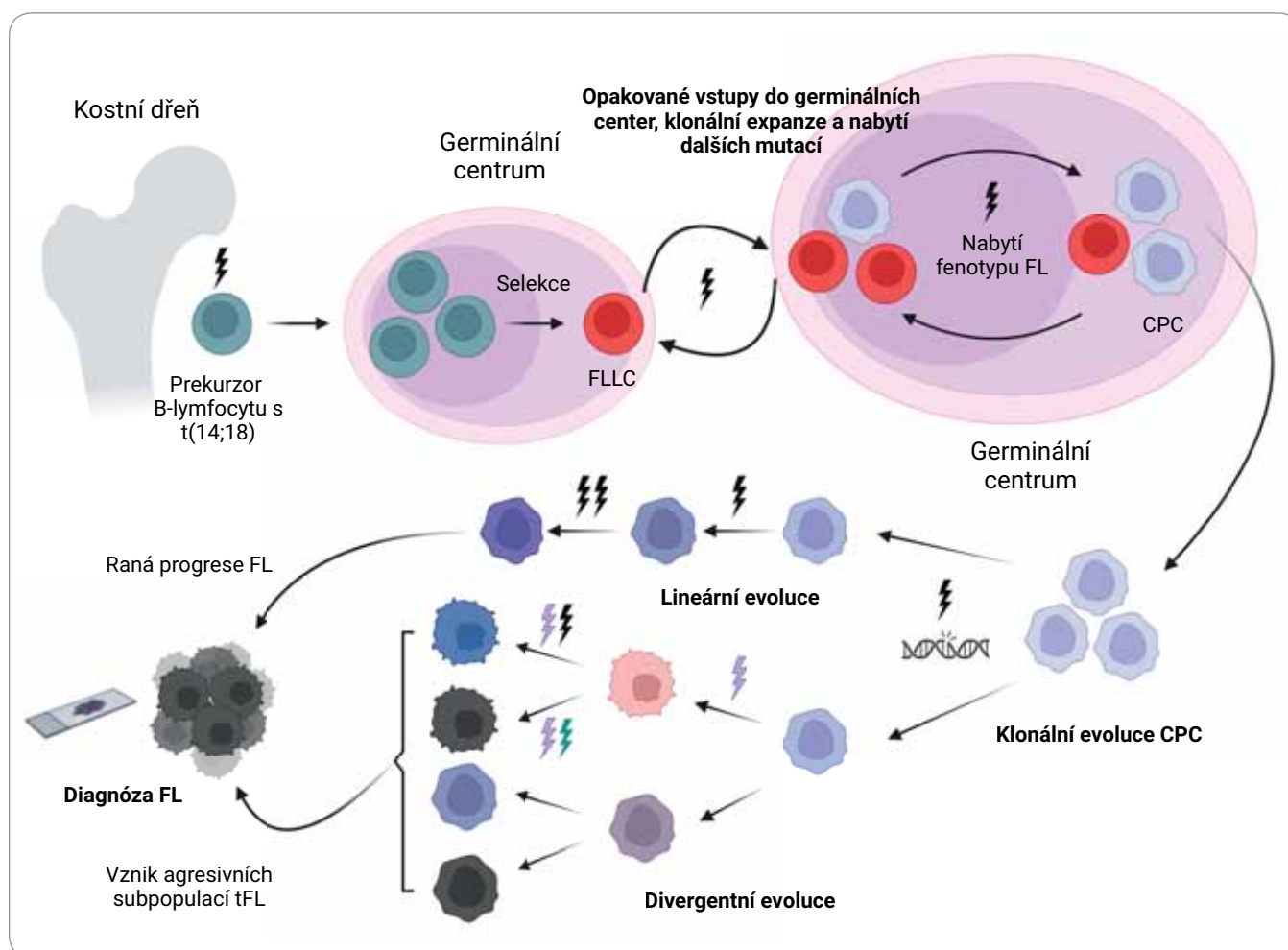
V současné době je tedy představa patogeneze FL taková, že u buněk s translokací *BCL2* nedochází k apoptóze při jejich prvním vstupu do germinálního centra a zároveň zde nepodstupují izotypový přesmyk a tvoří tak populaci buněk označovanou jako buňky podobné buňkám FL (FL-like cells), které exprimují IgM (obr. 1). Díky selekční výhodě způsobené zvýšenou expresí *BCL2* jsou tyto buňky i přes expresi nízké afinitních povrchových imunoglobulinů (BCR) pozitivně selektovány k opakovaným vstupům do germinálních center, kde u nich opakovaně probíhá somatická hypermutace a proliferace [5,6]. Tímto mechanismem tak může u společné progenitorové buňky FL (common progenitor cell – CPC) docházet ke vzniku dalších nových mutací, které mohou vést až

ke vzniku populace plně maligních FL buněk (obr. 1). Tento proces je označován jako klonální evoluce CPC a ve většině případů neprobíhá pouhou lineární akumulací mutací v jednom klonu, ale divergentní evolucí za vzniku různých buněčných subpopulací (obr. 1) [7,8].

Je zřejmé, že kromě již zmíněné jednotlivé aberace t(14;18) se v mutačním spektru FL objevují i další opakovaně se vyskytující mutace. Za druhou nejčastěji se vyskytující deregulací charakteristickou pro FL jsou považovány mutace epigenetických regulátorů, které se vyskytují cca u 96 % případů FL [9]. Nejčastěji popsané mutace jsou pak u genů pro enzymy histonových metyltransferáz *KMT2D* (~75 % případů FL) a *EZH2* (12–30 % FL) a histonové acetyltransferázy *CREBBP* (~65 % FL) [9,10]. Inaktivační, respektive aktivační účinky těchto mutací mohou být značně pleiotropní a ovlivňují expresi velkého množství genů. Výskyt mutací v epigenetických regulátorech u FL před i po transformaci naznačuje jejich roli v rané fázi klonální expanze CPC [11,12].

Dalším zajímavým poznatkem je, že i přes translokaci t(14;18), která způsobuje narušení imunoglobulinového lokusu inaktivací jedné imunoglobulinové alely, dochází u FL díky neporušeným alelám IgH a IgL k formování funkčního BCR a zároveň část pacientů nese aktivující mutace v BCR dráze (cca 20–30 %). Jedním z možných mechanismů aktivity BCR u FL je N-glykosylace variabilních oblastí imunoglobulinových řetězců oligomanóзовými motivy (~80 % případů FL) [13,14]. Dochází při ní k interakci těchto karbohydrátových motivů s povrchovými receptory buněk nádorového mikroprostředí FL, například s C-lektinovým receptorem dendritických buněk (DC-SIGN), což má za důsledek konstantní BCR signalizaci [14,15]. Popsány jsou ale i případy tonické BCR signalizace, či aktivity vlastními antigeny [16,17]. Celkově se tak udržování aktivity BCR signalizační dráhy jeví jako jedna z dalších důležitých strategií k přežití FL.

Normální germinální centra lymfatických uzlin jsou směsí subtypů B-lymfocytů, specializovaných CD4<sup>+</sup> T-folikulárních pomocných buněk (TFH lymfocyty),



Obr. 1. Schéma rané fáze patogeneze FL a klonální evoluce CPC. Buňky s translokací t(14;18) vstupují do germinálního centra, kde probíhá jejich selekce a vzniká populace FLLC buněk. Ty následně mohou opakovaně vstupovat do germinálních center, probíhá jejich klonální expanze a dochází k získání dalších patogenních mutací, což má za následek vznik FL. Nadále pak může probíhat evoluce CPC – lineární, či divergentní. Vytvořeno v aplikaci BioRender.com.

CPC – společná progenitorová buňka, FL – folikulární lymfom, FLLC – buňky podobné buňkám FL (FL-like cells), tFL – transformovaný folikulární lymfom.

folikulárních dendritických buněk (FDC) a dalších buněčných populací, které v mikroprostředí FL mohou mít pro-nebo anti-lymfomové funkce [18]. Han et al. [19] nedávno provedli dosud nejkomplexnější disekci mikroprostředí FL s pomocí „single cell“ sekvenování. Ukázali, že FL obsahují proměnlivé podíly FDC, ale jak přesně tyto buněčné populace ovlivňují patogenezi onemocnění, není zcela jasné. Béguelin et al. [20] ukázali, že mutace *EZH2* narušují interakce mezi B-lymfocyty v germinálních centrech a TFH buňkami, a zároveň posilují interakce s FDC, což je činí vysoce závislými na FDC. Han et al. se zaměřili spíše na podskupiny T-lymfocytů v mikroprostředí FL a identifikovali čtyři třídy dle

T-subpopulací: „imunitně vyčerpané“, „naivní“, „vlažné“ a „intermediární“. „Vlažné“ FL mikroprostředí zahrnovalo vyčerpané CD8 buňky, TFH, regulační T-lymfocyty (Treg) a nově definovanou populaci cytotoxických CD4 buněk, zatímco na opačném spektru „imunitně vyčerpané“ FL mikroprostředí obsahovalo hojně lymfomové buňky a málo T-lymfocytů, což bylo spojeno s horší prognózou. Ostatní kategorie mikroprostředí dle T-lymfocytů vykazovaly příznivější a vzájemně podobnou prognózu. Zdá se, že u FL je mikroprostředí souhrnou mezi somatickými mutacemi buněk FL a populacemi buněk, které jsou geneticky normální, ale funkčně jsou ovlivněny interakcí s nádorovými buňkami.

### Klonální vztah FL a tFL

Jak již bylo výše zmíněno, ke klonální evoluci CPC u většiny případů FL nedochází lineární evolucí jednoho klonu, ale divergentní evolucí, která vede ke vzniku množství různých subpopulací buněk FL [7,8]. Současné poznatky také ukazují, že rozdílné subklonální populace buněk FL se mohou vyskytovat nejen v průběhu času u jednoho pacienta, ale i v různých nádorových uzlinách pacienta ve stejném okamžiku [21]. Tyto poznatky byly potvrzeny i v další studii, kde Haebe et al. [22] prokázali častou genetickou a fenotypovou diverzitu mezi subpopulacemi FL buněk v rámci různých lymfatických uzlin. Autoři navrhli hypotézu o původu této heterogenity,

**Tab. 1. Výběr některých popsaných rizikových faktorů pro transformaci FL s potenciálem pro klinické využití [52].**

Kategorie	Rizikový faktor	Vliv na riziko vzniku transformace
mikroanatomická struktura	narušení sítě CD21+ FDC	zvýšené
	intrafolikulární výskyt CD14+ FDC	zvýšené i snížené
histopatologický stupeň	grade 3A	zvýšené / žádný efekt
	IRF4+ nádorové buňky (IHC barvení)	zvýšené
nádorové mikroprostředí	převážně intrafolikulární lokalizace CD4+ T-lymfocytů	zvýšené
	zvýšený výskyt PD1+ vyčerpaných T-lymfocytů	snížené
	zvýšená exprese FOXP3	zvýšené / žádný efekt
	intra- a perifolikulární distribuce CD8+/FOXP3+ regulačních T-lymfocytů	zvýšené / žádný efekt
vzorce genové exprese	zvýšená mikrovaskulární denzita	zvýšené
	vzorec exprese embryonálních kmenových buněk	zvýšené
polymorfizmy v zárodečné linii	zvýšená aktivita signální dráhy NF-κB	
	SNP rs6457327	zvýšené
rozsáhlé genomické přestavby	delece na chromozomech 1p nebo 6q, zisk na chromozomech 2, 3q nebo 5	zvýšené
	zvýšený výskyt strukturních aberací	zvýšené
alterace jednotlivých genů	mutace, delece <i>TP53</i>	zvýšené
	translokace, mutace <i>MYC</i>	zvýšené
	mutace <i>Fas</i>	zvýšené
	translokace <i>BCL6</i>	zvýšené
	mutace <i>BCL2</i>	zvýšené
aberantní somatická hypermutace	zvýšený výskyt mutací způsobených zvýšenou aktivitou AID	zvýšené
cirkulující nádorová DNA	nízká detekce mutací z plazmy	zvýšené

FDC – folikulární dendritické buňky, IHC – imunohistochemie, SNP – jednonukleotidový polymorfismus

kde původní schopnost buněk migrovat mezi lymfatickými orgány je díky genetickým alteracím ztracena a dojde tak ke vzniku nové divergentní subpopulace FL buněk. Rozdíly pak byly popsány i v mutacích klíčových genů a signálních drah, čímž bylo potvrzeno, že k patogenezi FL patrně může dojít rozdílnými cestami. Kromě rozdílů v rámci subpopulací buněk FL pak byly popsány i rozdíly v rámci populace TFH-lymfocytů (tab. 1). Tyto CD4<sup>+</sup> buňky jsou v současnosti považovány za klíčovou součást nádorového mikroprostředí, které je chápáno jako *de facto* nezbytná komponenta umožňující přežívání FL buněk (tab. 1, obr. 2). Složení mikroprostředí a aktivita jeho jednotlivých složek byla spojena s agresivitou FL a byl popsán jejich vztah

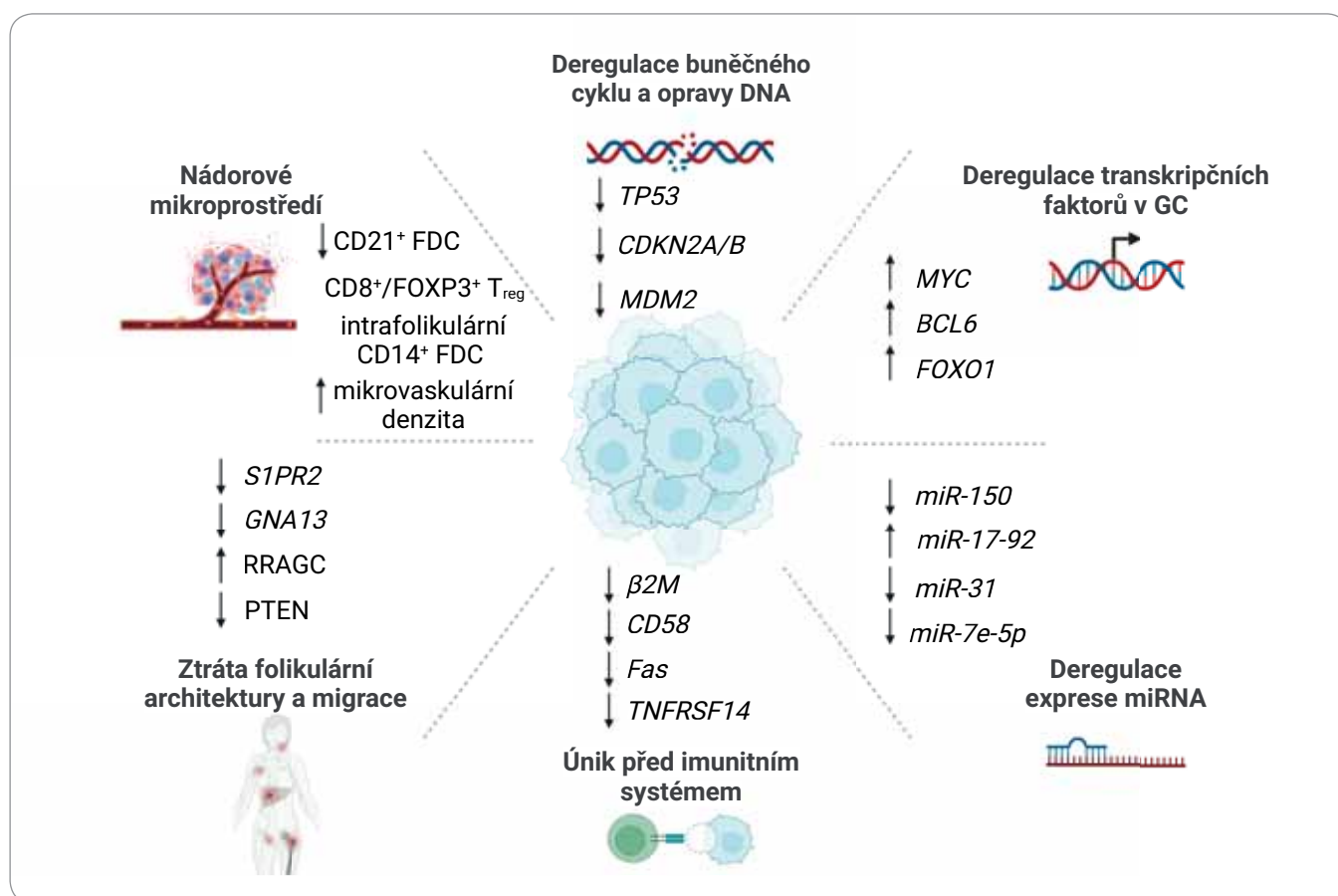
k riziku transformace [23]. Je pravděpodobné, že heterogenita mezi jednotlivými lymfatickými uzlinami může také zvyšovat riziko rané progresse či histologické transformace [22].

Obecně alterace specifické pro tFL vykazují značnou heterogenitu mezi jednotlivými vzorky pacientů a zároveň u většiny FL pacientů byly pozorovány unikátní, klonálně zastoupené aberace, nezávisle získané dominantním klonem FL. Pouze cca 20 % vzorků tak vykazuje vznik transformace lineární kumulací aberací jednoho klonu FL, zatímco většina tFL vzniká tzv. divergentní evolucí [11]. Z uvedeného vyplývá, že za proces histologické transformace FL není pravděpodobně zodpovědná jedna klíčová mutace, ale jedná se o komplexní

proces, ve kterém hraje roli narušení několika molekulárních mechanismů a vliv má také nádorové mikroprostředí (tab. 1, obr. 2).

### Klíčové buněčné procesy narušené při transformaci FL

Na buněčné úrovni dochází při histologické transformaci k zániku typické architektury lymfatické uzliny a germinálních center. Na molekulární úrovni pak současné porozumění biologii histologické transformace předpokládá kombinaci vlivu genetických a epigenetických faktorů s faktory závislými na nádorovém mikroprostředí (obr. 2). Jedním z nejčastěji pozorovaných jevů u tFL (~90 % případů tFL) je výskyt bodových mutací, malých delecí a duplikací postihujících



Obr. 2. Molekulární mechanismy transformace FL. Známé popsané molekulární mechanismy narušené v průběhu histologické transformace FL a konkrétní aberace související s těmito procesy. ↑ označuje zvýšenou aktivitu, expresi, či výskyt, ↓ označuje sníženou aktivitu, expresi, či výskyt. Vytvořeno v aplikaci BioRender.com.

GC – germinální centrum

5' koncové sekvence genů, které vznikly aktivitou enzymu AID (aktivací indukovaná deamináza) [11], který je za normálních okolností zodpovědný za somatické hypermutace imunoglobulinů. Tento jev je proto označován jako aberantní somatická hypermutace (aSHM) a může být jedním z faktorů vedoucích k transformaci FL (tab. 1). Potvrzují to i data, kde byl pozorován vyšší výskyt mutací způsobených aSHM u pacientů s tFL oproti pacientům s netransformovaným FL [11]. O důležitosti mechanismu aSHM vypovídají i výsledky aktuální studie, která se pokusila o vytvoření molekulárních subtypů FL, a právě vzorky s vysokým výskytem aSHM představovaly jeden z klíčových faktorů heterogenity mezi různými subpopulacemi FL [24]. V neposlední řadě pak důležitost tohoto mechanismu ukazuje fakt, že tento typ mutací byl pozorován jak u *BCL2*, tak

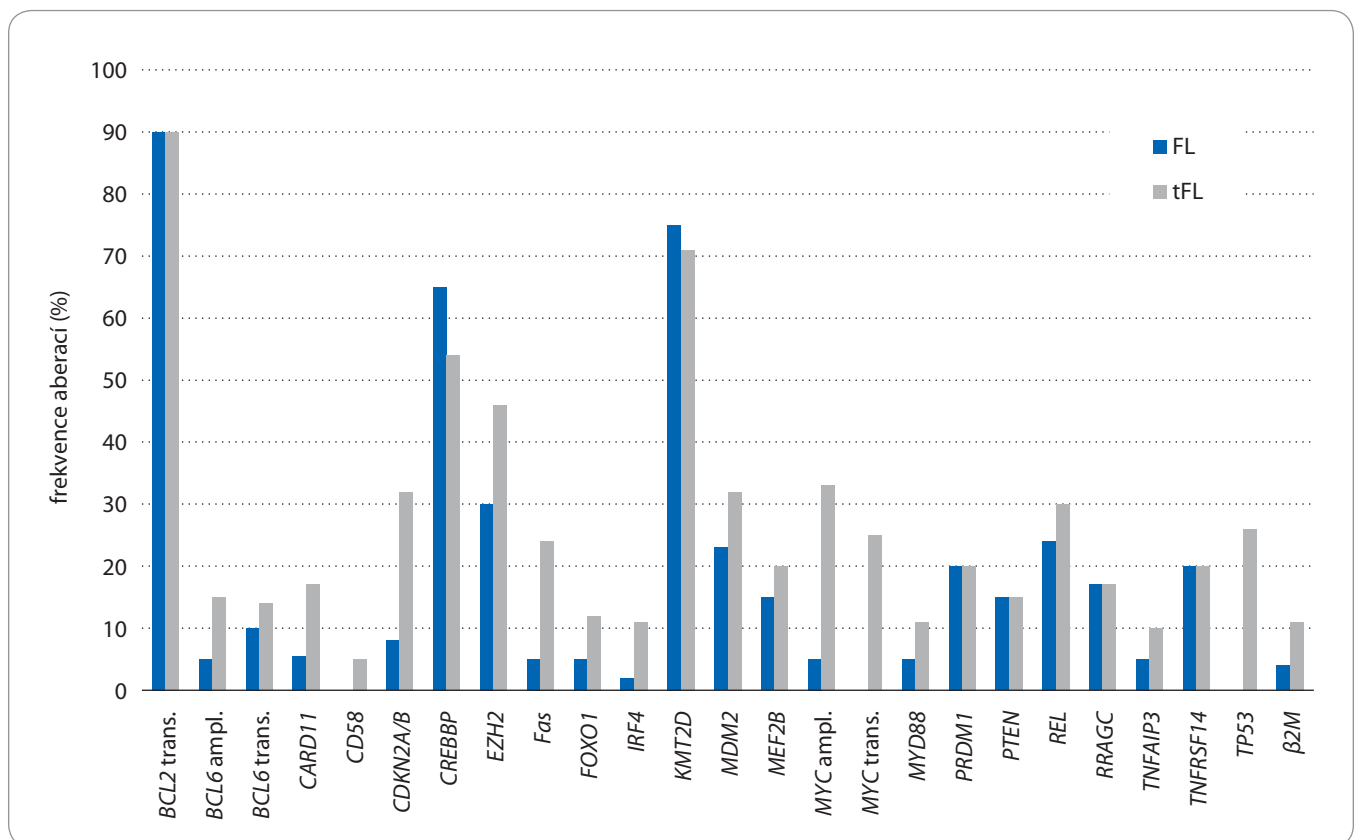
u genů kódujících transkripční faktory (*BCL6* a *MYC*), jejichž deregulace se jeví jako klíčová v procesu transformace FL (tab. 1, obr. 2) [11]. *MYC* a *BCL6* mohou fungovat jako potenciální onkogeny (viz níže) (tab. 1, obr. 2). Mezi hlavní buněčné molekulární mechanismy, za které jsou tyto signální dráhy zodpovědné, patří proliferace, kontrola buněčného cyklu, opravy DNA, dynamika procesů v germinálních centrech, únik imunitnímu systému a v neposlední řadě také deregulace exprese krátkých nekódujících RNA (miRNA) (obr. 2) [10,11,25,26].

Obecně se u agresivních B-lymfomů často vykazují buňky, u nichž došlo například k deregulaci kontroly buněčného cyklu a opravy DNA (obr. 2). Dobrým příkladem je delece genů *CDKN2A/B*, která se vyskytuje až u poloviny případů tFL a zároveň se tyto bialelické alterace téměř nevyskytují u FL (obr. 2, graf 1) [11]. Proteinové

produkty (p14-ARF, p16-INK4A a p15-INK4B) těchto tumor supresorových genů fungují jako negativní regulátory progresu buněčného cyklu z G1 do S fáze a zároveň jako stabilizátory klíčového nádorového supresoru p53. Delece *CDKN2A/B* tak může negativně ovlivňovat nejen regulaci buněčného cyklu, ale také správnou funkci p53 při kontrole poškození DNA. Dalšími popsanými mechanismy jsou přímé vyřazení genu *TP53* z funkce (delece/mutace u ~20 % případů tFL) či amplifikace jeho negativních regulátorů – *MDM2* a *MDM4* (~30 % případů tFL) [7,27] (tab. 1, obr. 2, graf 1). Deregulace signální dráhy p53 hraje konzistentní a důležitou roli v procesu transformace FL (obr. 2).

#### Role transkripčních faktorů u tFL

Tradičně se germinální centra lymfatických uzlin dělí na dvě histologické zóny – tmavou zónu, kde probíhá in-



**Graf 1. Srovnání frekvencí aberací vybraných genů mezi FL a tFL. Procentuální hodnoty jsou orientační a jedná se o průměrné hodnoty z vícero studií [4,7,10,11,27,40].**

ampl. – amplifikace, FL – folikulární lymfom, tFL – transformovaný folikulární lymfom, trans. – translokace.

tenzivní proliferace centroblastů, a světlo, kde naopak centrocyty podstupují selekci na základě afinity k antigenům. Mezi oběma zónami probíhá intenzivní migrace B-lymfocytů a buňky v obou zónách germinálního centra tak považujeme za stejnou populaci v různé fázi aktivity [28]. Výše zmíněné procesy jsou v germinálních centrech řízeny množstvím signálních drah, které jsou definovány klíčovými transkripčními faktory. Za fyziologických podmínek pozorujeme ve světlé zóně zvýšenou aktivitu MYC a NF- $\kappa$ B a sníženou aktivitu BCL6, zatímco ve tmavé zóně zvýšenou aktivitu BCL6, která stimuluje aktivaci AID a souběžně také potlačuje expresi MYC a CDKN2A/B (tab. 1, obr. 2) [27].

Jedním z nejcharakterističtějších jevů přítomných u téměř 75 % případů transformace FL je zvýšení aktivity proto-onkogenu MYC (tab. 1, obr. 2). MYC je klíčový transkripční faktor se schopností regulovat stovky cílových genů zapojených do různých buněčných drah a pro-

cesů, jako je proliferace a buněčný cyklus, apoptóza, replikace a opravy DNA, únik imunitního systému, buněčný metabolismus a signalizace BCR. Konkrétně se například zapojuje do inhibice genu CDKN1B a jeho produktu p27, který slouží jako negativní regulátor buněčného cyklu, což může v důsledku vést ke zvýšené proliferaci. Regulační účinek MYC je dále umocněn skutečností, že MYC také řídí expresi řady miRNA [25], z nichž mnohé zpětně modulují jeho vlastní expresi a vytvářejí tak komplexní regulační smyčky. Zisk aktivity MYC u tFL byl iniciálně popsán díky detekci jeho chromozomální translokace (25 % případů tFL) a amplifikace (33 % případů tFL) (graf 1) [11], přičemž u vzorků FL se tyto aberace téměř nevyskytují [10,11]. Existují však i jiné mechanismy, které vedou ke zvýšené expresi MYC. Toto zvýšení aktivity MYC podporuje lymfomagenezi a histologickou transformaci „indolentních“ B-buněčných malignit [29]. Význam MYC byl rozpoznán

také v klasifikaci lymfomů [30], kde byly B-lymfomy s translokací BCL2 a MYC vyčleněny jako specifický subtyp, tzv. lymfom se dvěma aberacemi (double-hit lymphoma). U části double-hit DLBCL lze předpokládat původ z FL [31]. Méně častý je pak také současný výskyt aberací MYC, BCL2 a BCL6 [31] a pak se hovoří o lymfomu se třemi aberacemi (triple-hit lymphoma).

Kromě translokací MYC byly popsány další způsoby, kterými dochází u lymfomů k deregulaci exprese MYC. Jedním z mechanismů aktivace MYC, nezávislém na přímém zvýšení počtu jeho kopií či lokalizaci, je již dříve zmíněná chronicky aktivní signalizace BCR. Pro FL jsou typické oligomanózoové motivy na BCR, které reagují s DC-SIGN lektinem na makrofázích v nádorovém mikroprostředí, což mimo jiné přispívá právě k aktivaci MYC, přičemž tento způsob aktivace MYC nebyl pozorován u normálních B-lymfocytů [14]. Aktivita MYC může být také důsledkem interakce buněk



FL s T-lymfocyty poskytujícími CD40 ligand, což je mechanismus dobře známý u chronické lymfatické leukemie [32,33].

Se zvýšenou aktivitou MYC dále také souvisí deregulace miRNA (obr. 2) [25, 26,29]. Nejčastěji zvýšená aktivita MYC vede ke snížení exprese miRNA u B-lymfocytů. U některých z nich se pak podařilo přímo popsat roli jejich deregulace v procesu transformace FL. Studie porovnávající vzorky FL a tFL ukázala, že zvýšená aktivita MYC přispívá ke snížení exprese *miR-150* (obr. 2), což v důsledku vede ke zvýšené aktivitě transkripčního faktoru FOXP1 [25]. Ten funguje jako důležitý regulátor aktivace B-lymfocytů a jeho deregulace byla asociována s kratší dobou přežití u FL a zvýšenou aktivitou BCR dráhy [25,34,35]. Recentní studie pak popsala funkce další miRNA, k jejímuž snížení aktivity také dochází důsledkem aktivity MYC a je asociována se zhoršeným klinickým průběhem FL. Jedná se o *miR-7e-5p* (obr. 2), jejímž cílovým genem je gen kódující ligand Fas (FasL), který přispívá k transformaci FL pomocí imunoprese nádorového mikroprostředí [36]. Aktivita MYC však může mít i opačný efekt na expresi miRNA, jako například u klastru *miR-17-92* (obr. 2), u kterého dochází působením MYC k jeho zvýšené expresi (15 % vzorků tFL oproti 7 % vzorků FL) [27].

Masivní proliferace a genomová nestabilita, ke které by došlo u buněk s amplifikovaným MYC, by byla problematicky udržitelná i pro nádorové buňky. MYC totiž kromě proliferace a buněčného růstu zároveň podporuje senescenci a apoptózu buněk, jako kontrolní samoregulační mechanismus [29,37]. Aktivita MYC tudíž musí být i u nádorových buněk balancována. Jedním z těchto mechanismů je například inhibice translace MYC zprostředkovaná *miR-17/20*, které snižují expresi kinázy kóduované *Chek2*, čímž dochází ke zvýšení homeostázy nádorových buněk [37].

Druhým zásadním transkripčním faktorem, jehož deregulace má vliv při patogenezi a transformaci FL, je BCL6 (tab. 1, obr. 2). Na rozdíl od MYC se jedná o klíčový transkripční faktor buněk tmavé zóny. Expresí BCL6 dochází k represí diferenciaci B-lymfocytů na plazmatické buňky, zatímco aktivita transkripčních

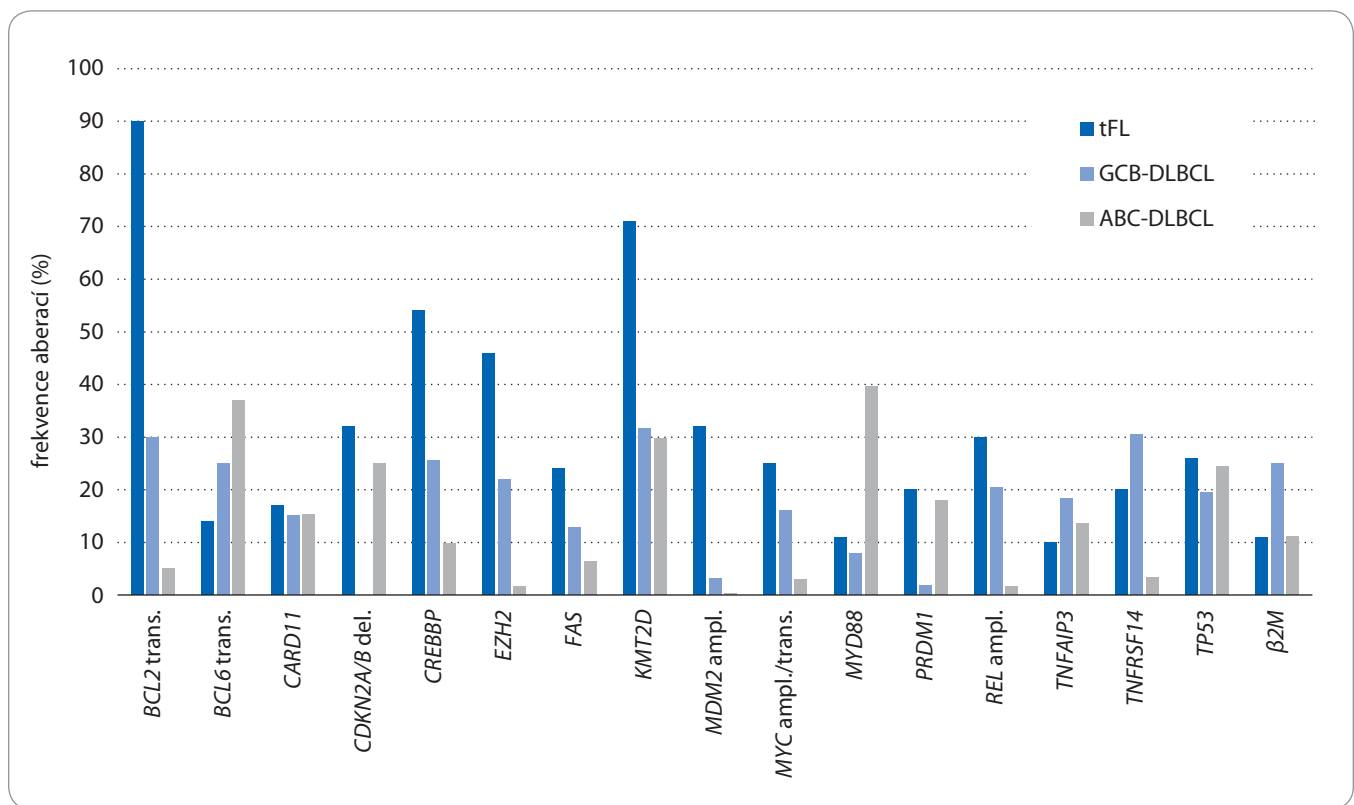
faktorů PRDM1 a IRF4 naopak podporuje diferenciaci těchto buněk [27]. V souladu s těmito poznatky pak delece PRDM1 a IRF4 a/nebo amplifikace BCL6 byly pozorovány u nezanedbatelného množství případů tFL (43 % případů tFL), stejně jako mutace genu *MEF2B* (~20 % případů tFL), který kóduje transkripční aktivátor BCL6 [27] (graf 1). Blokace diferenciaci B-lymfocytů v germinálních centrech se tak jeví jako důležitý faktor v procesu transformace FL. Zároveň je s aktivitou BCL6 spojen další důležitý transkripční faktor buněk tmavé zóny – FOXP1, jehož mutace byly také popsány u tFL a regulují aktivitu AKT dráhy (~15 % případů tFL) (obr. 2, graf 1) [11,38]. FOXP1 funkce jsou propojeny s funkcemi BCL6, neboť svou aktivitou udržuje „transkripční program tmavé zóny“, vč. aktivace transkripce chemokinového receptoru CXCR4, a ve spolupráci s BCL6 pak také potlačování exprese genů zodpovědných za aktivaci imunitního systému, opravy DNA a diferenciaci plazmatických buněk [39].

V neposlední řadě pak k nesmírné komplexnosti FL transformace přispívá i deregulace NF- $\kappa$ B dráhy, tj. signalizace typické pro buňky světlé zóny germinálního centra (tab. 1). Konstitutivní aktivace této anti-apoptotické dráhy je charakteristická pro tzv. ABC subtyp DLBCL, jeden ze dvou hlavních molekulárních podtypů DLBCL. Deregulace genů zapojených do této signální dráhy byly pozorovány i u tFL a jsou předpokládány podobné efekty těchto mutací [7,10]. Pozorovány byly například amplifikace *REL* (~30 % případů tFL), delece *TNFAIP3* (~10 % případů tFL), mutace *MYD88* (~11 % případů tFL) a mutace *CARD11* (~17 % případů tFL) (graf 1) [10,27]. Mimoto je s NF- $\kappa$ B signalizací spojena také zvýšená exprese *IRF4*, která přispívá k diferenciaci buněk světlé zóny (tab. 1). Jedná se tak do jisté míry o protikladné tvrzení k výše zmíněnému, kde transformace FL byla spojována s aktivací BCL6, a naopak ztrátou IRF4 a PRDM1. Bylo však popsáno, že u některých případů tFL může zvýšená exprese *IRF4* sloužit jako marker rané transformace FL (tab. 1) [40]. Ukazuje se tak, že u FL/tFL jsou signální dráhy a molekulární mechanismy zodpovědné za

buněčné programy v rámci germinálních center navzájem provázané a často i protisměrné. Jedná se tak o další důkaz plasticity a heterogenity nádorových B-lymfocytů, jejichž narušení může podporovat transformaci FL. Různé aktivní buněčné programy v rámci germinálních center pak přispívají k míře podobnosti tFL s různými subtypy *de novo* DLBCL (viz níže) [4,22,40].

### Únik před imunitním systémem u tFL

Jedním z obecných mechanismů při úniku nádorů před imunitním systémem bývá potlačení exprese antigen prezentujících molekul a ligandů receptorů smrti u nádorových buněk. Příkladem může být například mutace či delece člena rodiny faktorů nekrotizujících nádory (TNF) *Fas* (~30 % případů tFL) (tab. 1, obr. 2, graf 1) [11]. Receptor smrti Fas slouží jako důležitý mediátor apoptózy B-lymfocytů germinálních center s nízkoaflinitivními, popřípadě autoreaktivními BCR [41]. Situace je poněkud komplexnější u dalšího člena rodiny TNF – *TNFRSF14* (*HVEM*), u kterého byly také popsány inaktivační mutace či delece, které byly již dříve dány do souvislosti se zhoršeným klinickým průběhem u FL (obr. 2) [42]. Protein kóduovaný genem *TNFRSF14* slouží jako buněčný membránový receptor, jehož ligandem je protein BTLA (B a T-lymfocytární atenuátor). Za fyziologických podmínek funguje signalizace HVEM-BTLA jako jistý kontrolní mechanismus mezi buňkami imunitního systému díky negativní regulaci interakcí B-lymfocytů v germinálních centrech s TFH-lymfocyty. V případě vyřazení této signalizace dostávají nádorové buňky klíčové signály k přežití od svého buněčného mikroprostředí a dochází tak k podpoře lymfomageneze v germinálních centrech [43]. Inaktivační mutace či delece genu *TNFRSF14* byly potvrzeny i u pacientů s tFL (~20 % případů tFL) [10] (graf 1). Jako další specifické mutace pro transformaci FL se pak jeví bialelické mutace či delece genů  *$\beta$ 2M* (~11 % případů tFL) a *CD58* (~4 % případů tFL) (obr. 2, graf 1) [11,27].  *$\beta$ 2M* kóduje podjednotku molekuly hlavního histokompatibilního systému 1. třídy (HLA-I), která slouží k prezenci antigenů



**Graf 2. Srovnání frekvencí aberací vybraných genů mezi tFL, GCB-DLBCL a ABC-DLBCL. Procentuální hodnoty jsou orientační a jedná se o průměrné hodnoty z vícero studií [4,10,11,27,40,53].**

ABC-DLBCL – ABC subtyp difuzního velkobuněčného B-lymfomu, ampl. – amplifikace, del. – delece, GCB-DLBCL – subtyp difuzního velkobuněčného B-lymfomu odvozeného od buněk germinálního centra, tFL – transformovaný folikulární lymfom, trans. – translokace.

CD8<sup>+</sup> cytotoxickým T-lymfocytům, které v případě rozpoznání cizorodé struktury zahájí destrukci buňky. Podobnou funkci má také CD58, který funguje jako ligand pro receptor CD2, který je přítomný na T-lymfocytech a NK buňkách a umožňuje jejich správnou adhezi a aktivaci [44]. Je tedy zřejmé, že mechanismy úniku před imunitním systémem jsou také součástí patogeneze FL a jeho následné transformace. Interakce nádorových a nenádorových buněk (tj. převážně jiných buněk imunitního systému) v nádorovém mikroprostředí hraje stěžejní roli v procesu patogeneze a transformace FL.

### Zánik architektury uzlin u tFL a migrace z germinálního centra

Jako do jisté míry finální krok při transformaci FL můžeme chápat zánik tzv. folikulární architektury, tedy typického uspořádání buněk v lymfatických uzlinách u FL (obr. 2). Jedním z popsaných mechanismů, díky kterému B-lymfocyty setrvávají v germinálních centrech, je ex-

prese receptorů spřažených s G-proteinem (GCPR) S1PR2 a P2RY8 (obr. 2), které při vazbě s jejich asociovanými G-proteiny Gα12 a Gα13 aktivují GTPázu RhoA. Díky zvýšené aktivitě RhoA dochází k inhibici migrace B-lymfocytů a zároveň také k inhibici signální dráhy AKT [45]. Na myších modelech bylo prokázáno, že v důsledku inaktivačních mutací genů zapojených do inhibice migrace B-lymfocytů dochází k aktivaci AKT a šíření B-lymfocytů z germinálních center do periferní krve, lymfy a kostní dřeně, čímž dochází k zániku architektury germinálních center, typické pro FL [45]. U DLBCL se vyskytují inaktivující mutace genů zapojených do inhibice migrace B-lymfocytů (S1PR2, GN13) u ~30 % případů subtypu GCB-DLBCL [46]. Obdobné inaktivační mutace genů (např. S1PR2, GNA13, ARHGEF1, P2RY8) byly prokázány i u tFL (~22 % případů tFL), stejně jako mutace vedoucí k aktivaci signální dráhy AKT [10]. Zvýšená aktivita AKT pak v tomto případě podporuje přežívání

a proliferaci buněk migrujících z germinálního centra. K zvýšení AKT aktivity mohou přispívat současně se vyskytující mutace signálních drah mTOR – například aktivační mutace RRAGC (17 % případů tFL) a PI3K/AKT/mTOR – například delece/ztráta funkce PTEN (~15 % případů tFL) (obr. 2). Inaktivační mutace genů zprostředkovávajících homeostázu germinálních center společně s aktivací signální dráhy AKT tak mohou představovat jeden ze zlomových momentů histologické transformace FL spojené se zánikem folikulárního uspořádání germinálních center.

### Srovnání tFL s de novo DLBCL

Histologicky a morfologicky jsou tFL a de novo DLBCL téměř nerozlišitelné a otázkou tak zůstává, jaký je mezi těmito dvěma chorobami genetický rozdíl. Některé z nejtypičtějších mutací pro FL a tFL byly popsány i u de novo DLBCL. Jedná se například o translokace genů BCL2, BCL6 a MYC (graf 2) a stejně jako

FL/tFL, tak i *de novo* DLBCL může být klasifikován jako lymfom se dvěma (*double hit*) (*MYC* a *BCL2* nebo *BCL6*) či třemi (*triple hit*) aberacemi (*MYC*, *BCL2* a *BCL6*). U DLBCL s translokací *BCL2* je do jisté míry předpokládán vznik z FL minimálně u části případů [31]. Mezi další společné klíčové dráhy pak může patřit zvýšená exprese *MDM2*, vedoucí k inhibici p53, aktivaci mutace histonmetyltransferázy *EZH2*, aktivace signálních drah NF- $\kappa$ B (amplifikace *REL*) a PI3K/AKT/mTOR (delece *PTEN*), obdobný mechanismus zajišťující migraci z germinálních center (inaktivační mutace genů *S1PR2*, *GNA13* aj.) a také výskyt aSHM [46,47]. Narušení těchto signálních drah se sice vyskytují u obou onemocnění, ovšem s rozdílnou frekvencí. U případů tFL se téměř vždy nachází translokace *BCL2* a mutace epigenetických modifikátorů, a je tudíž alespoň částečně zachován typický expresní profil FL. Jiná situace pak nastává u *de novo* DLBCL, kde podle expresních profilů rozlišujeme dva základní molekulární podtypy – ABC a GCB-DLBCL, které mají svou charakteristickou a vzájemně rozdílnou expresi, přičemž exprese tFL se může přibližovat oběma z těchto podtypů [11].

Analýzy genové exprese obou onemocnění ze vzorků pacientů ukázaly, že některé expresní klastry genů vykazují podobnost mezi tFL a *de novo* DLBCL, zatímco jiné naopak poukazují na jejich rozdílnost [48]. Vzorky pacientů s *de novo* DLBCL vykazovaly vyšší expresi genů spojených s buněčnou proliferací, buněčným cyklem a také genů cílených *MYC* oproti vzorkům pacientů s tFL. Pro vzorky pacientů s tFL pak byla oproti vzorkům pacientů s *de novo* DLBCL identifikována zvýšená exprese genů spojených se signálními dráhami B-lymfocytů (např. *SYK*, *LYN*, *BLK*, *CD79A*, *CD79B*), anti-proliferacních genů (*WEE1* a *BTG1*) a genů kódujících povrchové markery B-lymfocytů (*MME/CD10*, *MS4A2/CD20* a *CDw52/CAMPATH1*) [48]. V novější studii pak byla ukázána i rozdílná exprese na úrovni miRNA mezi oběma onemocněními, kde bylo potvrzeno 14 rozdílně exprimovaných miRNA [49]. V čem naopak vzorky tFL a *de novo* DLBCL vykazovaly podobnou

expresi, byly geny hlavního histokompatibilního komplexu (MHC) (geny *HLA*,  $\beta$ 2M, *PSMB8*, *PSMB9*), s výjimkou genu pro HLA-E, jenž funguje jako hlavní ligand pro inhibiční receptor NK buněk, který vykazoval významně vyšší hodnoty exprese u případů tFL oproti *de novo* DLBCL [48]. Celkové porovnání exprese výše zmíněných genů u vzorků v době diagnózy FL, v době vzniku transformace FL a při diagnóze *de novo* DLBCL ukázaly, že tFL má více podobnou expresi se vzorky FL než se vzorky *de novo* DLBCL [48]. Tyto závěry pak byly potvrzeny i výsledky pozdějších studií, kde bylo prokázáno, že mutace genů typické pro FL (*KMT2D*, *CREBBP*, *BCL2*) jsou výrazněji zastoupeny u tFL [11].

Ještě konkrétnější informace nám pak poskytují studie, které se zabývají podobností tFL se dvěma hlavními molekulárními subtypy *de novo* DLBCL, tedy GCB-DLBCL a ABC-DLBCL. Bylo zjištěno, že tFL na základě své exprese může být podobný oběma z těchto subtypů [10,11], přičemž klíčovou roli zde hraje rozdílná strategie proliferace, kde u tFL byl pozorován jak vzorec typický pro buňky tmavé zóny (na *BCL6* závislý tFL, podobný GCB-DLBCL), tak vzorec buněk světlé zóny (na NF- $\kappa$ B a *MYC* závislý tFL, podobný ABC-DLBCL) [27]. Ze srovnávacích studií pak vyplynulo, že větší procento případů tFL (70–80 %) je geneticky bližší GCB-DLBCL [11,27,40]. Ze srovnání genomických profilů vzorků tFL se vzorky obou subtypů *de novo* DLBCL vyplynulo, že mezi hlavní společné znaky tFL a GCB-DLBCL patří translokace *BCL2*, amplifikace *REL* a mutace *EZH2*, *GNA13* a *TNFRSF14* (graf 2) [11]. Nelze však tvrdit, že by tFL a GCB-DLBCL byly totožné, jelikož byly pozorovány i genetické aberace specifické spíše pro tFL. Specificky se jeví například bialelická delece *CDKN2A/B* (~30 % případů tFL a 0 % případů GCB-DLBCL) (graf 2) [11]. V menším procentu případů (< 30 %) pak tFL vyazuje větší podobnost s expresním vzorcem ABC-DLBCL [27,40]. Mezi typické aberace ABC-DLBCL, které se vyskytují jak u FL, tak u tFL, patří mutace v genech způsobující aktivace signální dráhy NF- $\kappa$ B. Konkrétně se jedná o mutace *CARD11*, *MYD88* a *TNFAIP3* (graf 2), přičemž pouze mutace *MYD88* byly zřetelně více za-

stoupené u případů tFL podobného ABC-DLBCL (20 % případů oproti 5 % případů) oproti tFL podobnému GCB-DLBCL [10]. Zároveň je pro tFL podobný ABC-DLBCL typické, že ve vyšší míře vzniká z FL bez charakteristické translokace *BCL2* a zároveň u něj často dochází ke zvýšené expresi *IRF4* (tab. 1) [40]. Obecným závěrem vyplývajícím z těchto studií je, že tFL vzniká z agresivní subpopulace FL, u které vinou získání dalších mutací (často sdílených právě s *de novo* DLBCL) za vlivu nádorového mikroprostředí dochází k transformaci, přičemž na genetické úrovni tFL zůstává na pomězi mezi FL a některého z molekulárních subtypů *de novo* DLBCL.

### Závěr

Molekulární mechanismy rané progresu a transformace FL nejsou zatím zcela popsány. Předpokládá se, že příčinou heterogenity klinického průběhu u pacientů s FL je právě komplexita tohoto onemocnění na buněčné a molekulární úrovni. Jedním z významných zdrojů této komplexity je vznik maligních subklonálních populací v lymfatických uzlinách pacienta, které vznikají procesem tzv. divergentní evoluce. Subklonální populace mohou nabýt biologicky zřetelně jiných charakteristik, což může vést ke vzniku buněk s vysokou mírou proliferace a následnému zániku folikulární architektury germinálního centra a tím „transformaci“ choroby na agresivní lymfom. Taková histologická transformace (typicky do DLBCL) je spojena se zvýšenou agresivitou onemocnění a patří mezi nejčastější příčinu úmrtí u pacientů s FL [50]. I přesto, že se na histologické úrovni od sebe tFL a DLBCL téměř neodlišují, ze studií vyplývá, že genom a také transkriptom tFL je oproti *de novo* DLBCL unikátní. V průběhu transformace FL dochází k alespoň částečnému zachování expresního profilu typického pro FL a z obou subtypů DLBCL je pak u většiny případů tFL pozorována vyšší podobnost exprese s GCB-DLBCL spíše než ABC-DLBCL. Proto je důležité přistupovat k tFL jako k unikátní biologické entitě. Na základě těchto studií bylo popsáno několik faktorů, u kterých se předpokládá důležitá role v procesu transformace. Klíčové jsou mutace

genů zapojených do oprav DNA (*TP53*, *CDKN2A/B*) a dále pak mutace genů se značně pleiotropním účinkem, jako jsou transkripční faktory. Zatímco u epigenetických regulátorů je jejich role dobře popsána hlavně při vzniku choroby, deregulovaná exprese transkripčních faktorů může být jednou z klíčových událostí v procesu transformace. Transkripční faktory se významně podílejí na kontrole procesů jako je buněčný cyklus, opravy DNA, proliferace, diferenciaci, buněčný metabolismus a buněčná smrt, přičemž buňky s aberantní regulací těchto drah mohou být pozitivně selektovány. Jako jeden z velmi důležitých transkripčních faktorů deregulovaných při transformaci FL se jeví např. *MYC*. Kromě regulace exprese množství protein-kódujících genů, s aktivitou *MYC* pak také úzce souvisí deregulovaná exprese miRNA, které slouží jako globální regulátory transkriptomu tím, že každá jednotlivě může mít desítky až stovky cílů. V neposlední řadě hrají zásadní roli ve vzniku a progresi FL i nenádorové buňky a jejich komplexní interakce s maligními B-lymfocyty v mikroprostředí lymfomu. Zatímco se buňky FL snaží uniknout rozpoznání nádorově specifickými T-lymfocyty, jiné nenádorové buňky poskytují signály nutné k přežití a proliferaci buněk FL. Kromě již dříve popsaných FL-makrofág interakcí skrze oligomanózní motivy na BCR se v současnosti stále větší pozornost věnuje interakcím s TFH-lymfocyty.

Závěrem lze konstatovat, že pochopení biologie tFL a agresivních subtypů FL je klíčové pro zlepšení stratifikace pacientů a personalizaci léčby. Pro FL a jeho časnou progresi či transformaci je přetrvávající snaha o nalezení biomarkerů, které by umožnily stratifikaci pacientů a mohly tak přispívat např. k úpravě terapeutické strategie. Jako jeden z možných kandidátů se jeví například exprese vybraných miRNA, které jsou díky své krátké délce velmi stabilní ve fixovaných tkáňových vzorcích, a proto mohou sloužit jako relativně snadno dostupné biomarkery. Z recentních studií však vyplývá, že bude obtížné predikovat riziko transformace z analýzy biopsie jednotlivé uzliny vzhledem k vysoké heterogenitě subklonálních populací mezi jednotlivými lymfomovými uz-

linami. Výše zmíněné rozdíly v mutačním a transkripčním profilu různých FL subpopulací mohou hrát roli v rozdílné odezvě na danou léčbu. V neposlední řadě se v dnešní době do klinických studií dostává stále více cílených léčiv, která specificky ovlivňují klíčové biologické procesy neoplastických buněk (např. *EZH2* inhibitory) nebo aktivují imunitní systém proti nádoru (checkpoint inhibitory, imunomodulační léčiva). Jako experimentální cíle se začínají také testovat inhibitory transkripčních faktorů, například *Omomyc*, který inhibuje funkci transkripčního faktoru *MYC* [51]. Vývoj a správná optimalizace nových léčiv je však závislá na znalostech molekulárních mechanismů, na popsání klíčových signálních drah a interakcí v buněčném mikroprostředí.

#### Poděkování

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU22-03-00117 a NU23-08-00448; Projektem Národní ústav pro výzkum rakoviny (Program EXCELES, ID: LX22NPO5102) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU; podpořeno MZČR-RVO (FNBr, 65269705); a MUNI/A/1224/2022.

#### Literatura

- Salles G, Seymour JF, Offner F et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377(9759): 42–51. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62175-7.
- Casulo C, Byrtek M, Dawson KL et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2015; 33(23): 2516–2522. doi: 10.1200/JCO.2014.59.7534.
- Federico M, Caballero Barrigón MD, Marcheselli L et al. Rituximab and the risk of transformation of follicular lymphoma: a retrospective pooled analysis. *Lancet Haematol* 2018; 5(8): e359–e367. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30090-5.
- Devan J, Janikova A, Mraz M. New concepts in follicular lymphoma biology: from BCL2 to epigenetic regulators and non-coding RNAs. *Semin Oncol* 2018; 45(5–6): 291–302. doi: 10.1053/j.seminoncol.2018.07.005.
- Roulland S, Faroudi M, Mamessier E et al. Early steps of follicular lymphoma pathogenesis. *Adv Immunol* 2011; 111: 1–46. doi: 10.1016/B978-0-12-385991-4.00001-5.
- Sungalee S, Mamessier E, Morgado E et al. Germinal center reentries of BCL2-overexpressing B cells drive follicular lymphoma progression. *J Clin Invest* 2014; 124(12): 5337–5351. doi: 10.1172/JCI72415.
- Okosun J, Bödör C, Wang J et al. Integrated genomic analysis identifies recurrent mutations and evolution patterns driving the initiation and progression of follicular lymphoma. *Nat Genet* 2014; 46(2): 176–181. doi: 10.1038/ng.2856.
- Kridel R, Chan FC, Mottok A et al. Histological transformation and progression in follicular lymphoma: a clonal

- evolution study. *PLoS Med* 2016; 13(12): e1002197. doi: 10.1371/journal.pmed.1002197.
- Green MR, Kihira S, Liu CL et al. Mutations in early follicular lymphoma progenitors are associated with suppressed antigen presentation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(10): E1116–E1125. doi: 10.1073/pnas.1501199112.
  - Bouska A, Zhang W, Gong Q et al. Combined copy number and mutation analysis identifies oncogenic pathways associated with transformation of follicular lymphoma. *Leukemia* 2017; 31(1): 83–91. doi: 10.1038/leu.2016.175.
  - Pasqualucci L, Khiabanian H, Fangazio M et al. Genetics of follicular lymphoma transformation. *Cell Rep* 2014; 6(1): 130–140. doi: 10.1016/j.celrep.2013.12.027.
  - Green MR, Gentles AJ, Nair RV et al. Hierarchy in somatic mutations arising during genomic evolution and progression of follicular lymphoma. *Blood* 2013; 121(9): 1604–1611. doi: 10.1182/blood-2012-09-457283.
  - Radcliffe CM, Arnold JN, Suter DM et al. Human follicular lymphoma cells contain oligomannose glycans in the antigen-binding site of the B-cell receptor. *J Biol Chem* 2007; 282(10): 7405–7415. doi: 10.1074/jbc.M602690200.
  - Linley A, Krysov S, Ponzoni M et al. Lectin binding to surface Ig variable regions provides a universal persistent activating signal for follicular lymphoma cells. *Blood* 2015; 126(16): 1902–1910. doi: 10.1182/blood-2015-04-640805.
  - Amin R, Mourcin F, Uhel F et al. DC-SIGN-expressing macrophages trigger activation of mannose-6-phosphate B-cell receptor in follicular lymphoma. *Blood* 2015; 126(16): 1911–1920. doi: 10.1182/blood-2015-04-640912.
  - Young RM, Staudt LM. Targeting pathological B cell receptor signalling in lymphoid malignancies. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12(3): 229–243. doi: 10.1038/nrd3937.
  - Huet S, Sujobert P, Salles G. From genetics to the clinic: a translational perspective on follicular lymphoma. *Nat Rev Cancer* 2018; 18(4): 224–239. doi: 10.1038/nrc.2017.127.
  - Mourcin F, Verdère L, Roulois D et al. Follicular lymphoma triggers phenotypic and functional remodeling of the human lymphoid stromal cell landscape. *Immunity* 2021; 54(8): 1788–1806.e7. doi: 10.1016/j.immuni.2021.05.019.
  - Han G, Deng Q, Marques-Piubelli ML et al. Follicular lymphoma microenvironment characteristics associated with tumor cell mutations and MHC class II expression. *Blood Cancer Discov* 2022; 3(5): 428–443. doi: 10.1158/2643-3230.BCD-21-0075.
  - Béguelin W, Teater M, Meydan C et al. Mutant *EZH2* induces a pre-malignant lymphoma Niche by reprogramming the immune response. *Cancer Cell* 2020; 37(5): 655–673.e11. doi: 10.1016/j.ccell.2020.04.004.
  - Araf S, Wang J, Korfi K et al. Genomic profiling reveals spatial intra-tumor heterogeneity in follicular lymphoma. *Leukemia* 2018; 32(5): 1261–1265. doi: 10.1038/s41375-018-0043-y.
  - Haeb S, Shree T, Sathe A et al. Single-cell analysis can define distinct evolution of tumor sites in follicular lymphoma. *Blood* 2021; 137(21): 2869–2880. doi: 10.1182/blood.202009855.
  - Glas AM, Knoops L, Delahaye L et al. Gene-expression and immunohistochemical study of specific T-cell subsets and accessory cell types in the transformation and prognosis of follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(4): 390–398. doi: 10.1200/JCO.2006.06.1648.
  - Crouch S, Painter D, Barrans SL et al. Molecular sub-clusters of follicular lymphoma: a report from the United Kingdom's Haematological Malignancy Research Network. *Blood Adv* 2022; 6(21): 5716–5731. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005284.
  - Musilova K, Devan J, Cerna K et al. miR-150 downregulation contributes to the high-grade transformation of follicular lymphoma by upregulating FOXP1 levels. *Blood* 2018; 132(22): 2389–2400. doi: 10.1182/blood-2018-06-855502.



26. Musilova K, Mraz M. MicroRNAs in B-cell lymphomas: how a complex biology gets more complex. *Leukemia* 2015; 29(5): 1004–1017. doi: 10.1038/leu.2014.351.
27. Bouska A, McKeithan TW, Deffenbacher KE et al. Genome-wide copy-number analyses reveal genomic abnormalities involved in transformation of follicular lymphoma. *Blood* 2014; 123(11): 1681–1690. doi: 10.1182/blood-2013-05-500595.
28. Victora GD, Dominguez-Sola D, Holmes AB et al. Identification of human germinal center light and dark zone cells and their relationship to human B-cell lymphomas. *Blood* 2012; 120(11): 2240–2248. doi: 10.1182/blood-2012-03-415380.
29. Filip D, Mraz M. The role of MYC in the transformation and aggressiveness of „indolent“ B-cell malignancies. *Leuk Lymphoma* 2020; 61(3): 510–524. doi: 10.1080/10428194.2019.1675877.
30. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7): 1720–1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.
31. Cucco F, Barrans S, Sha C et al. Distinct genetic changes reveal evolutionary history and heterogeneous molecular grade of DLBCL with MYC/BCL2 double-hit. *Leukemia* 2020; 34(5): 1329–1341. doi: 10.1038/s41375-019-0691-6.
32. Hoferkova E, Kadakova S, Mraz M. In vitro and in vivo models of CLL-T cell interactions: implications for drug testing. *Cancers* 2022; 14(13): 3087. doi: 10.3390/cancers14133087.
33. Sharma S, Pavlasova GM, Seda V et al. miR-29 modulates CD40 signaling in chronic lymphocytic leukemia by targeting TRAF4: an axis affected by BCR inhibitors. *Blood* 2021; 137(18): 2481–2494. doi: 10.1182/blood.2020005627.
34. Mottok A, Jurinovic V, Farinha P et al. FOXP1 expression is a prognostic biomarker in follicular lymphoma treated with rituximab and chemotherapy. *Blood* 2018; 131(2): 226–235. doi: 10.1182/blood-2017-08-799080.
35. Cerna K, Oppelt J, Chochola V et al. MicroRNA miR-34a downregulates FOXP1 during DNA damage response to limit BCR signalling in chronic lymphocytic leukaemia B cells. *Leukemia* 2019; 33(2): 403–414. doi: 10.1038/s41375-018-0230-x.
36. Lou X, Fu J, Zhao X et al. MiR-7e-5p downregulation promotes transformation of low-grade follicular lymphoma to aggressive lymphoma by modulating an immunosuppressive stroma through the upregulation of FasL in M1 macrophages. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39(1): 237. doi: 10.1186/s13046-020-01747-z.
37. Mihailovich M, Bremang M, Spadotto V et al. miR-17-92 fine-tunes MYC expression and function to ensure optimal B cell lymphoma growth. *Nat Commun* 2015; 6(1): 8725. doi: 10.1038/ncomms9725.
38. Seda V, Vojackova E, Ondrisova L et al. FoxO1-GAB1 axis regulates homing capacity and tonic AKT activity in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2021; 138(9): 758–772. doi: 10.1182/blood.2020008101.
39. Dominguez-Sola D, Kung J, Holmes AB et al. The FOXP1 transcription factor instructs the germinal center dark zone program. *Immunity* 2015; 43(6): 1064–1074. doi: 10.1016/j.immuni.2015.10.015.
40. Kridel R, Mottok A, Farinha P et al. Cell of origin of transformed follicular lymphoma. *Blood* 2015; 126(18): 2118–2127. doi: 10.1182/blood-2015-06-649905.
41. van Eijk M, DeFrance T, Hennino A et al. Death-receptor contribution to the germinal-center reaction. *Trends Immunol* 2001; 22(12): 677–682. doi: 10.1016/s1471-4906(01)02086-5.
42. Cheung KJJ, Johnson NA, Affleck JG et al. Acquired TNFRSF14 mutations in follicular lymphoma are associated with worse prognosis. *Cancer Res* 2010; 70(22): 9166–9174. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2460.
43. Mintz MA, Felce JH, Chou MY et al. The HVEM-BTLA axis restrains T cell help to germinal center B cells and functions as a cell-extrinsic suppressor in lymphomagenesis. *Immunity* 2019; 51(2): 310–323.e7. doi: 10.1016/j.immuni.2019.05.022.
44. Challa-Malladi M, Lieu YK, Califano O et al. Combined genetic inactivation of  $\beta$ 2-microglobulin and CD58 reveals frequent escape from immune recognition in diffuse large B cell lymphoma. *Cancer Cell* 2011; 20(6): 728–740. doi: 10.1016/j.ccr.2011.11.006.
45. Muppidi JR, Schmitz R, Green JA et al. Loss of signalling via  $\alpha$ 13 in germinal centre B-cell-derived lymphoma. *Nature* 2014; 516(7530): 254–258. doi: 10.1038/nature13765.
46. Morin RD, Mungall K, Pleasance E et al. Mutational and structural analysis of diffuse large B-cell lymphoma using whole-genome sequencing. *Blood* 2013; 122(7): 1256–1265. doi: 10.1182/blood-2013-02-483727.
47. Pfeifer M, Grau M, Lenze D et al. PTEN loss defines a PI3K/AKT pathway-dependent germinal center subtype of diffuse large B-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci* 2013; 110(30): 12420–12425. doi: 10.1073/pnas.1305656110.
48. Lossos IS, Alizadeh AA, Diehn M et al. Transformation of follicular lymphoma to diffuse large-cell lymphoma: alternative patterns with increased or decreased expression of c-myc and its regulated genes. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99(13): 8886–8891. doi: 10.1073/pnas.132253599.
49. Lawrie CH, Chi J, Taylor S et al. Expression of microRNAs in diffuse large B cell lymphoma is associated with immunophenotype, survival and transformation from follicular lymphoma. *J Cell Mol Med* 2009; 13(7): 1248–1260. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00628.x.
50. Sarkozy C, Maurer MJ, Link BK et al. Cause of death in follicular lymphoma in the first decade of the rituximab era: a pooled analysis of French and US cohorts. *J Clin Oncol* 2019; 37(2): 144–152. doi: 10.1200/JCO.2018.400.
51. Llombart V, Mansour MR. Therapeutic targeting of „undruggable“ MYC. *EBioMedicine* 2022; 75: 103756. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103756.
52. Kridel R, Sehn LH, Gascoyne RD. Can histologic transformation of follicular lymphoma be predicted and prevented? *Blood* 2017; 130(3): 258–266. doi: 10.1182/blood-2017-03-691345.
53. 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.

## Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 2. 9. 2023 ve FN Motol v Praze naleznete na [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz).



# Jak neznámý je karcinom neznámého primárního zdroje metastazující do krčních uzlin?

How unknown is metastatic carcinoma to cervical lymph nodes from an unknown primary?

Pála M.

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

## Souhrn

**Východiska:** Termín karcinom neznámého primárního zdroje metastazující do krčních uzlin zahrnuje nepočetnou skupinu nádorů, které se prezentují metastázami do krčních uzlin a u kterých diagnostické metody neodhalí primární zdroj těchto metastáz. Histologicky se jedná ve většině případů o metastázy spinocelulárního karcinomu. Karcinomy neznámého primárního zdroje metastazující do krčních uzlin tvoří < 5 % karcinomů neznámého primárního zdroje a < 5 % karcinomů hlavy a krku. Optimální léčebný postup není znám. Při neprůkazu vzdálených metastáz je záměr léčby kurativní. Pacienti jsou léčeni většinou kombinovanými přístupy zahrnujícími chirurgický výkon, radioterapii, příp. konkomitantní chemoradioterapii. Radioterapie je součástí léčebného algoritmu ve většině referovaných prací a zahrnuje ozáření sliznic faryngeální osy jako potenciální lokalizace primárního nádoru a jednostranné nebo, častěji, oboustranné ozáření krku. Vzhledem k vysokému riziku pozdní toxicity je individualizace ozářovaných objemů na základě rozsahu onemocnění a dalších klinických parametrů racionální cestou k jejímu snížení. **Cíl:** Předkládaná práce pojednává o léčebných možnostech u pacientů s metastatickým karcinomem do krčních uzlin z neznámého primárního zdroje. Dále práce poukazuje na vysokou účinnost kurativní radioterapie u této skupiny nádorů.

## Klíčová slova

karcinom neznámého primárního zdroje – kurativní radioterapie – chemoradioterapie

## Abstract

**Background:** The term metastatic carcinoma to cervical lymph nodes from an unknown primary includes a small group of tumors that present themselves with metastases to the cervical nodes, and in which diagnostic methods do not reveal the primary source of these metastases. Histologically, in most cases, these are metastases of squamous cell carcinoma. Carcinomas of unknown primary metastatic to cervical nodes account for < 5% of carcinomas of unknown primary and < 5% of head and neck cancers. The optimal treatment has not yet been defined. In the absence of distant metastases, the intention of treatment is curative. Patients are treated mostly with combined approaches including surgery, radiotherapy, or concomitant chemoradiotherapy. Radiotherapy is part of the treatment algorithm in most of the referenced works and includes irradiation of the mucosal sites of the pharyngeal axis as a potential localization of the primary tumor and unilateral or, more often, bilateral irradiation of the neck. Due to the higher risk of late toxicities observed, individualization of irradiated volumes based on the extent of the disease or other clinical parameters is a rational way to reduce these risks. **Purpose:** The presented work discusses the treatment options for patients with metastatic carcinoma to cervical lymph nodes from an unknown primary. Furthermore, the work reports on the high effectiveness of curative radiotherapy in this group of tumors.

## Key words

carcinoma of unknown primary – curative radiotherapy – chemoradiotherapy

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

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

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

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



MUDr. Miloslav Pála, Ph.D., MBA  
Ústav radiační onkologie  
1. LF UK a FN Bulovka  
Budínova 67/2  
180 81 Praha 8  
e-mail: miloslav.pala@bulovka.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 1. 2023

Přijato/Accepted: 14. 3. 2023

doi: 10.48095/ccko2023364

## Úvod

Termín karcinom neznámého primárního zdroje metastazující do krčních uzlin byl poprvé citován v odborném tisku v roce 1957 (cervical metastasis from occult carcinoma) [1]. Zahrnuje nepočetnou skupinu nádorů, které se prezentují metastázami do krčních uzlin a u kterých diagnostické metody neodhalí primární původ těchto metastáz. Histologicky se jedná ve většině případů (> 90 %) o metastázy spinocelulárního karcinomu [2]. Karcinomy neznámého primárního zdroje metastazující do krčních uzlin tvoří < 5 % všech karcinomů neznámého primárního zdroje a 5 % karcinomů hlavy a krku [3,4]. V dánské národní studii byla roční incidence metastáz spinocelulárního karcinomu neznámého primárního zdroje 0,34/100 000 a zůstávala po dobu hodnocené 20leté periody neměnná [5]. Metastatické postižení krku bývá většinou jednostranné, přibližně u 10 % pacientů se mohou vyskytovat metastázy do krčních uzlin oboustranně (obr. 1) [6,7].

Důvod, proč nedokážeme detekovat primární zdroj metastáz, zůstává neznámý a je vysvětlován dvěma základními teoriemi:



**Obr. 1. Regionálně pokročilý karcinom neznámého primárního zdroje metastazující do krčních uzlin (archiv autora).**

1) **Primární nádor není přítomný.** Biologické vlastnosti primárního nádoru upřednostňují jeho metastatické chování nad lokálním růstem. Činnost imunitního systému dochází ke spontánní regresi primárního nádoru, který již proto není v době diagnostických vyšetření přítomen (tzv. teorie nevědomosti – nemáme žádné přesvědčivé doklady o spontánní regresi spinocelulárních karcinomů) [8–10].

2) **Primární nádor je přítomný.** Pouze ho z důvodů malé velikosti nebo skryté lokalizace nedokážeme odhalit ani s užitím nejmodernějších diagnostických postupů (tzv. teorie neschopnosti – nejsme schopni odhalit nádor, o jehož přítomnosti jsme přesvědčeni) [11,12].

V posledních letech klesá incidence metachronních nádorů detekovaných v nazofaryngu, hypofaryngu a laryngu, pravděpodobně v důsledku pokroku v endoskopických a zobrazovacích metod s lepšími možnostmi detekce primárních nádorů [13,14].

## Léčba

Optimální léčebný postup u karcinomu neznámého primárního zdroje metastazujícího do krčních uzlin není znám. Vzhledem k raritnosti onemocnění nemáme k dispozici výsledky prospektivních klinických hodnocení, a jsme tak odkázáni na retrospektivní práce zatížené nízkou četností, heterogenním složením a nejednotností léčebných postupů. Při neprůkazu vzdálených metastáz je za předpokladu dobrého výkonnostního stavu záměr léčby kurativní. Pacienti jsou léčeni většinou kombinovanými přístupy zahrnujícími chirurgický výkon, radioterapii, příp. chemoterapii.

## Chirurgie

Chirurgická léčba zahrnuje provedení jednostranné nebo oboustranné tonzilektomie v diagnostické fázi s cílem vyloučit primární nádor v oblasti tonzil a provedení jednostranné nebo oboustranné krční disekce ve fázi terapeutické. Výhodou iniciální krční disekce je přesné stanovení počtu postižených uzlin a stanovení rizikových faktorů ve vyšetřeném disekátu, které nás mohou

směřovat k nevhodnější následné onkologické léčbě.

Nutnost provedení iniciální krční disekce v případě plánované radioterapie není podporována jednoznačně a někteří autoři poukazují na obdobnou účinnost bez ohledu na to, zda radioterapii provedení krční disekce předcházelo, či nikoli [15–19]. Rozsah prováděné krční disekce (radikální nebo selektivní) je rovněž předmětem výzkumu. V retrospektivním hodnocení autorů Dragan et al. [20] nebyly zaznamenány statisticky významné rozdíly léčebných výsledků 25 pacientů podle typu provedené krční disekce.

## Radioterapie

U regionálně pokročilých nálezů snižuje radioterapie po iniciální krční disekci riziko regionální recidivy. Jednotný konsenzus není v indikaci radioterapie při iniciálním regionálním postižení pN1 a někteří autoři považují u této podskupiny pacientů provedení krční disekce za definitivní výkon bez nutnosti následné onkologické léčby [15,16]. Retrospektivní hodnocení Mayo Clinic referovalo 100% regionální kontrolu u 14 pacientů s uzlinovými metastázami pN1 bez extrakapsulární propagace (extracapsular extension – ECE), kteří po provedení krční disekce odmítli následnou radioterapii [21].

Radioterapie je součástí léčebného algoritmu ve většině referovaných souborů a zahrnuje nejčastěji ozáření sliznic faryngeální osy jako potenciální lokalizace primárního nádoru a jednostranné nebo oboustranné ozáření krku. Několik retrospektivních hodnocení zaznamenalo benefit oboustranného ozáření krku na zlepšení regionální kontroly a snížení incidence metachronních primárních nádorů. Dopad oboustranného ozáření krku na celkové přežití nebyl referován konzistentně [22,23]. Ačkoli přínos extenzivní radioterapie na oblast faryngeální osy a krku oboustranně nebyl potvrzen v randomizovaných studiích, retrospektivní hodnocení ukázala její pozitivní dopad na snížení rizika regionálních metastáz a subsekventních primárních nádorů s nejednoznačným dopadem na celkové přežití [15,17,23–25].

**Tab. 1. Retrospektivní klinická hodnocení referující výsledky 5leté kontroly nádorového onemocnění a celkového přežití v souborech > 50 pacientů.**

Studie	n	Léčba	RC	LC	DMC	OS
Bataini et al., 1987 [29]	138	S+RT 48, RT 90	83 % S+RT, 57 % RT	96 %	75 %	35 %
Harper et al., 1990 [30]	69	RT	73 % ipsi 77 % kontra	88 %	NR	48 %
Maulard et al., 1992 [31]	113	S+RT 104	86 %	90 %	84 %	38 %
Reddy et al., 1997 [23]	52	S+RT 39, RT 13	73 %	81 %	NR	40 %
Colletier et al., 1998 [15]	136	S+RT	91 %	92 %	82 %	60 %
Strojan et al., 1998 [22]	56	S+RT	82 %	91 %	89 %	52 %
Grau et al., 2000 [5]	277	S 23, S+RT 26, RT 224	51 %	81 %	86 %	36 %
Erkal et al., 2001 [7]	126	S+RT 46	78 %	83 %	86 %	47 %
Iganej et al., 2002 [32]	106	S 41, RT 24, S+RT 41	66 %	82 %	91 %	53 %
Aslani et al., 2007 [17]	61	S+RT 20, RT 41	89 %	93 %	88 %	79 %
Beldi et al., 2007 [25]	113	S+RT 59, RT 54, 91 kurat	93 %	75 %	90 %	41 %
Shukla et al., 2009 [27]	140	RT	77 %	84 %	84 %	22 % RT 40 % CHRT
Rödel et al., 2009 [33]	58	S 8, S+RT 45, RT 5	67 %	93 %	64 %	41 %
Lu et al., 2009 [3]	60	RT	66 %	79 %	NR	69 %
Ligey et al., 2009 [34]	95	S+RT 79	66 % uniRT 75 % biRT	78 % uniRT 94 % biRT	70 %	24 %
Wallace et al., 2011 [4]	179	S+RT 70, RT 109	81 %	92 %	86 %	52 %
Fakhrian et al., 2012 [35]	65	S+RT 61, RT 4	86 %	83 %	72 %	48 %
Cuaron et al., 2015 [18]	85	S+RT 55, RT 30	92 %	88 %	85 %	75 %
Al Kadah et al., 2017 [36]	81	S+RT 62, 73 kurat	69 %		69 %	30 %
Pala et al., 2022 [46]	90	S+RT 56	86 %	98 %	90 %	58 %

biRT – bilaterální radioterapie, CHRT – chemoradioterapie, DMC – distanční kontrola, ipsi – ipsilaterální, kontra – kontralaterální, kurat – kurativní, LC – lokální kontrola, LRC – lokoregionální kontrola, OS – celkové přežití, S – chirurgická disekce, RC – regionální kontrola, RT – radioterapie, uniRT – unilaterální radioterapie

V roce 2006 byly publikovány výsledky metaanalýzy 33 klinických studií, které prokázaly signifikantní snížení rizika kontralaterální regionální recidivy a výskytu primárního nádoru a zároveň trend ke zlepšení celkového přežití a přežití bez nemoci u pacientů, kteří podstoupili oboustranné ozařování krku. U pacientů, kteří byli ozařováni jak na oblasti krku, tak na oblasti potenciálního výskytu primárního nádoru, bylo zaznamenáno signifikantní snížení rizika kontralaterální regionální recidivy, výskytu primárního nádoru a přežití bez nemoci oproti pacientům, kteří podstoupili pouze ozařování krku [26].

### Systémová léčba

Přínos konkomitantní chemoterapie není u pacientů s metastazujícím karcinomem do krčních uzlin jednoznačně prokázán. Autoři retrospektivního hodnocení 140 pacientů léčených definitivní radioterapií na oblast faryngeální osy a krku oboustranně referovali prodloužení celkového přežití z 22 na 40 % u pacientů, u kterých byla radioterapie kombinována s chemoterapií (HR 1,493; 95% CI 1,009–2,325;  $p < 0,05$ ) bez statisticky významného zhoršení časně a pozdní toxicity [27]. Naopak autoři jiného retrospektivního hodnocení 60 pacientů (75 % pooperační radioterapie,

25 % definitivní radioterapie) přínos konkomitantní chemoterapie s cisplatinou neprokázali, kombinovaná léčba naopak přispěla k signifikantnímu nárůstu závažné časně a pozdní toxicity [28].

### Výsledky léčby

Práce hodnotící výsledky léčby souborů > 50 pacientů referují regionální kontrolu v rozmezí 51–93 %, lokální kontrolu 75–96 %, distanční kontrolu 64–91 % a 5leté celkové přežití 22–79 % [3–5,7,15,17,18,22,23,25,27,29,30–36] (tab. 1).

Radioterapie je dnes preferována ve formě vysoce konformních technik – ra-

**Tab. 2. Retrospektivní klinická hodnocení referující výsledky kontroly a přežití v souborech pacientů léčených technikou ozařování s modulovanou intenzitou svazku (IMRT).**

Studie	n	Léčba	RC	LC	LRC	DMC	OS
Frank et al., 2007 [37]***	52	IMRT, S+RT 50 %	94 %	98 %	84 %	90 %	89 %
Klem et al., 2008 [38]*	21	IMRT	89 %	NR	NR	89 %	84 %
Madani et al., 2008 [39]*	23	IMRT, S+RT 83 %	87 %	100 %	NR	76 %	75 %
Lu et al., 2009 [40]*	18	IMRT, S+RT 44 %	89 %	94 %	NR	88 %	74 %
Sher et al., 2011 [41]*	24	IMRT	NR	NR	92 %	NR	100 %
Shoushtari et al., 2011 [42]***	27	S+IMRT	89 %	NR	NR	NR	NR
Chen et al., 2011 [43]*	60	IMRT 58 %, S+RT 75 %, RT 25 %	NR	NR	89 % CHRT 92 % RT	NR	89 % CHRT 90 % RT
Villeneuve et al., 2012 [44]**	25	IMRT	NR	100 %	100 %	NR	100 %

CHRT – chemoradioterapie, DMC – distanční kontrola, LC – lokální kontrola, LRC – lokoregionální kontrola, OS – celkové přežití, RC – regionální kontrola, RT – radioterapie, S – chirurgická disekce

\* dvouletá data, \*\* tříletá data, \*\*\* pětiletá data

dioterapie s modulovanou intenzitou svazku (intensity modulated radiotherapy – IMRT) a objemově modulovaná radioterapie kyvem (volumetric modulated arc therapy – VMAT). Oproti konvenčním technikám radioterapie umožňují tyto techniky snížení rizika xerostomie s odpovídajícím zlepšením kvality života u pacientů ozařovaných pro nádory hlavy a krku. Retrospektivní hodnocení pacientů s karcinomem neznámého primárního zdroje poukazuje na vysokou regionální kontrolu při užití IMRT referovanou v rozmezí 89–94 % [37–44] (tab. 2).

### Léčba v Ústavu radiační onkologie (ÚRO)

Pacienti s metastázami karcinomu neznámého primárního zdroje do krčních uzlin představují přibližně 3 % pacientů léčených v ÚRO pro nádory hlavy a krku. Pacienti jsou léčeni iniciální krční disekcí s následnou pooperační radioterapií nebo definitivní radioterapií. Při definitivní radioterapii v první fázi klinický cílový objem (clinical target volume – CTV) zahrnoval faryngeální osu a postižené krční uzliny s expanzí 10 mm (úprava podle anatomických bariér – kosti, svaly apod.) a krční oblasti IB–V oboustranně a retrofaryngeální uzliny; při postižení krčních uzlin oblasti III a IV byla do CTV zahrnuta i oblast VI. Ve druhé fázi byla

ozařována faryngeální osa a krční oblasti, ve kterých bylo postižení lymfatických uzlin lokalizováno, celková dávka byla v první fázi 56 Gy / 28 frakcí, v druhé fázi 14 Gy / 7 frakcí. U pooperační radioterapie CTV v první fázi zahrnoval faryngeální osu a uzlinové oblasti ve stejném rozsahu jako při definitivní radioterapii. Ve druhé fázi byla ozařována faryngeální osa a regiony krčních uzlin, ve kterých byly lokalizovány patologické uzliny, celková dávka byla v první fázi 50 Gy / 25 frakcí, ve druhé pak 20 Gy / 10 frakcí (obr. 2).

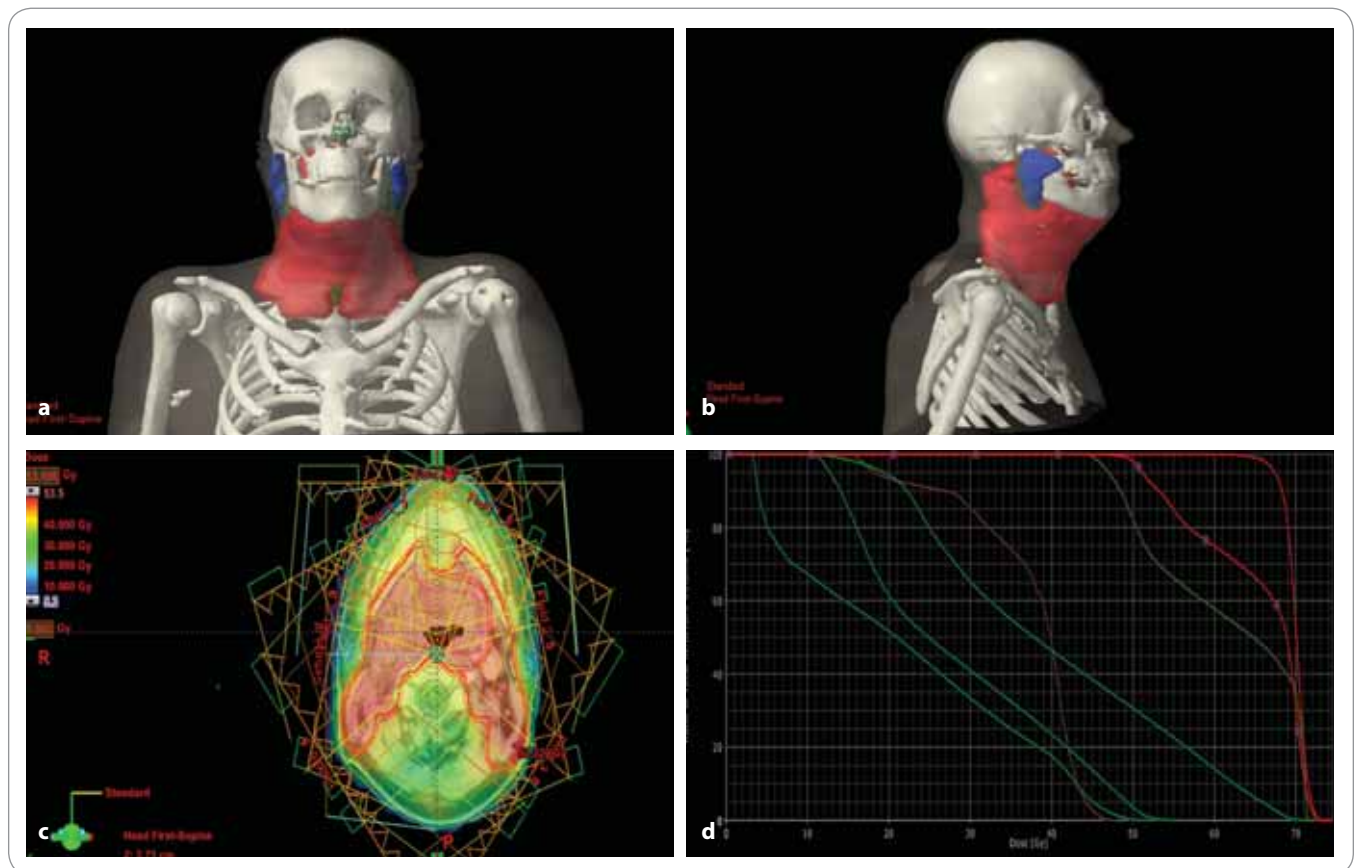
Konkomitantní chemoterapie byla doporučována u pacientů v dobrém výkonnostním a nutričním stavu v případě zvýšeného rizika (neprovedení krční disekce, neadekvátní/neradikální krční disekce, masivní uzlinové postižení, extrakapsulární šíření přes pouzdro krčních uzlin).

Retrospektivní hodnocení souboru 90 sousledných pacientů s metastázami karcinomu do krčních uzlin bez detekce přítomnosti nádoru jiné lokalizace léčených v ÚRO v období 1/2003 až 1/2018 prokázalo vysokou účinnost léčby s dlouhodobou lokoregionální a distanční kontrolou u 3/4 léčených pacientů. Při mediánu follow-up žijících pacientů byla 5letá a 10letá lokoregionální kontrola 84 %, 5letá a 10letá distanční kontrola pak byla 90 % a 89 %. Subsek-

ventní primární nádor v oblasti hlavy a krku byl v průběhu poléčebného sledování detekován pouze u dvou pacientů (v obou případech se jednalo o spinocelulární karcinom dutiny ústní), u žádného pacienta nedošlo k iniciálnímu selhání v oblasti faryngeální osy nebo kontralaterálních krčních uzlin. Pětileté a 10leté celkové přežití bylo 55 % a 42 %. Multivariační analýza neprokázala statisticky významný benefit iniciální krční disekce na hodnocené výsledky léčby [46].

Starší užívané techniky radioterapie většinou zahrnovaly ozáření všech potenciálně rizikových slizničních oblastí, tedy nazofaryngu, orofaryngu, laryngu a hypofaryngu. Taková „velkoobjemová“ radioterapie přinášela vysoké riziko pozdní toxicity vč. závažné xerostomie, dysfagie, laryngeální dysfunkce a stenózy jícnu. Recentní aktualizace doporučení Americké společnosti pro klinickou onkologii (ASCO) k diagnostice a léčbě krčních metastáz spinocelulárního karcinomu neznámého primárního zdroje [45] směřuje k individualizaci ozařovaných objemů podle rozsahu onemocnění a klinickopatologických parametrů získaných před zahájením léčby (vč. detekce lidského papilomaviru (HPV) a viru Epstein-Baarové). U HPV-asociovaných karcinomů rozsahu N1 je doporučeno ozáření pouze ipsilaterálních slizničních partií orofaryngu, obdobně





**Obr. 2. Technika ozařování faryngeální osy a oboustranných krčních uzlin u pacientů s metastazujícím karcinomem neznámého primárního zdroje do krčních uzlin.**

u HPV-negativních karcinomů N1–N2b. Při oboustranném uzlinovém postižení je doporučeno ozáření orofaryngu oboustranně. U karcinomů N1 bez extrakapsulární propagace lze bezpečně provést jednostranné ozáření krku, pacienti s mnohočetnými regionálními metastázami a/nebo extrakapsulární propagací mimo pouzdro uzliny vyžadují ozáření krku oboustranně. V případě podezření na okultní karcinom nazofaryngu je strategie léčby obdobná jako u karcinomu nazofaryngu s prokázaným primárním zdrojem v této oblasti vč. indikace systémové chemoterapie.

Oproti současným doporučením ASCO [45] byli pacienti v souboru ÚRO léčeni extenzivněji, pokud jde o dávky a ozařované objemy. Vysoká dlouhodobá lokoregionální kontrola extenzivní radio(chemo)terapií byla dosažena za cenu významné pozdní toxicity u třetiny léčených pacientů. Vzhledem k vysokému riziku závažné pozdní toxicity je proto individualizace ozařovaných ob-

jemů podle rozsahu onemocnění a jiných klinických parametrů získaných před zahájením léčby racionálním přístupem vedoucím ke zlepšení terapeutického poměru.

### Závěr

Výsledky retrospektivních hodnocení a metaanalýz ukazují na vysokou účinnost kurativní (chemo)radioterapie na oblast faryngeální osy a oboustranných krčních uzlin s dlouhodobou lokoregionální a distanční kontrolou většiny léčených pacientů. Přínos iniciální krční disekce není jednoznačně prokázán a některé práce ukazují obdobné výsledky léčby dosažené definitivní radioterapií bez iniciálního chirurgického zákroku. Vzhledem k vysoké míře časně a pozdní toxicity, kterou extenzivní radioterapie přináší, je proto preferována radioterapie ve formě vysoce konformních technik (IMRT, VMAT) s individualizací ozařovaných objemů na základě získaných vstupních klinických parametrů.

### Literatura

- Comess MS, Beahrs OH, Dockerty MB. Cervical metastasis from occult carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1957; 104(5): 607–617.
- Schmalbach CE, Miller FR. Occult primary head and neck carcinoma. *Curr Oncol Rep* 2007; 9(2): 139–146. doi: 10.1007/s11912-007-0012-5.
- Lu X, Hu C, Ji Q et al. Squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: the impact of radiotherapy. *Tumori* 2009; 95(2): 185–190. doi: 10.1177/030089160909500209.
- Wallace A, Richards GM, Harari PM et al. Head and neck squamous cell carcinoma from an unknown primary site. *Am J Otolaryngol* 2011; 32(4): 286–290. doi: 10.1016/j.amjoto.2010.05.004.
- Grau C, Johansen LV, Jakobsen J et al. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiother Oncol* 2000; 55(2): 121–129. doi: 10.1016/s0167-8140(00)00172-9.
- Sinnathambay K, Peters LJ, Laidlaw C et al. The occult head and neck primary: to treat or not to treat? *Clin Oncol* 1997; 9(5): 322–329. doi: 10.1016/s0936-6555(05)80066-4.
- Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ et al. Squamous cell carcinomas metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head-and-neck mucosal site treated with radiation therapy alone or in combination with neck dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(1): 55–63. doi: 10.1016/s0360-3016(00)01554-6.
- van de Wouw AJ, Jansen RL, Speel EJ et al. The unknown biology of the unknown primary tumour: a literature re-

- view. *Ann Oncol* 2003; 14(2): 191–196. doi: 10.1093/annonc/mdg068.
9. Cole WH, Everson TC. Spontaneous regression of cancer: preliminary report. *Ann Surg* 1956; 144(3): 366–383. doi: 10.1097/0000658-195609000-00007.
  10. Papac RJ. Spontaneous regression of cancer: possible mechanisms. *In Vivo* 1998; 12(6): 571–578.
  11. Paulus P, Sambon A, Vivegnis D et al. 18FDG-PET for the assessment of primary head and neck tumors: clinical, computed tomography, and histopathological correlation in 38 patients. *Laryngoscope* 1998; 108(10): 1578–1583. doi: 10.1097/00005537-199810000-00029.
  12. Miller FR, Hussey D, Beeram M et al. Positron emission tomography in the management of unknown primary head and neck carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131(7): 626–629. doi: 10.1001/archotol.131.7.626.
  13. Million RR, Cassisi NJ, Mancuso AA. The unknown primary. In: Million RR, Cassisi NJ (eds). *Management of head and neck cancer: a multidisciplinary approach*. Philadelphia: Lippincott 1994: 311–321.
  14. Mendenhall WM, Mancuso AA, Parsons JT et al. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Head Neck* 1998; 20(8): 739–744. doi: 10.1002/(sici)1097-0347(199812)20:8<739::aid-hed13>3.0.co;2-0.
  15. Colletier PJ, Garden AS, Morrison WH et al. Postoperative radiation for squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: outcomes and patterns of failure. *Head Neck* 1998; 20(8): 674–681. doi: 10.1002/(sici)1097-0347(199812)20:8<674::aid-hed3>3.0.co;2-h.
  16. Tong CC, Luk MY, Chow SM et al. Cervical nodal metastases from occult primary: undifferentiated carcinoma versus squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2002; 24(4): 361–369. doi: 10.1002/hed.10054.
  17. Aslani M, Sultanem K, Voung T et al. Metastatic carcinoma to the cervical nodes from an unknown head and neck primary site: is there a need for neck dissection? *Head Neck* 2007; 29(6): 585–590. doi: 10.1002/hed.20581.
  18. Cuaron J, Rao S, Wolden S et al. Patterns of failure in patients with head and neck carcinoma of unknown primary treated with radiation therapy. *Head Neck* 2016; 38 (Suppl 1): E426–E431. doi: 10.1002/hed.24013.
  19. Demiroz C, Vainshtein JM, Koukourakis GV et al. Head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary: neck dissection and radiotherapy or definitive radiotherapy. *Head Neck* 2014; 36(11): 1589–1595. doi: 10.1002/hed.23479.
  20. Dragan AD, Nixon IJ, Guerrero-Urbano MT et al. Selective neck dissection as a therapeutic option in management of squamous cell carcinoma of unknown primary. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014; 271(5): 1249–1256. doi: 10.1007/s00405-013-2643-5.
  21. Coster JR, Foote RL, Olsen KD et al. Cervical nodal metastasis of squamous cell carcinoma of unknown origin: indications for withholding radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23(4): 743–749. doi: 10.1016/0360-3016(92)90647-z.
  22. Strojan P, Anicic A. Combined surgery and postoperative radiotherapy for cervical lymph node metastases from an unknown primary tumour. *Radiother Oncol* 1998; 49(1): 33–40. doi: 10.1016/s0167-8140(98)00082-6.
  23. Reddy SP, Marks JE. Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an unknown primary site: results of bilateral neck plus mucosal irradiation vs. ipsilateral neck irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(4): 797–802. doi: 10.1016/s0360-3016(97)00025-4.
  24. Nieder C, Gregoire V, Ang KK. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get an apple? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(3): 727–733. doi: 10.1016/s0360-3016(01)01462-6.
  25. Beldi D, Jereczek-Fossa BA, D'Onofrio A et al. Role of radiotherapy in the treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary site: retrospective analysis of 113 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(4): 1051–1058. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.04.039.
  26. Liu X, Li D, Li N et al. Optimization of radiotherapy for neck carcinoma metastasis from unknown primary sites: a meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 7(48): 78736–78746. doi: 10.18632/oncotarget.12852.
  27. Shukla P, Gupta D, Bisht SS et al. Metastatic squamous cell carcinoma neck with occult primary: a retrospective analysis. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2009; 30(4): 124–130. doi: 10.4103/0971-5851.65334.
  28. Tribius S, Hoffmann AS, Bastrop S et al. HPV status in patients with head and neck of carcinoma of unknown primary site: HPV, tobacco smoking, and outcome. *Oral Oncol* 2012; 48(11): 1178–1184. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.05.022.
  29. Bataini RP, Rodriguez J, Jaulerry C et al. Treatment of metastatic neck nodes secondary to an occult epidermoid carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 1987; 97(9): 1080–1084. doi: 10.1288/00005537-198709000-00015.
  30. Harper CS, Mendenhall WM, Parsons JT et al. Cancer in neck nodes with unknown primary site: role of mucosal radiotherapy. *Head Neck* 1990; 12(6): 463–469. doi: 10.1002/hed.2880120603.
  31. Maulard C, Housset M, Brunel P et al. Postoperative radiation therapy for cervical lymph node metastases from an occult squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 1992; 102(8): 884–890. doi: 10.1288/00005537-199208000-00007.
  32. Iganaj S, Kagan R, Anderson P et al. Metastatic squamous cell carcinoma of the neck from an unknown primary: management options and patterns of relapse. *Head Neck* 2002; 24(3): 236–246. doi: 10.1002/hed.10017.
  33. Rödel RM, Matthias C, Blomeyer BD et al. Impact of distant metastasis in patients with cervical lymph node metastases from cancer of an unknown primary site. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009; 118(9): 662–669. doi: 10.1177/000348940911800911.
  34. Ligey A, Gentil J, Créhange G et al. Impact of target volumes and radiation technique on loco-regional control and survival for patients with unilateral cervical lymph node metastases from an unknown primary. *Radiother Oncol* 2009; 93(3): 483–487. doi: 10.1016/j.radonc.2009.08.027.
  35. Fakhrian K, Thamam R, Knapp S et al. Radio(chemo)therapy in the management of squamous cell carcinoma of cervical lymph nodes from an unknown primary site. A retrospective analysis. *Strahlenther Onkol* 2012; 188(1): 56–61. doi: 10.1007/s00066-011-0017-8.
  36. Al Kadah B, Pappaspyrou G, Linxweiler M et al. Cancer of unknown primary (CUP) of the head and neck: retrospective analysis of 81 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274(6): 2557–2566. doi: 10.1007/s00405-017-4525-8.
  37. Frank SJ, Rosenthal DI, Petsuksiri J et al. Intensity-modulated radiotherapy for cervical node squamous cell carcinoma metastases from unknown head-and-neck primary site: M. D. Anderson Cancer Center outcomes and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78(4): 1005–1010. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.006.
  38. Klem ML, Mechalakos JG, Wolden SL et al. Intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer of unknown primary: toxicity and preliminary efficacy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(4): 1100–1107. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.07.2351.
  39. Madani I, Vakaet L, Bonte K et al. Intensity-modulated radiotherapy for cervical lymph node metastases from unknown primary cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(4): 1158–1166. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.059.
  40. Lu H, Yao M, Tan H. Unknown primary head and neck cancer treated with intensity-modulated radiation therapy: to what extent the volume should be irradiated. *Oral Oncol* 2009; 45(6): 474–479. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.06.006.
  41. Sher DJ, Balboni TA, Haddad RI et al. Efficacy and toxicity of chemoradiotherapy using intensity-modulated radiotherapy for unknown primary of head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80(5): 1405–1411. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.029.
  42. Shoushtari A, Saylor D, Kerr KL et al. Outcomes of patients with head-and-neck cancer of unknown primary origin treated with intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(3): e83–e91. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.01.014.
  43. Chen AM, Farwell DG, Lau DH et al. Radiation therapy in the management of head-and-neck cancer of unknown primary origin: how does the addition of concurrent chemotherapy affect the therapeutic ratio? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(2): 346–352. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.031.
  44. Villeneuve H, Després P, Fortin B et al. Cervical lymph node metastases from unknown primary cancer: a single-institution experience with intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(5): 1866–1871. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.031.
  45. Maghami E, Ismaila N, Alvarez A et al. Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary in the head and neck: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2020; 38(22): 2570–2596. doi: 10.1200/JCO.20.00275.
  46. Pala M, Novakova P, Pechacova Z et al. Long-term results of radio(chemo)therapy in metastatic carcinoma to cervical lymph nodes from an unknown primary. *Adult Comorbidity Evaluation 27 score as a predictor of survival*. *Strahlenther Onkol* 2023; 199(2): 149–159. doi: 10.1007/s00066-022-01983-6.

# Stereotaktická radioterapie v léčbě časného stadia nemalobuněčného karcinomu plic

## Stereotactic body radiation therapy in the treatment of early-stage non-small cell lung cancer

Resová K.<sup>1,2</sup>, Paračková T.<sup>1,2</sup>, Cvek J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Onkologická klinika FN Ostrava

<sup>2</sup> LF Univerzity Palackého v Olomouci

### Souhrn

**Východiska:** Stereotaktická radioterapie (stereotactic body radiation therapy – SBRT) či stereotaktická ablativní radioterapie (stereotactic ablative radiotherapy – SABR) se stala standardem léčby u pacientů s časným stadiem nemalobuněčného karcinomu plic (early-stage non-small cell lung cancer – ES-NSCLC), kteří nejsou způsobilí k chirurgickému zákroku nebo operaci odmítají. SBRT je metoda zevní radioterapie, která přesně dodává vysokou dávku záření v jedné nebo několika léčebných frakcích. Režimy s biologicky ekvivalentní dávkou  $\geq 100$  Gy jsou spojeny s dobrou lokální kontrolou a celkovým přežitím, vyšším než u konvenčně frakcionované radioterapie. V indikaci SBRT stále existují sporné oblasti, kde jsou údaje omezené – indikace u starších a komorbidních pacientů, indikace léčby bez histologické verifikace, léčba centrálních/ultracentrálních lézí, indikace u tumorů větších než 5 cm, indikace u operabilních pacientů. Rovněž optimální postup při sledování pacientů po SBRT pro ES-NSCLC zůstává nejasný, vč. frekvence zobrazování, použití PET-CT a požadavků na biopsii. CT změny po SBRT se liší od změn po konvenční radioterapii a je obtížné je odlišit od recidivy nádoru. Vzhledem k vysoké míře lokální kontroly po SBRT plic jsou data o léčbě lokálního selhání nedostatečná. **Cíl:** Cílem sdělení je shrnout současné poznatky o významu SBRT v indikaci časného karcinomu plic nemalobuněčného typu.

### Klíčová slova

časné stadium nemalobuněčného karcinomu plic – nemalobuněčný karcinom plic – stereotaktická radioterapie – stereotaktická ablativní radioterapie

### Summary

**Background:** Stereotactic body radiation therapy (SBRT) is now a standard treatment option for patients with early-stage non-small cell lung cancer (ES-NSCLC) who are unfit for surgery or refuse to undergo an operation. SBRT is a method of external beam radiotherapy that accurately delivers a high dose of irradiation in one or few treatment fractions. Intensive regimens of biologically effective dose  $\geq 100$  Gy are associated with good local control and overall survival, higher than in conventionally fractionated radiotherapy. There are still controversial areas in the SBRT indication where data are limited – indications for elderly and comorbid patients, indications for treatment without histological verification, treatment of central/ultracentral lesions, indications for tumors larger than 5 cm, indications for operable patients. The optimal follow-up practice of these patients also remains unclear, including the frequency of imaging, the use of PET-CT, and requirements for biopsy. CT changes after SBRT differ from those following conventional radiotherapy and it is difficult to distinguish them from tumor recurrence. Due to the high local control achieved with lung SBRT, data on the treatment of local failure are insufficient. **Purpose:** The aim of the publication is to demonstrate the current information and the importance of SBRT for patients with ES-NSCLC.

### Key words

early-stage lung cancer – non-small cell lung cancer – stereotactic body radiotherapy – stereotactic ablative radiotherapy

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

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

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

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



MUDr. Kamila Resová

Onkologická klinika

LF OU a FN Ostrava

17. listopadu 1790/5

708 00 Ostrava-Poruba

e-mail: kamila.resova@fno.cz

Obdrženo/Submitted: 8. 5. 2023

Přijato/Accepted: 11. 6. 2023

doi: 10.48095/ccko2023370

## Úvod

Standardem léčby časného stadia nemalobuněčného karcinomu plic (early-stage non-small cell lung cancer – ES-NSCLC) je radikální chirurgický výkon. Chirurgické řešení však u velké části pacientů není možné pro závažné komorbidity či nedostatečné plicní funkce nebo pacienti operaci odmítají. Očekává se, že s tím, jak celosvětová populace stárne a bude prováděn screening rakoviny plic u vysoce rizikových populací, bude se zvyšovat podíl inoperabilních pacientů s rakovinou plic časného stadia.

V případech kontraindikace radikálního chirurgického výkonu (lobektomie se systematickou disekcí mediastinálních lymfatických uzlin) se stala u nádorů s periferní lokalizací již standardní léčebnou modalitou stereotaktická radioterapie (stereotactic body radiation therapy – SBRT). Kontroverznější je využití u tumorů centrálních, resp. ultracentrálních. Použití u operabilních případů by mělo být v rámci klinických studií.

SBRT či stereotaktická ablativní radioterapie (stereotactic ablative body radiotherapy – SABR) je technika radioterapie, kterou charakterizuje vysoká dávka záření na frakci, léčba v jedné nebo několika málo (obvykle 1–5) frakcích, vysoce konformní ohraničení léčeného objemu a prudký dávkový gradient mimo ozařovaný objem s výslednou vysokou biologickou dávkou v ozařovaném objemu (biologically effective dose – BED). Základní je v této oblasti přesný a důsledný management dýchacích pohybů.

## SBRT v indikaci medicínsky inoperabilního tumoru s periferní lokalizací

Množství důkazů založených na prospektivních studiích a retrospektivních analýzách podporují SBRT u medicínsky inoperabilního ES-NSCLC (s velikostí tumoru  $\leq 5$  cm) jako dobře proveditelnou léčbu s kurativním záměrem a u periferně uložených nádorů jako léčbu bezpečnou [1–4].

Ve srovnání s konvenční radioterapií dosahuje jednoznačně lepší lokální kontroly nádoru (84–98 % vs. 60 %) a celkového přežití (overall survival – OS) [5]. Přesné dodání vysoké dávky

souvisí nejen se zlepšením lokální kontroly, rovněž umožňuje významné snížení expozice zdravých tkání vysokým dávkám, což vede ke snížení rizika nežádoucích účinků. Toxicita bývá zpravidla jen mírná (dle CHISEL grade 3 a 4 u 11 % a 2 % pacientů, dle RTOG 0236 grade 3 a 4 u 27,3 % a 3,6 % pacientů, toxicita grade 5 nebyla zaznamenána).

SBRT se nejčastěji používá pro nádory velikosti  $\leq 5$  cm, ačkoli vybrané větší nádory mohou být léčeny bezpečně, pokud jsou dodrženy dávkové limity v rizikových orgánech.

I přes nejednotnost frakcionačních režimů – 48 Gy v 4 frakcích (Japonsko), 54–60 Gy v 3 frakcích (Severní Amerika), 60 Gy v 5–8 frakcích (Evropa) – biologicky představuje vysoce efektivní dávky (BED 105...180 pro frakcionaci 48 Gy v 4 frakcích...60 Gy v 3 frakcích), ve srovnání s konvenční frakcionací 70 Gy v 35 frakcích (BED 84 Gy). Pro periferně uložené nádory s velikostí  $\leq 5$  cm zároveň představují dávky bezpečné, zpravidla jen s mírnou toxicitou.

Intenzivní režimy BED  $\geq 100$  Gy jsou spojeny s významně lepší lokální kontrolou [6] a přežitím [7].

S pokrokem v léčebné technologii jsou hlavními modalitami SBRT léčby CyberKnife a SBRT s využitím lineárního urychlovače. Navzdory jejich širokému použití existují jen omezené srovnávací studie o klinických výsledcích mezi těmito dvěma modalitami SBRT [8,9].

Z fyzikálního hlediska někdy předepsované dávky neúplně popisují skutečně dodané dávky, které také velmi závisí na tom, jak je dávka předepsána (izocentrum vs. izodóza), zda jsou použity korekce heterogenity hustoty tkáně a typu algoritmu výpočtu dávky [10,11]. Ukázalo se, že některé algoritmy nadhodnocují dávku dodanou do cílových objemů, což může vést k poddávkování ve srovnání s dávkou předepsanou. To vše musí být vzato v úvahu při interpretaci nebo používání režimů podle předchozích studií.

## Indikace u starších pacientů a se závažnými komorbiditami, predikce přežití

Pokud pacienti nejsou léčeni, je i přes časný stadium NSCLC dlouhodobé pře-

žití nízké a naprostá většina umírá na rakovinu plic. Populační studie z registru v Kalifornii vyhodnotila 1 432 pacientů stadia I NSCLC, u kterých nebyla podána žádná onkologická léčba, a u těchto neléčených pacientů byl medián OS 9 měsíců [12].

Medicínsky inoperabilní a často letitější pacienti přinášejí nezdědka dilema v rozhodování mezi nejlepší podpůrnou léčbou a kurativní léčbou. Podle doporučení Evropské společnosti pro léčebnou radiologii a onkologii (ESTRO) je nutno zohlednit očekávanou délku života. V několika studiích se pokoušeli autoři zhodnotit a identifikovat prediktivní faktory, které by korespondovaly s časnou mortalitou (pacienti, kteří zemřeli do 6 měsíců po léčbě) a vyselektovat podskupinu pacientů, u kterých by kurativní přístup nepřinášel benefit. Index komorbidity dle Charlsonové CCI [13] je dobře zavedeným nástrojem pro odhad dlouhodobějšího přežívání, avšak pro predikci časné smrti nestačí. Závěry studií ukazují, že zatím neexistuje spolehlivý prediktor časné mortality po SBRT [14–16].

Populační analýzy prokazují zlepšení OS u stadia I NSCLC při zavedení SBRT v populaci starších pacientů [17–19], SBRT je účinná a proveditelná i u pacientů za závažnými komorbiditami a velmi špatnou plicní funkcí bez závažné toxicity, a proto může být doporučována i těmto pacientům [20].

Účinnost a bezpečnost byla hodnocena i u populace letitějších pacientů [21,22], Brooks et al. ve své práci neshledali rozdíl v četnosti toxicity mezi populací ve věku  $\leq 75$  let a populací ve věku  $> 75$  let [23].

## Indikace bez histologické verifikace

Typickou indikací pro léčbu představuje pacient s medicínsky inoperabilním NSCLC časného stadia (velikost  $\leq 5$  cm) s histologicky potvrzeným nádorem a s provedeným vyšetřením PET s využitím fluorodeoxyglukózy (FDG-PET), které vyloučilo generalizaci či uzlinové postižení [24,25]. K léčbě je indikován cestou multidisciplinárního týmu.

Histopatologické potvrzení by mělo být provedeno vždy, když je to schůdné, nicméně někdy je verifikace nevýtežná



nebo spojená s přílišnými riziky komplikací [26]. V tomto případě jsou posuzována klinická a radiologická kritéria malignity a provedení zobrazení FDG-PET je dnes již standardně doporučováno [27]. Swensen et al. [28] popsali model pro odhad pravděpodobnosti malignity u solitárních plicních uzlů na základě klinických a radiologických charakteristik, tento model byl ověřen v dalších pracích [29,30]. Pokud je malignita posuzena jako vysoce pravděpodobná, je opodstatněná tzv. empiricky indikovaná SBRT. Berman et al. hovoří o aplikaci racionálního přístupu nad empirii [31].

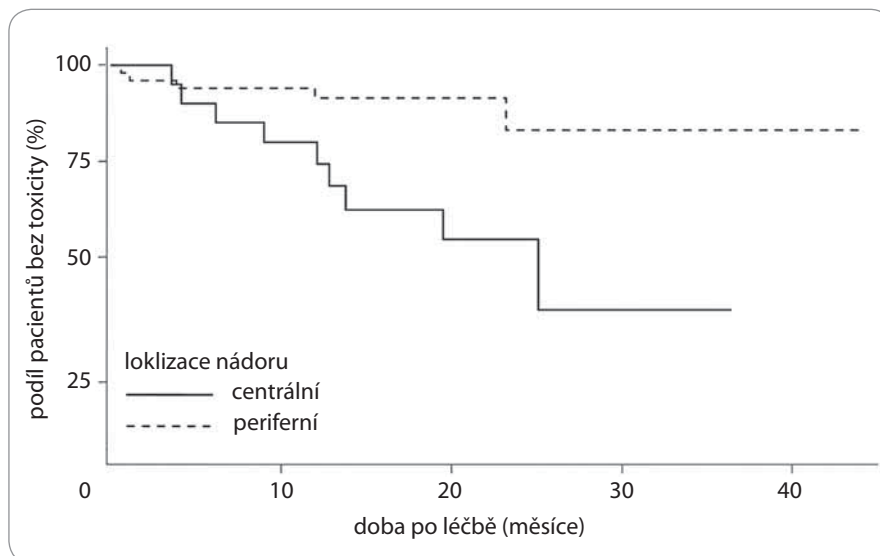
Nižší četnost histologických verifikací je často kritizována, avšak ve studiích se výsledky léčby u pacientů s nebo bez histologické verifikace neliší [32]. Data ze studií by měla zmírnit potenciální obavy lékařů, kteří váhají s léčbou křehkých pacientů bez biopsie a s empirickou indikací k SBRT.

**V souladu s doporučením Americké společnosti pro léčebnou radiologii a onkologii (ASTRO) je vhodné, aby vždy, když je to možné, byla před SBRT provedena biopsie k histologickému potvrzení diagnózy malignity [1]. Pacienti bez histologického potvrzení malignity musí být hodnoceni multidisciplinárně, aby se dosáhlo konsenzu, zda je léze rentgenově a klinicky konzistentní s karcinomem plic. Rozhodnutí pokračovat nebo ne v empirické SBRT musí být multidisciplinárním rozhodnutím, které bere v úvahu specifické faktory pacienta a nádoru.**

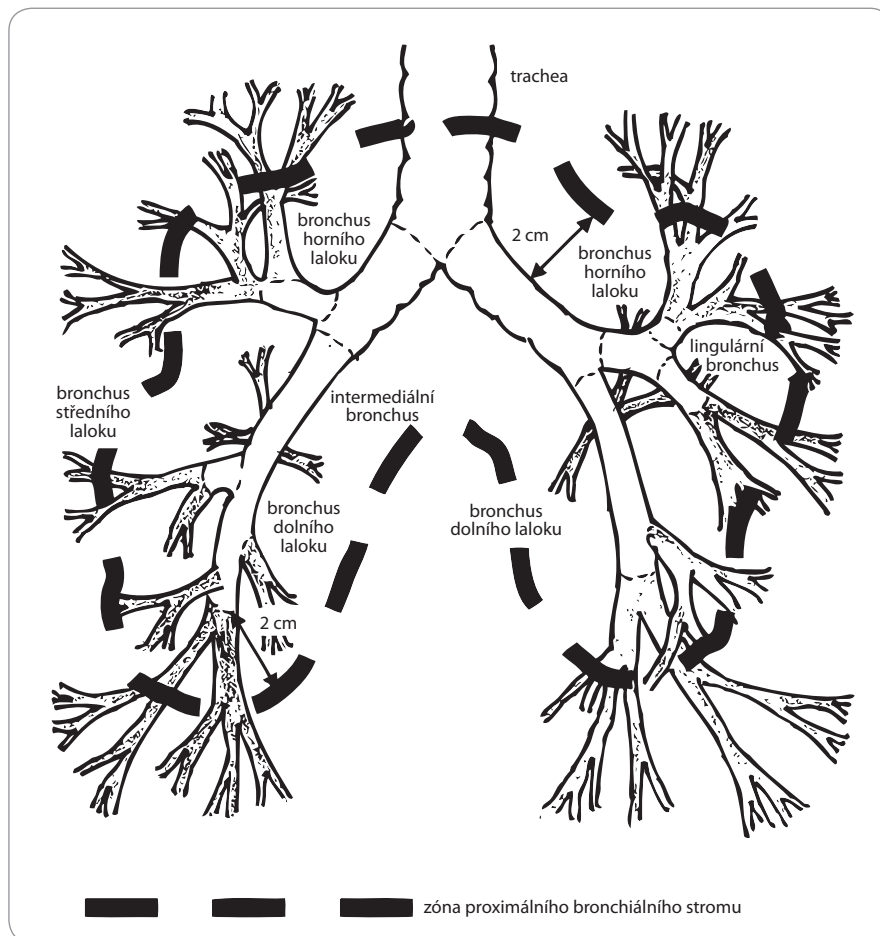
### Problematika centrálních tumorů

SBRT u centrálně umístěných nádorů s sebou nese specifická rizika ve srovnání s léčbou periferně lokalizovaných nádorů (graf 1, obr. 1) [33–36]. Použití režimů se třemi frakcemi se v této lokalitě nedoporučuje [1].

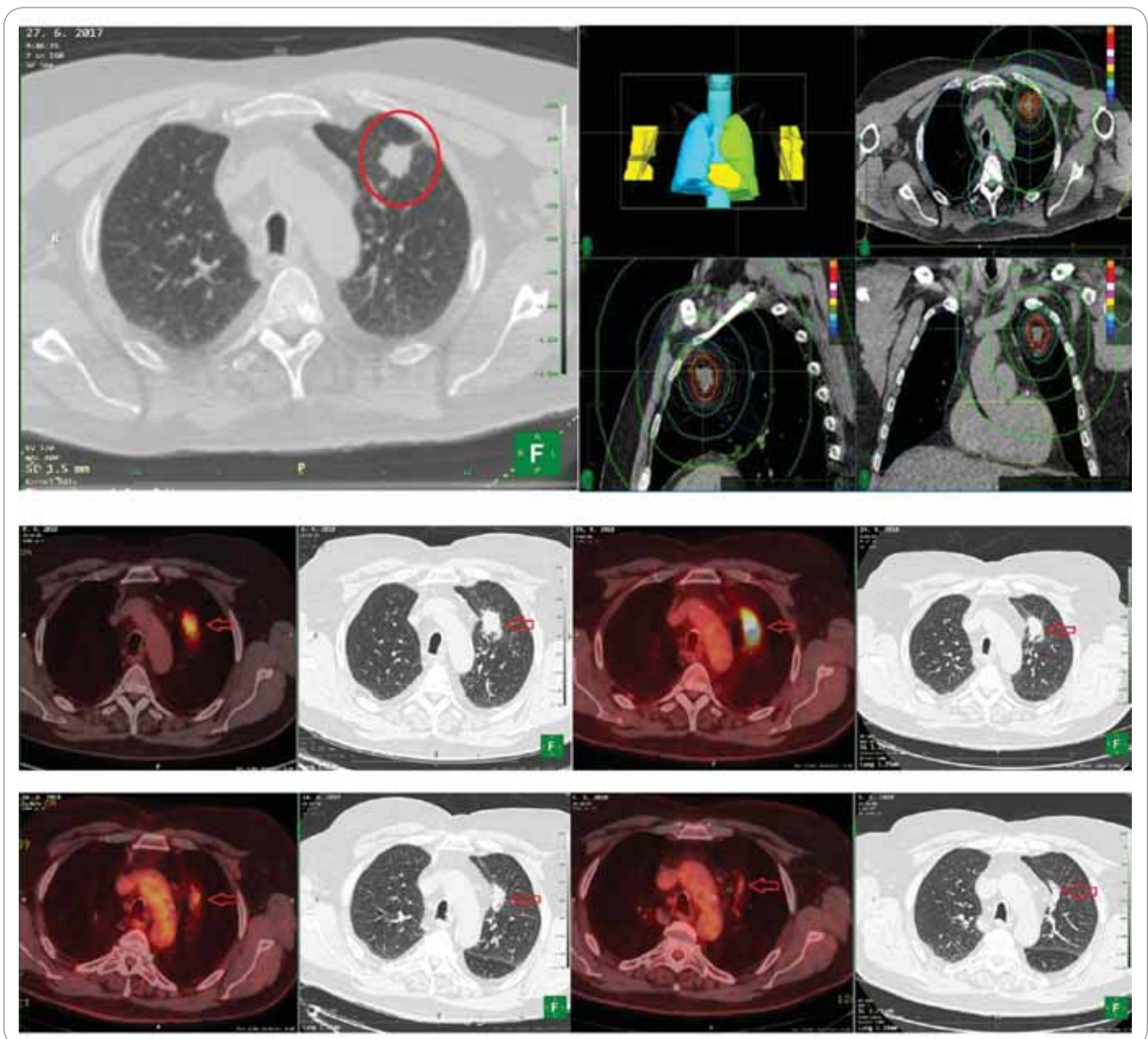
Studie RTOG 0813 fáze I/II se zaměřila na vyhodnocení eskalujících dávek záření v rozmezí 50–60 Gy v pěti frakcích obden u centrálních nádorů  $\leq 5$  cm (vč. nádorů do 2 cm od tracheobronchiálního stromu a nádorů přiléhajících k perikardu, mediastinu nebo páteři). U čtyř pacientů (z toho jednoho léčeného dávkou 10,5 Gy v pěti frakcích, dvou léče-



**Graf 1.** Kaplan-Meierova křivka srovnávající pacienty s nádory v centrální (perihilární) a centrální mediastinální oblasti a pacienty s periferními nádory. V klíčové studii u pacientů s centrálními nádory léčených režimem 60–66 Gy ve třech frakcích, bylo riziko těžké toxicity 11× vyšší než u periferních nádorů [33]. Byla definována „nebezpečná zóna“ stereotaktické radioterapie a následné multiinstitucionální studie vyloučily pacienty s nádory v této oblasti.



**Obr. 1.** Schéma plic znázorňující definici perihilární/centrální nádorové oblasti. V protokolech studií je tato oblast označována jako zóna proximálního bronchiálního stromu.



**Obr. 2. Kazuistika pacienta s podezřením na selhání lokální kontroly.** Navigační CT před stereotaktickou radioterapií a léčebný plán, 60 Gy v 3 frakcích na 81% izodózu, následné sledování, PET/CT po 8 měsících ( $SUV_{max}$  5,5; velikost 31 × 22 mm), po 13 měsících ( $SUV_{max}$  6; velikost 29 × 18 mm), po 23 měsících ( $SUV_{max}$  4,1; velikost 28 × 8 mm), po 32 měsících ( $SUV_{max}$  2,1; velikost 26 × 3 mm). Nález 13 měsíců po léčbě vysoce podezřelý ze selhání lokální kontroly, na dalších kontrolách již s metabolickou a morfológickou regresí. (Z archivu FN Ostrava).

$SUV_{max}$  – maximální standardizovaná hodnota utilizace

ných 11,5 Gy v pěti frakcích a jednoho léčeného 12 Gy v pěti frakcích) se vyskytly nežádoucí účinky stupně 5 nebo fatální nežádoucí účinky [37].

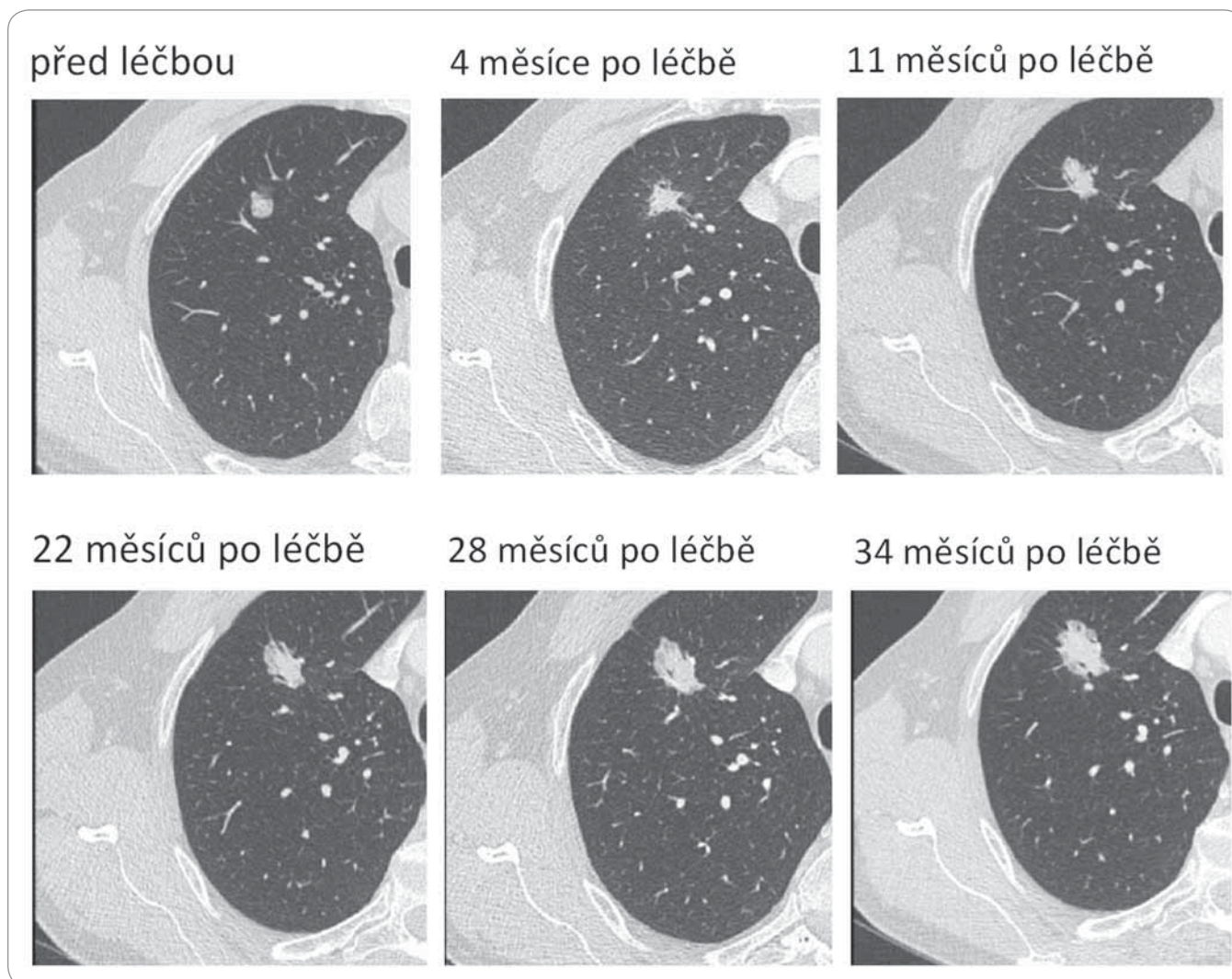
V současné době jsou stále nezralé dlouhodobé výsledky, zda existuje dávka, která vede k rovnováze mezi lokální kontrolou a toxicitou. Jsou doporučovány režimy s nižším  $BED_3$  50 Gy v pěti frakcích a 60 Gy v osmi frakcích.

Rovněž definice „centrální umístění“ není ve studiích důsledně definována, jak ukazují následující příklady: 1) podle Skupiny radiční onkologie (RTOG) 0236: nádor ≤ 2 cm od proximálního bronchiálního stromu (proximal bronchial tree – PBT) [38]; 2) doporučení Mezinárodní asociace pro studium nádorů plic (IASLC): nádor ≤ 2 cm od jakékoli kritické mediastinální struktury vč. bronchiál-

ního stromu, jícnu, srdce, hlavních cév, míchy, brachiálního plexu, frenického a rekurentního laryngeálního nervu [39]; 3) RTOG 0813: nádor ≤ 2 cm k PBT nebo dotýkající se mediastinální pohrudnice [40]; 4) někteří autoři dále rozšířili zónu o nádory ≤ 6 mm od perikardu nebo 1 cm kolem mediastina [41,42].

Zvláštní pozornost je věnována ultra-centrálním lézím, které jsou definovány





Obr. 3. Kazuistika pacienta se selháním lokální kontroly. Stereotaktická radioterapie 33 Gy v 1 frakci na 77% izodózu, následné sledování, na CT vyšetření suspektní selhání lokální kontroly, potvrzeno PET/CT, indikován k chirurgickému zákroku s histologicky pozitivním nálezem. (Z archivu FN Ostrava).

jako léze, jejichž objem nádoru nebo plánovací cílový objem přiléhá k PBT a/nebo jiným mediastinálním strukturám (jícen a velké cévy).

Spolehlivé údaje o toleranci mediastinálních struktur k vysokým dávkám hypofrakcionovaného záření jsou omezené. Otázky týkající se účinnosti a bezpečnosti jsou řešeny v prospektivní multicentrické studii (EORTC 22113-08113–LungTech) [43].

#### Indikace u tumorů o velikosti > 5 cm

Informace o SBRT pro medicínsky inoperabilní NSCLC s negativními uzlinami s primárními nádory o velikosti > 5 cm jsou omezené [44–46].

V dostupných studiích shodně podporují SBRT jako bezpečnou léčebnou strategii pro starší pacienty s většími neoperovatelnými nádory NSCLC, s dobrou lokální kontrolou, s tendencí k nižší toxicitě a lepšímu přežití ve srovnání s jinými formami radioterapie (radioterapie s modulovanou intenzitou svazku nebo trojrozměrná konformní radioterapie).

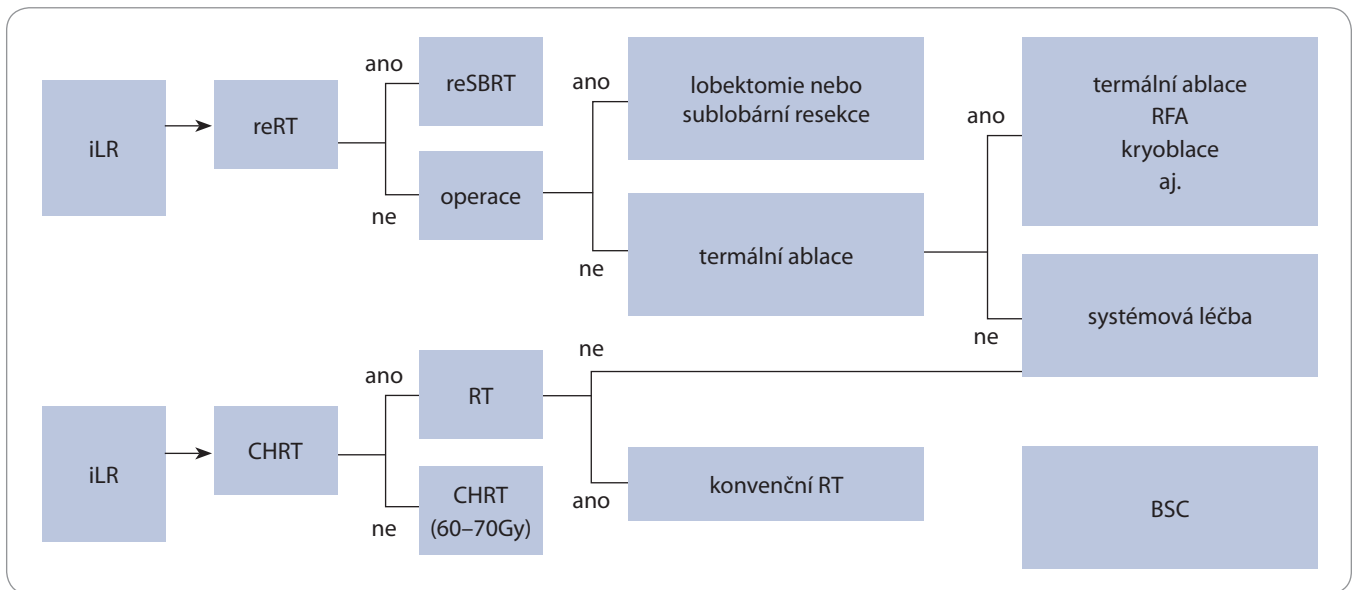
Převládajícím typem progresu nemoci v této populaci byla relativně časná generalizace nemoci, což naznačuje nutnost zvažování systémové léčby.

#### Indikace u operabilních pacientů

Kontroverzní indikací zůstává operabilní pacient. Známé prospektivní studie STARS (NCT00840749),

ROSEL (NCT00687986) a ACOSOG Z4099 (NCT01336894) porovnávaly chirurgii a SBRT musely být předčasně ukončeny kvůli nízkému náboru. Shromážděná analýza ze studií ROSEL a STARS naznačila zlepšení OS a přežití bez recidivy po 3 letech ve prospěch SBRT, avšak tyto výsledky vycházely z nízkého počtu pacientů a krátké doby sledování, což vyžaduje opatrnost při interpretaci těchto údajů [47].

Revidovaná studie STARS, kde ve skupině SBRT byl již větší počet pacientů a střední doba sledování byla 5,1 roku, bylo zjištěno podobné OS pro obě skupiny (SBRT vs. videoasistovaná torakoskopická chirurgická lobektomie s disekcí lymfatických uzlin mediastina [48].



**Schéma 1. Management záchranné léčby.** U iLR byla reSBRT preferovanou záchrannou terapií kvůli své nízké morbiditě. Opakované použití SBRT bylo možné, pokud byla iLR dostatečně daleko od kritických centrálních struktur hrudníku nebo byla mimo původní ozařovaný objem (> 1 cm od počátečního plánovacího cílového objemu SBRT). Pro iLR zasahující do oblastí předchozí léčby (tj. okrajové recidivy) byla pro bezpečnost použita alternativa k 50 Gy v 4 frakcích (často 70 Gy v 10 frakcích). U pacientů s iRR byla preferována bimodální léčba s ozařením uzlin a systémová terapie. Tento přístup je podobný jako u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic stadia II nebo III s pozitivním nálezem v oblasti lymfatických uzlin.

BSC – nejlepší podpůrná léčba, CHRT – chemoradioterapie, iLR – izolovaná lokální recidiva, iRR – izolovaná regionální recidiva, reRT – opakovaná radioterapie, reSBRT – opakovaná stereotaktická radioterapie, RFA – radiofrekvenční ablace

Problémem některých retrospektivních studií je heterogenita studovaných kohort, jednak různými rozsahy resekce a jednak různými chirurgickými přístupy. Spencer et al. analyzují výsledky léčby 468 pacientů, kteří podstoupili operaci (316 pacientů), SBRT (99 pacientů) nebo konvenčně frakcionovanou stereotaktickou radioterapii (53 pacientů). Chirurgická léčba v této studii sestávala buď z pneumektomie, lobektomie, nebo sublobární resekce. Přestože bylo OS ve skupině SBRT ve srovnání s chirurgickým zákrokem nižší, autoři nenalezli žádný rozdíl ve specifickém přežití [48].

Detillon et al. zahrnuli pouze pacienty, kteří byli léčeni lobektomií pomocí videoasistované torakoskopické chirurgie (video-assisted thoracoscopic surgery – VATS). Celkem 792 pacientů ve věku  $\geq 65$  let s klinickým stadiem I NSCLC podstoupilo VATS lobektomii nebo SBRT. V této studii byl medián OS významně lepší v chirurgické skupině (operace: 77 měsíců; SBRT: 38 měsíců) [49].

V současné době tedy nebylo dosaženo jednoznačného konsenzu a toto téma je stále žhavě diskutované na vel-

kých konferencích hrudní onkologie, i proto, že zatím nejsou k dispozici data z dlouhodobého sledování.

Každý pacient s operabilním stadiem NSCLC, u kterého se uvažuje o SBRT, by měl být vyšetřen hrudním chirurgem, nejlépe v multidisciplinárním prostředí, aby se snížila specializační zátěž [1].

U pacientů s vysokým operačním rizikem, kdy je SBRT nabízena jako alternativa k chirurgickému řešení, by pacienti měli být informováni, že SBRT může mít nižší toxicitu léčby v krátkodobém horizontu a že dlouhodobější výsledky nejsou přesně ověřeny [51].

Ačkoli se SBRT jeví jako slibná alternativa k chirurgickému zákroku pro vysoce rizikové pacienty a pro pacienty, kteří odmítají chirurgickou léčbu, jsou k adekvátnímu srovnání těchto léčebných modalit nezbytná robustnější klinická data, zejména pokud se jedná o SBRT pro pacienty s nízkým rizikem. V současné době probíhají randomizované studie zaměřené na OS u SBRT oproti sublobární resekci u pacientů s vysoce rizikovým operabilním NSCLC (STABLEMATES, NCT02468024)

a u SBRT oproti lobektomii (VALOR, NCT02984761).

### Úskalí při sledování pacientů – rozlišení recidivy od poradiačních změn

Sledování pacientů po léčbě by mělo být prováděno na pracovišti, kde byla léčba prováděna, optimální postup sledování těchto pacientů však zůstává nejasný (obr. 2). CT zobrazení a klinické vyšetření je doporučeno provádět každé 3 měsíce (někde až 6 měsíců) po dobu prvních 2 let, poté každých 6 měsíců po dobu dalších 3 let a poté jednou ročně. Optimální frekvence zatím nebyla přesně stanovena, měla by zohledňovat stav pacienta a schopnost podstoupit záchrannou léčbu. PET vyšetření je doporučeno v případech podezření na relaps onemocnění [52].

### Nálezy po SBRT

Na základě zobrazovacích vyšetření po léčbě mnoho studií uvádí 3letou míru lokální kontroly okolo 90 %. Skutečná míra patologické kompletní odpovědi (pathologic complete response – pCR)



však není známa. U většiny pacientů je na CT po SBRT patrné lokální poškození plic vyvolané zářením, které zhoršuje dehtekci lokálních recidiv [53].

Radiologické změny jsou zcela odlišné od změn po konvenční radioterapii, vyvíjí se až po dobu několik let, jako akutní změny je lze hodnotit do 6 měsíců (odpovídají pneumonickým změnám) a jako chronické po 6 měsících (odpovídají změnám fibrotickým) [54,55].

V pracích zabývajících se CT změnami po SBRT mezi nejčastější známky recidivy patří zvětšení velikosti po 12 měsících od SBRT [56,57]. Vzhledem k tomu, že obraz fibrózy po SBRT může napodobovat progresi nádoru, lokální selhání léčby by mělo být potvrzeno buď biopsií, nebo FDG-PET vyšetřením [58]. V období 6–9 měsíců po SBRT by však výsledky FDG-PET měly být interpretovány s opatrností. Přechodné zvýšení standardizované hodnoty utilizace (standardized uptake value – SUV) do 6 měsíců může odpovídat poradiační zánětlivé reakci, zpravidla ale nepřekračuje  $SUV_{max} > 5$  [59]. V případech s  $SUV_{max} > 5$ , které se vyskytují po době delší než 6 měsíců od SBRT, by pacienti měli podstoupit biopsii, aby se potvrdila recidiva, pokud je plánována záchranná terapie (obr. 3). Biopsie z oblasti ozářených lézí během 3 měsíců od SBRT se však nedoporučuje, protože pokračující proces smrti rakovinných buněk a imunitní infiltrace může vést k vysoké míře falešné pozitivivity. Navíc pokud byl bronchiální strom do značné míry ozářen, endobronchiální ultrazvuk by se měl těmto oblastem vyhnout, aby se zabránilo pístěti v důsledku zhoršeného hojení.

Zajímavé jsou výsledky studie MISSILE, která přináší poměrně unikátní data týkající se léčebné odpovědi po SABR. Pacienti byli léčeni neoadjuvantní SABR a následně po 10 týdnech operování. Překvapivě byla zjištěna nižší míra pCR (60 %), což přináší řadu otázek s ohledem na uváděnou vysokou míru lokální kontroly, která je však hodnocena pomocí zobrazovacích metod [60].

### Záchranná léčba

Brooks et al. se zabývali diagnostikou a managementem izolované lokální recidivy) a izolované regionální recidivy

(schéma 1). Důležitým zjištěním bylo, že střední doba OS u pacientů, kteří podstoupili záchrannou terapii, byla podstatně delší než u pacientů, kteří záchrannou terapii nepodstoupili (35,5 vs. 7,3 měsíce) [61,62].

Lokální selhání po SBRT nebývá časté, z tohoto důvodu jsou údaje o bezpečnosti a účinnosti záchranné SBRT omezené. Kennedy et al. uvádějí lokální kontrolu při reSBRT 81 % v 2letém sledování, Hearn et al. 60 % při sledování 14 měsíců; u obou prací byla hlášena pouze mírná toxicita [63,64].

### Závěr

SBRT v indikaci medicínsky inoperabilního NSCLC se zařadila jako dobře proveditelná a bezpečná léčba s kurativním záměrem. Tam, kde není operační zákrok možný nebo jej pacient odmítá, je vždy vhodné o této léčbě uvažovat, vč. indikace u pacientů se závažnými a/nebo vícečetnými komorbiditami.

### Literatura

1. Videtic GMM, Donington J, Giuliani M et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7(5): 295–301. doi: 10.1016/j.prro.2017.04.014.
2. Timmerman RD, Paulus R, Galvin J et al. Stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer patients: analysis of RTOG 0236. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(3): S3. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.033.
3. Timmerman RD, Hu C, Michalski J et al. Long-term results of RTOG 0236: a phase II trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in the treatment of patients with medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90(1): S30.
4. Guckenberger M. What is the current status of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer? *J Thorac Dis* 2011; 3(3): 147–149. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2011.06.04.
5. Ball D, Tao Mai G, Vinod S et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(4): 494–503. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30896-9.
6. Onishi H, Araki T, Shirato H et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I non-small cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer* 2004; 101(7): 1623–1631. doi: 10.1002/cncr.20539.
7. Zhang J, Yang F, Li B et al. Which is the optimal biologically effective dose of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer? A meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(4): e305–e316. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.034.
8. Deshpande SR, Grubb WR, Kharouta M et al. A comparative study of patients with early-stage non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy using CyberKnife and linear accelerator-based volu-

metric modulated arc therapy. *Pract Radiat Oncol* 2022; 12(3): 200–209. doi: 10.1016/j.prro.2021.12.011.

9. Diamant A, Heng VJ, Chatterjee A et al. Comparing local control and distant metastasis in NSCLC patients between CyberKnife and conventional SBRT. *Radiother Oncol* 2020; 144: 201–208. doi: 10.1016/j.radonc.2020.01.017.

10. Liu MB, Eclow NCW, Trakul N et al. Clinical impact of dose overestimation by effective path length calculation in stereotactic ablative radiation therapy of lung tumors. *Pract Radiat Oncol* 2013; 3(4): 294–300. doi: 10.1016/j.prro.2012.09.003.

11. Xiao Y, Papiez L, Paulus R et al. Dosimetric evaluation of heterogeneity corrections for RTOG 0236: stereotactic body radiotherapy of inoperable stage I-II non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(4): 1235–1242. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.11.019.

12. Raz DJ, Zell JA, Ignatius Ou SH et al. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest* 2007; 132(1): 193–199. doi: 10.1378/chest.06-3096.

13. Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5): 373–383. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.

14. Kopeck N, Paludan M, Petersen J et al. Co-morbidity index predicts for mortality after stereotactic body radiotherapy for medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2009; 93(3): 402–407. doi: 10.1016/j.radonc.2009.06.002.

15. Baker S, Sharma A, Peric R et al. Prediction of early mortality following stereotactic body radiotherapy for peripheral early-stage lung cancer. *Acta Oncol* 2019; 58(2): 237–242. doi: 10.1080/0284186X.2018.1532602.

16. Klement RJ, Belderbos J, Grills I et al. Prediction of early death in patients with early-stage NSCLC – can we select patients without a potential benefit of SBRT as a curative treatment approach? *J Thorac Oncol* 2016; 11(7): 1132–1139. doi: 10.1016/j.jtho.2016.03.016.

17. Haasbeek CJA, Palma D, Visser O et al. Early-stage lung cancer in elderly patients: a population-based study of changes in treatment patterns and survival in the Netherlands. *Ann Oncol* 2012; 23(10): 2743–2747. doi: 10.1093/annonc/mds081.

18. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ et al. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol* 2010; 28(35): 5153–5159. doi: 10.1200/JCO.2010.30.0731.

19. Shrivani SM, Jiang J, Chang JY et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84(5): 1060–1070. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.07.2354.

20. Palma D, Lagerwaard, Rodrigues G et al. Curative treatment of stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(3): 1149–1156. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.03.005.

21. Cassidy RJ, Patel PR, Zhang X et al. Stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer in patients 80 years and older: a multi-center analysis. *Clin Lung Cancer* 2017; 18(5): 551–558.e6. doi: 10.1016/j.clcl.2017.03.006.

22. Bei Y, Murakami N, Nakayama Y et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung cancer in octogenarians and older: an alternative treatment. *J Radiat Res* 2020; 61(4): 586–593. doi: 10.1093/jrr/rraa027.

23. Brooks ED, Sun B, Zhao L et al. Stereotactic ablative radiation therapy is highly safe and effective for elderly patients with early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 98(4): 900–907. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.12.022.

24. Stiles BM, Servais EL, Lee PC et al. Point: clinical stage IA non-small cell lung cancer determined by computed

- tomography and positron emission tomography is frequently not pathologic IA non-small cell lung cancer: the problem of understaging. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137(1): 13–19. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.09.045.
25. Park HK, Jeon K, Koh WJ et al. Occult nodal metastasis in patients with non-small cell lung cancer at clinical stage IA by PET/CT. *Respirology* 2010; 15(8): 1179–1184. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01793.x.
26. Wiener RS, Wiener DC, Gould MK. Risks of transthoracic needle biopsy: how high? *Clin Pulm Med* 2013; 20(1): 29–35. doi: 10.1097/CPM.0b013e31827a30c1.
27. Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 2005; 128(4): 2490–2496. doi: 10.1378/chest.128.4.2490.
28. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM et al. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med* 1997; 157(8): 849–855.
29. Schultz EM, Sanders GD, Trotter PR et al. Validation of two models to estimate the probability of malignancy in patients with solitary pulmonary nodules. *Thorax* 2008; 63(4): 335–341. doi: 10.1136/thx.2007.084731.
30. Louie AV, Senan S, Patel P et al. When is a biopsy-proven diagnosis necessary before stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer?: a decision analysis. *Chest* 2014; 146(4): 1021–1028. doi: 10.1378/chest.13-2924.
31. Berman AT, Jabbour SK, Vachani A et al. Empiric Radiotherapy for Lung Cancer Collaborative Group multi-institutional evidence-based guidelines for the use of empiric stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer without pathologic confirmation. *Transl Lung Cancer Res* 2019; 8(1): 5–14. doi: 10.21037/tlcr.2018.12.12.
32. Wegner RE, Ahmed N, Hasan S et al. SBRT for early stage lung cancer: outcomes from biopsy-proven and empirically treated lesions. *Lung Cancer Manag* 2018; 7(1): LMT01. doi: 10.2217/lmt-2018-0006.
33. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(30): 4833–4839. doi: 10.1200/JCO.2006.07.5937.
34. Senthil S, Haasbeek CJA, Slotman BJ et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumours: a systematic review. *Radiother Oncol* 2013; 106(3): 276–282. doi: 10.1016/j.radonc.2013.01.004.
35. Corradetti MN, Haas AR, Rengan R. Central-airway necrosis after stereotactic body-radiation therapy. *N Engl J Med* 2012; 366(24): 2327–2329. doi: 10.1056/NEJMc1203770.
36. Chang JY, Balter PA, Dong L et al. Stereotactic body radiation therapy in centrally and superiorly located stage I or isolated recurrent non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(4): 967–971. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.001.
37. Bezzak A, Paulus R, Gaspar LE et al. Safety and efficacy of a five-fraction stereotactic body radiotherapy schedule for centrally located non-small-cell lung cancer: NRG oncology/RTOG 0813 trial. *J Clin Oncol* 2019; 37(15): 1316–1325. doi: 10.1200/JCO.18.00622.
38. Timmerman R, Paulus R, Galvin J et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010; 303(11): 1070–1076. doi: 10.1001/jama.2010.261.
39. Chang JY, Bezzak A, Mornex F. Stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early stage non-small-cell lung cancer: what we have learned. *J Thorac Oncol* 2015; 10(4): 577–585. doi: 10.1097/JTO.0000000000000453.
40. Bezzak A, Paulus R, Gaspar LE et al. Primary study endpoint analysis for NRG oncology/RTOG 0813 trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for centrally located non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94(1): 5–6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.10.040.
41. Nuytens JJ, van der Voort van Zyp NC, Praag J et al. Outcome of four-dimensional stereotactic radiotherapy for centrally located lung tumors. *Radiother Oncol* 2012; 102(3): 383–387. doi: 10.1016/j.radonc.2011.12.023.
42. Haasbeek CJA, Lagerwaard FJ, Slotman BJ et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located lung tumours: a clinical perspective. *Br J Radiol* 2015; 88(1051): 20150036. doi: 10.1259/bjr.20150036.
43. Tran JH, Mhango G, Park HS et al. Outcomes following SBRT vs. IMRT and 3DCRT for older patients with stage IIA node-negative non-small cell lung cancer > 5 cm. *Clin Lung Cancer* 2023; 24(1): e9–e18. doi: 10.1016/j.clcc.2022.10.006.
44. Woody NM, Stephens KL, Marwaha G et al. Stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer tumors greater than 5 cm: safety and efficacy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92(2): 325–331. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.01.045.
45. Peterson J, Niles C, Patel A et al. Stereotactic body radiotherapy for large (> 5 cm) non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2017; 18(4): 396–400. doi: 10.1016/j.clcc.2016.11.020.
46. Chang JY, Senan S, Paul MA et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 2015; 16(6): 630–637. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70168-3.
47. Chang JY, Mehran RJ, Feng L et al. Stereotactic ablative radiotherapy for operable stage I non-small-cell lung cancer (revised STARS): long-term results of a single-arm, prospective trial with prespecified comparison to surgery. *Lancet Oncol* 2021; 22(10): 1448–1457. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00401-0.
48. Spencer KL, Kennedy MPT, Lummis KL et al. Surgery or radiotherapy for stage I lung cancer? An intention-to-treat analysis. *EUR Respir J* 2019; 53(6): 1801568. doi: 10.1183/13993003.01568-2018.
49. Detillon DDEMA, Aarts MJ, De Jaeger K et al. Video-assisted thoracic lobectomy versus stereotactic body radiotherapy for stage I nonsmall cell lung cancer in elderly patients: a propensity matched comparative analysis. *Eur Respir J* 2019; 53(6): 1801561. doi: 10.1183/13993003.01561-2018.
50. Schneider BJ, Daly ME, Kennedy EB et al. Stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: American society of clinical oncology endorsement of the American society for radiation oncology evidence-based guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36(7): 710–719. doi: 10.1200/JCO.2017.74.9671.
51. Nguyen TK, Senan S, Bradley JD et al. Optimal imaging surveillance after stereotactic ablative radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: findings of an International Delphi Consensus Study. *Pract Radiat Oncol* 2018; 8(2): e71–e78. doi: 10.1016/j.prr.2017.10.008.
52. Huang K, Dahele M, Senan S et al. Radiographic changes after lung stereotactic ablative radiotherapy (SABR) – can we distinguish recurrence from fibrosis? A systematic review of the literature. *Radiother Oncol* 2012; 102(3): 335–342. doi: 10.1016/j.radonc.2011.12.018.
53. Dahele M, Palma D, Lagerwaard F et al. Radiological changes after stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6(7): 1221–1228. doi: 10.1097/JTO.0b013e318219aac5.
54. Guckenberger M, Heilman K, Wulf J et al. Pulmonary injury and tumor response after stereotactic body radiotherapy (SBRT): results of a serial follow-up CT study. *Radiother Oncol* 2007; 85(3): 435–442. doi: 10.1016/j.radonc.2007.10.044.
55. Takeda A, Kunieda E, Takeda T et al. Possible misinterpretation of demarcated solid patterns of radiation fibrosis on CT scans as tumor recurrence in patients receiving hypofractionated stereotactic radiotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(4): 1057–1065. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.07.2383.
56. Kato S, Nambu A, Onishi H et al. Computed tomography appearances of local recurrence after stereotactic body radiation therapy for stage I non-small-cell lung carcinoma. *Jpn J Radiol* 2010; 28(4): 259–265. doi: 10.1007/s11604-009-0415-3.
57. Zhang X, Liu H, Balter P et al. Positron emission tomography for assessing local failure after stereotactic body radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(5): 1558–1565. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.035.
58. Henderson MA, Hoopes DJ, Fletcher JW et al. A pilot trial of serial 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer treated with hypofractionated stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(3): 789–795. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.051.
59. Palma DA, Nguyen TK, Kwan K et al. Short report: interim safety results for a phase II trial measuring the integration of stereotactic ablative radiotherapy (SABR) plus surgery for early stage non-small cell lung cancer (MISSILE-NSCLC). *Radiat Oncol* 2017; 12(1): 30. doi: 10.1186/s13014-017-0770-7.
60. Brooks ED, Verma V, Senan S et al. Salvage therapy for locoregional recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early-stage NSCLC. *J Thorac Oncol* 2020; 15(2): 176–189. doi: 10.1016/j.jtho.2019.10.016.
61. Brooks ED, Sun B, Feng L et al. Association of long-term outcomes and survival with multidisciplinary salvage treatment for local and regional recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early-stage lung cancer. *JAMA Netw Open* 2018; 1(4): e181390. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.1390.
62. Kennedy WR, Gabani P, Nikitas J et al. Repeat stereotactic body radiation therapy (SBRT) for salvage of isolated local recurrence after definitive lung SBRT. *Radiother Oncol* 2020; 142: 230–235. doi: 10.1016/j.radonc.2019.08.010.
63. Hearn JWD, Videtic GMM, Djemil T et al. Salvage stereotactic body radiation therapy (SBRT) for local failure after primary lung SBRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90(2): 402–406. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.05.048.

# Circular RNA hsa-circ-0006203 – hsa-circ-0004872 as novel detecting biomarkers in oral cancer

## Cirkulární RNA hsa-circ-0006203 – hsa-circ-0004872 jako nové biomarkery detekce karcinomu dutiny ústní

Ghaffari Monfared H., Taheri Sangsari G., Jamshidian F.

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

### Summary

**Background:** Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the most common cancer of the head and neck region. The circular RNA (circRNA) is known to serve an important role in the carcinogenesis of different types of cancer. However, the circRNA role of OSCC remains unclear. **Material and methods:** OSCC tissues and adjacent normal tissues were obtained to detect circRNAs expression by the next generation sequencing (NGS), and OSCC tissues were selected to verify the differentially significant circRNAs by reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR). To further investigate the role of hsa-circ-0006203 – hsa-circ-0004872, the primer design and RT-PCR were performed. The expression levels were detected by RT-qPCR. **Results:** The NGS results demonstrated that circRNAs were abundantly expressed in OSCC, and two circRNAs were significantly differentially expressed. hsa-circ-0006203 – hsa-circ-0004872 were significantly downregulated in OSCC tissue samples and was statistically correlated with pathological differentiation. **Conclusion:** In summary, the results of the present study revealed that OSCC tissues have abundant circRNAs and, to the best of our knowledge, it was our team who firstly explore the regulatory role of the hsa-circ-0006203 – hsa-circ-0004872 network in OSCC. The results indicated that hsa-circ-0006203 – hsa-circ-0004872 may be a potential biomarker for OSCC.

### Key words

circular RNA – hsa-circ-0006203 – hsa-circ-0004872 – biomarker – oral cancer

### Souhrn

**Východiska:** Spinocelulární karcinom dutiny ústní (oral squamous cell carcinoma – OSCC) je nejběžnějším typem zhoubných nádorů v oblasti hlavy a krku. Je známo, že cirkulární RNA (circRNA) hraje důležitou roli v karcinogenezi různých typů zhoubných nádorů. Role circRNA při OSCC však zůstává nejasná. **Materiál a metody:** Byly získány tkáně OSCC a přilehlé normální tkáně k detekci exprese circRNA sekvenováním nové generace (next generation sequencing – NGS) a byly vybrány tkáně OSCC k ověření circRNAs různého významu pomocí kvantitativní polymerázové řetězové reakce s reverzní transkriptázou (reverse transcriptase-quantitative polymerase chain reaction – RT-qPCR). Pro další zkoumání role hsa-circ-0006203 – hsa-circ-0004872 byl vytvořen design primeru a byla provedena RT-PCR. Hladiny exprese byly detekovány pomocí RT-qPCR. **Výsledky:** Výsledky NGS ukázaly, že u OSCC byly výrazně exprimovány circRNA, přičemž dvě circRNAs byly exprimovány výrazně odlišným způsobem. hsa-circ-0006203 – hsa-circ-0004872 byly ve vzorcích tkáně OSCC výrazně downregulována, což statisticky korelovalo s jejich patologickou diferenciací. **Závěr:** Souhrnně lze říci, že výsledky prezentované studie odhalily zvýšené množství circRNA ve tkáních OSCC a pokud je nám známo, náš tým jako první zkoumal regulační roli sítě hsa-circ-0006203 – hsa-circ-0004872 u OSCC. Výsledky ukázaly, že hsa-circ-0006203 – hsa-circ-0004872 může být případným biomarkerem OSCC.

### Klíčová slova

cirkulární RNA – hsa-circ-0006203 – hsa-circ-0004872 – biomarker – karcinom dutiny ústní

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  
East Tehran Branch, Islamic Azad  
University  
Tehran, Iran  
e-mail:  
faranak.jamshidian@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 13. 7. 2022

Accepted/Přijato: 13. 9. 2022

doi: 10.48095/ccko2023378

## Introduction

Oral squamous cell carcinoma (OSCC), the most frequently occurring oral malignancy, is the sixth most prevalent cancer worldwide and the third most common carcinoma in some developing countries [1,2]. OSCC is one of the most frequently occurring head-neck tumors and accounts for ~80% of all cases [3]. In addition, ~600,000 new clinical cases are diagnosed annually and the age at the time of diagnosis is becoming lower each year [4]. Although the treatments modalities have improved, the mortality rate has not decreased significantly and the 5-year survival rate of OSCC is only ~63% [5]. Cancers including OSCC have been widely regarded as gene-related diseases; however, the precise molecular mechanisms and genetic basis of OSCC carcinogenesis remain largely unclear. Therefore, it is imperative to identify therapeutic targets to improve OSCC diagnosis and treatment.

Recently, circular RNAs (circRNAs) have been considered to be a special type of noncoding RNA, which are widespread and diverse in mammals [6]. Unlike linear RNA, circRNA contains covalently closed loop structures and has neither 5'caps nor 3'tails; therefore, the majority of circRNA cannot be degraded by RNA exonucleases or RNase R, thereby maintaining an improved stability compared with linear transcripts [6]. Emerging evidence has revealed various functions of circRNA such as competing endogenous RNAs, miRNA sponges, or transcriptional regulators [7]. CircRNA has also been considered to serve a crucial role in cancers, and due to its functions, circRNAs may serve as a potential target for tumor therapy or diagnostic biomarkers [8]. For example, CDR1as and circ-FOXO3 sponge microRNA (miR) regulate the development of breast carcinoma; additionally, circ-ITCH has an inhibitory effect on esophageal squamous cell carcinoma by suppressing the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway [8]. However, the role of circRNA in the initiation and progression of OSCC has not been completely elucidated. In the present study, circRNA expression profiles were analyzed through the new generation sequencing (NGS), followed by RT-qPCR to verify the signif-

icantly expressed circRNAs in the OSCC tissues. hsa-circ-0008309 was identified to be downregulated in the cancer tissues. We explored the functions of hsa-circ-0006203 – hsa-circ-0004872 binding sites. These networks were further investigated in OSCC cell lines. In summary, the data provided a novel basis for circRNA functional research in OSCC and indicated that hsa-circ-0006203 – hsa-circ-0004872 may be novel potential biomarkers in OSCC research.

## Material and methods

### Patients and samples

A total of 60 tumor samples, 30 normal tissues, 20 benign tissues, and 10 malignant tissues from patients with oral cancer were obtained from the tumor bank of Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences. These tissues were prepared for NGS and validation by reverse transcriptase-quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR). Patients had not undergone additional treatments prior to surgery and all OSCC tissues were confirmed by strict pathological examination. The age of patients ranged from 29–78 years, and the median age at the time of diagnosis was 54 years. The male to female ratio was 34 : 11. The tissues were obtained from the tongue, gingiva, and floor of the mouth. Clinical and pathological characteristics of the patients were based on the most recent World Health Organization (WHO) classification and UICC tumor-node-metastasis (TNM) classification. Written informed consent from all patients was obtained, and the study was approved by the Medical Ethics Committee of Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences. All methods were performed in accordance with the relevant guidelines and regulations.

### RNA extraction

Samples obtained from surgical specimens were immediately frozen using liquid nitrogen. Total RNA was extracted from frozen tissues using TRIzol<sup>®</sup> reagent (Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA, USA) according to the manufacturer's protocol. The quality and quantity of the RNA were evaluated at

a 260/280 ratio using a NanoDrop spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific, Inc.).

### RT-qPCR

The reaction mixture (20  $\mu$ L) containing 1  $\mu$ g of total RNA was reverse transcribed into cDNA with the PrimeScript RT Master Mix (Takara Biotechnology Co., Ltd., Dalian, China). The mixture was incubated at 37 °C for 15 min and 85 °C for 5 s to acquire cDNA. RT-qPCR was conducted with a Roche Applied Science LightCycler<sup>®</sup> 96 Real-Time PCR System (Roche Diagnostics, Indianapolis, Indiana, USA) in accordance with the manufacturer's protocol. The reaction mixture comprised of 2  $\mu$ L cDNA, 5  $\mu$ L SYBR<sup>®</sup> Premix Ex Taq<sup>™</sup> II (Takara, China) and 1  $\mu$ L primers (reverse and forward) with RNase-Free water to a final volume of 10  $\mu$ L. The thermocycling conditions were as follows: 95 °C for 3 min and amplified by 40 cycles of denaturing at 95 °C for 10 s and 60 °C for 30 s.  $\beta$ -actin was used as an internal standard. Melting curves were produced to check product purity and the expression levels of circRNAs were detected by using the 2- $\Delta\Delta$ Cq method. The Cq value was the fractional cycle number at which the fluorescence exceeded the given threshold. Primer sequences are listed as follows: hsa-circ-0004872: F: TCAAGATCTGTGACTTTGGCCT, R: GGTGCTCAAAGGGGCTGATT. circ0006203: F: TCCCCATACAAGAAGACCTGA, R: TGGTGTAGCCCTTTGGAGTCA.

### Quantifying the extracted RNA

To determine the amount and purity of the extracted RNA, the nanodrop device (Thermo scientific-Nanodrop 2000) was used by the method of determining the optical density (OD: Optical Density). The samples had a light absorption ratio of 260–280 nm in the range of 1.8–2.2 and a light absorption ratio of 260.230 between 1.7 and 1.9, which was suitable for cDNA production.

### Qualitative evaluation of extracted RNAs

After extracting the genetic material or amplifying a fragment of a specific gene product, the next step was to sep-



arate it into constituent fragments and identify each fragment. Agarose gel was used to separate nucleic acids. The size of the molecules in each band could be well determined by comparing it to bands made from nucleic acid fragments of a certain size, which were electrophoresed simultaneously with the samples.

#### cDNA synthesis extracted from RNA, reverse transcription reaction

In this study, a Thermo fisher kit was used to make cDNA. All steps were performed on ice. For each sample, the following materials were added to the nuclease-free microtube according to the protocol. First, to equalize the concentrations, we brought all the extracted RNAs to 1000 ng/ $\mu$ L after reading the amount of RNA concentration by the nanodrop device. It was poured into 0.2 mL sterile microtubes, then the microtubes were incubated at 65 °C with the aim of opening the nucleotide strands for 5 min, then immediately placed on ice to cool. After cooling (to prevent premature enzyme action), 10  $\mu$ L of RT Master mix was added in PCR at 25 °C for 10 min (primer binding), 42 °C for 60 min (cDNA synthesis) and 70 °C for 10 min (enzyme inactivation).

#### Statistical analysis

Data were described and the relationship between them was assessed using specific statistical tests by SPSS program and at a significant level (P-value < 0.05): 1) Kolomogorov-Smirnov one-sample test was used to measure the normality of the data; 2) independent sample t-test was used to determine the significant level of mean  $\Delta$ cts between the two tumor groups and tumor margins; 3) one-way ANOVA test was used to evaluate the difference in expression

**Tab. 1. Evaluation of *circRNA0006203* gene expression change between control and case groups.**

Groups	Gene	Fold change	SD	N
control	<i>circRNA0006203</i>	1.0000000	0.5985313	30
case	<i>circRNA0006203</i>	0.4167247	0.2415260	30

SD – standard deviation

levels of *MAPK1* gene in different tumor sizes.

#### Results

##### Description of tumor and normal samples collected in this study

Thirty samples of oral cancer tissue and 30 healthy samples were used. Sixteen patients were classified in grade I, 13 patients in grade II and 1 patient in grade X. There were 3 patients with a tumor size of < 2 cm and 18 patients with a tumor size of 2–5 cm and 9 patients with a tumor size of > 5 cm.

##### Determining the quality and quantity of extracted RNA

After RNA extraction of the samples, in order for the extracted RNA to be true, the amount of RNA obtained was measured by a nanodrop device. The value of the wavelength ratio of 260–280 nm with acceptable values 1.8–2.2 was considered. Therefore, 1.5% agarose gel was loaded to evaluate the quality of the extracted RNA. Based on Fig. 1, the 18 s and 28 s bands were well visible, which indicated the accuracy of the extraction.

##### Real time PCR reaction results

Using synthesized cDNAs, real time PCR was performed for all samples and *ACTB* reference gene. After performing the reactions, CT samples were extracted from real time PCR analysis. Fig. 2, 3 and

4 show the hsa-circ-0004872, hsa-circ-0006203 and *MAPK1* gene proliferation curves, respectively.

##### Evaluation of *circRNA0006203* gene expression change between control and case groups

In Fig. 5 and tab. 1 and 2, the value of P = 0.00000 indicates a significant effect of case group on the expression of *circRNA0006203* gene. The expression of *circRNA0006203* gene in the case group compared to the control group shows a significant decrease: fold change = 0.4167 and P = 0.00000.

#### Discussion

CircRNA was previously considered to be a noise from aberrant RNA splicing [9,10]. However, it was recently identified to have the potential as miR sponges and ideal biomarkers in various diseases. In addition, a large number of studies have indicated that various circRNAs were associated with the initiation and progression of cancers [11]; however, there is little evidence regarding the role of circRNA in OSCC.

In the present study, a total of 11,942 circRNAs were identified, demonstrating that circRNAs were in abundant existence in the OSCC samples (N = 8). Furthermore, 16 circRNAs were identified to be significantly differentially expressed in the OSCC samples

**Tab. 2. Investigation of the fold change on *circRNA0006203* gene and statistical analysis of case effect on *circRNA0006203* gene.**

t-test	Mean difference	t	DF	Summary	P-value	Fold change	Description
case vs. control	-1.2628	-7.1460	58	****	0.00000	0.4167	downregulated: -2.3998fold

DF – degrees of freedom

through analysis. The results suggest that circRNA may serve an important role in OSCC, and these significantly differentially expressed circRNAs were subsequently validated in the 45 pairs of OSCC samples. As a result, hsa-circ-0006203 – hsa-circ-0004872 was demonstrated to be significantly downregulated in OSCC tissues (N = 16). Notably, compared with normal tissues, the hsa-circ-0006203 – hsa-circ-0004872 expression level was revealed to be 2.010811 times in OSCC tissues by NGS. The levels of hsa-circ-0006203 – hsa-circ-0004872 in certain samples were downregulated in the 45 pairs of OSCC tissues. These results indicated that hsa-circ-0006203 – hsa-circ-0004872 expression level of each patient was not consistent and varied between individuals. The expression of hsa-circ-0006203 – hsa-circ-0004872 was downregulated in tumor tissues and was, therefore, more likely to act as a tumor suppressor. The ROC analysis indicated that the hsa-circ-0006203 – hsa-circ-0004872 expression level exhibited a diagnostic role in distinguishing OSCC tissues from adjacent normal tissues. Taken together, we hypothesized that hsa-circ-0006203 – hsa-circ-0004872 has a potential effect on OSCC. Compared with linear RNA, circRNA has been reported to have an increased number of miR binding sites and may regulate gene expression by acting as miR sponges, thereby regulating linear RNA transcription and pro-

tein production. Consequently, the present study examined whether hsa-circ-0006203 – hsa-circ-0004872 had the potential to affect the miRs in OSCC.

### Conclusion

In summary, the present study revealed that the OSCC tissues have abundant circRNAs and identified that hsa-circ-0006203 – hsa-circ-0004872 were significantly downregulated in OSCC tissues. Herein is an offered novel approach to explore the role of circRNA by various analyses. Furthermore, the regulatory role of hsa-circ-0006203 – hsa-circ-0004872 network was identified in OSCC. These results highlighted the possibility that hsa-circ-0006203 – hsa-circ-0004872 could serve as a potential target for OSCC. The functions and mechanisms of hsa-circ-0006203 – hsa-circ-0004872 in OSCC should continue to be extensively investigated.

### Data availability

The data used to support the findings of this study are available from the corresponding author upon request.

### Disclosure

This paper has not been published elsewhere in whole or in part. All authors have read and approved the content and agree to submit for consideration for publication in the journal. There is no any ethical/legal conflicts involved in the article.

### Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

### References

- Rosebush MS, Rao SK, Samant S et al. Oral cancer: enduring characteristics and emerging trends. *J Tenn Dent Assoc* 2011; 91(2): 24–27.
- Casiglia J, Woo SB. A comprehensive review of oral cancer. *Gen Dent* 2001; 49(1): 72–82.
- Sun ZJ, Chen G, Zhang W et al. Mammalian target of rapamycin pathway promotes tumor-induced angiogenesis in adenoid cystic carcinoma: its suppression by isoliquiritigenin through dual activation of c-Jun NH2-terminal kinase and inhibition of extracellular signal-regulated kinase. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 334(2): 500–512. doi: 10.1124/jpet.110.167692.
- He KF, Zhang L, Huang CF et al. CD163+ tumor-associated macrophages correlated with poor prognosis and cancer stem cells in oral squamous cell carcinoma. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 838632. doi: 10.1155/2014/838632.
- Miller KD, Siegel RL, Lin CC et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66(4): 271–289. doi: 10.3322/caac.21349.
- Li Y, Zheng Q, Bao C et al. Circular RNA is enriched and stable in exosomes: a promising biomarker for cancer diagnosis. *Cell Res* 2015; 25(8): 981–984. doi: 10.1038/cr.2015.82.
- Qu S, Yang X, Li X et al. Circular RNA: a new star of non-coding RNAs. *Cancer Lett* 2015; 365(2): 141–148. doi: 10.1016/j.canlet.2015.06.003.
- Memczak S, Jens M, Elefsinioti A et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency. *Nature* 2013; 495(7441): 333–338. doi: 10.1038/nature11928.
- Zhang H, Cai K, Wang J et al. MiR-7, inhibited indirectly by lincRNA HOTAIR, directly inhibits SETDB1 and reverses the EMT of breast cancer stem cells by downregulating the STAT3 pathway. *Stem Cells* 2014; 32(11): 2858–2868. doi: 10.1002/stem.1795.
- Yang W, Du WW, Li X et al. Foxo3 activity promoted by non-coding effects of circular RNA and Foxo3 pseudogene in the inhibition of tumor growth and angiogenesis. *Oncogene* 2016; 35(30): 3919–3931. doi: 10.1038/onc.2015.460.
- Li F, Zhang L, Li W et al. Circular RNA ITCH has inhibitory effect on ESCC by suppressing the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Oncotarget* 2015; 6(8): 6001–6013. doi: 10.18632/oncotarget.3469.

For figures 1–5, see the online version of the article at [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz).

# Léčba dospělých pacientů s akutní lymfoblastovou leukemií v České republice v letech 2007–2020

Treatment of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in the Czech Republic in the period 2007–2020

Šálek C.<sup>1,2</sup>, Hrabovský Š.<sup>3</sup>, Folber F.<sup>3</sup>, Horáček J. M.<sup>4,5</sup>, Kořístek Z.<sup>6</sup>, Szotkowski T.<sup>7</sup>, Pecherková P.<sup>1</sup>, Froňková E.<sup>8</sup>, Doubek M.<sup>3</sup>, Česká leukemická skupina – pro život (CELL)

<sup>1</sup> Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

<sup>2</sup> Ústav klinické a experimentální hematologie 1. LF UK Praha

<sup>3</sup> Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>4</sup> IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>5</sup> Katedra vojenského vnitřního lékařství a vojenské hygieny, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové

<sup>6</sup> Klinika hematatoonkologie LF OU a FN Ostrava

<sup>7</sup> Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

<sup>8</sup> Laboratorní centrum CLIP, Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

## Souhrn

**Východiska:** Za standard intenzivní léčby dospělých s akutní lymfoblastovou leukemií (ALL) jsou považovány protokoly pediatrického typu s prospektivním sledováním minimální reziduální nemoci (MRN). V ČR jsou používány od roku 2007. **Soubor pacientů a metody:** Mezi lety 2007–2020 bylo v pěti hematologických centrech léčeno 297 dospělých ve věku 18–65 let podle protokolu GMALL 07/2003, resp. ALL CELL 2012 Junior. Tato práce představuje retrospektivní analýzu výsledků jejich léčby. **Výsledky:** V kohortě Ph-negativní ALL dosáhlo 189 (93,1 %) pacientů kompletní remise, refrakterních bylo 5 (2,4 %) pacientů, časná mortalita byla 3,0 %. Relaps byl zaznamenán u 70 (34,5 %) nemocných v mediánu 10,6 měsíce. Celkové přežití (overall survival – OS) ve 3 a 5 letech dosahovalo 63,5 % a 55,9 % a přežití bez nemoci (disease-free survival – DFS) ve 3 a 5 letech pak 54,5 % a 49,7 %. Významně lepší OS měli mladí dospělí do 35 let ( $p = 0,015$ ), pacienti bez vstupní infiltrace CNS ( $p = 0,016$ ), s negativitou MRN před zahájením konsolidační léčby ( $p < 0,001$ ), transplantovaní v 1. kompletní remisi ( $p < 0,001$ ) a nemocní léčení po roce 2012 ( $p = 0,05$ ). V multivariátní analýze byla jediným nezávislým faktorem, který ovlivňoval OS, MRN v 11. týdnu léčby (HR 3,06;  $p = 0,006$ ). Pro DFS byla významná vstupní infiltrace CNS (HR 2,08;  $p = 0,038$ ) a MRN v 11. týdnu (HR 2,15;  $p = 0,020$ ). Ve skupině Ph-pozitivní ALL dosáhlo kompletní remise 84 (89,4 %) pacientů, refrakterní byl 1 (1,0 %) pacient, časná mortalita byla 4,3 %. Relabovalo 26 (27,7 %) nemocných v mediánu 8,6 měsíce. Přežití ve 3 a 5 letech dosahovalo 57,2 % a 52,4 % pro OS a 50,2 % a 44,9 % pro DFS. Statisticky lepší OS měli transplantovaní pacienti ( $p < 0,001$ ) a nemocní diagnostikovaní po roce 2012 ( $p < 0,001$ ). **Závěr:** Zavedení protokolů pediatrického typu s intenzifikační léčby podle hladin MRN se odrazilo v signifikantním zlepšení výsledků přežití dospělých pacientů s ALL.

## Klíčová slova

akutní lymfoblastová leukemie – léčba – minimální reziduální nemoc – pediatrický typ protokolu – transplantace krvetvorných kmenových buněk

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. Mgr. Cyril Šálek, Ph.D.

Ústav hematologie a krevní transfuze

U Nemocnice 2094/1

128 00 Praha 2

e-mail: cyril.salek@uhkt.cz

Obdrženo/Submitted: 8. 1. 2023

Přijato/Accepted: 15. 2. 2023

doi: 10.48095/ccko2023382

## Summary

**Background:** Pediatric-inspired protocols with prospective monitoring of minimal residual disease (MRD) are considered the standard of intensive treatment for adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL). They have been used in the Czech Republic since 2007. **Patients and methods:** Two hundred and ninety-seven patients aged 18–65 years were treated at five hematology centers between 2007–2020 according to the GMALL 07/2003 protocol. This is a retrospective analysis of their treatment outcomes. **Results:** In the Ph-negative cohort, 189 (93.1%) patients achieved complete remission, 5 (2.4%) patients were refractory, and early mortality was 3.0%. Seventy (34.5%) patients experienced relapse in a median of 10.6 months. Overall survival (OS) at 3 and 5 years was 63.5% and 55.9%, disease-free survival (DFS) at 3 and 5 years was 54.5% and 49.7%, respectively. Young adults under 35 years of age ( $P = 0.015$ ), patients without initial CNS infiltration ( $P = 0.016$ ), with MRD negativity before consolidation treatment ( $P < 0.001$ ), transplanted in the 1st complete remission ( $P < 0.001$ ), and subjects treated after 2012 ( $P = 0.05$ ) had significantly better overall survival. In a multivariate analysis, MRD at week 11 was the only independent factor affecting OS (HR 3.06;  $P = 0.006$ ). For DFS, baseline CNS infiltration (HR 2.08;  $P = 0.038$ ) and MRD at week 11 (HR 2.15;  $P = 0.020$ ) were significant. In the Ph-positive cohort, 84 (89.4%) patients achieved complete remission, 1 (1.0%) patient was refractory, early mortality was 4.3%. Twenty-six (27.7%) patients relapsed in a median of 8.6 months. Survival at 3 and 5 years was 57.2% and 52.4% for OS and 50.2% and 44.9% for DFS, respectively. Transplanted patients and patients diagnosed after 2012 had statistically better overall survival ( $P < 0.001$ ). **Conclusion:** The introduction of pediatric-inspired protocols with treatment intensification according to MRD levels resulted in a significant improvement in the survival outcomes of adult patients with ALL.

## Key words

acute lymphoblastic leukemia – treatment – minimal residual disease – pediatric-inspired protocol – hematopoietic stem cell transplantation

## Úvod

Akutní lymfoblastová leukemie (ALL) je nejčastějším nádorovým onemocněním dětského věku s vrcholem incidence mezi 2. a 5. rokem života. V dospělosti představuje kolem 20 % akutních leukemií. Incidence u dospělých čítá 1,28/100 000 obyvatel [1]. Nárůst případů ve vyšším věku je pozvolný, zvyšuje se však podíl prognosticky nepříznivých cytogenetických variant, jako je Ph-pozitivní ALL.

Prognosticky se ALL dětského a dospělého věku zásadně liší. Zatímco pediatričtí pacienti docílí remise v 95 % a dlouhodobě jich přežívá více než 90 % pacientů [2,3], v dospělosti kolísá míra dosažení remise při léčbě standardními polychemoterapeutickými protokoly mezi 60–92 % a celkové přežití (OS) v neselektovaných kohortách dosahuje 30–50 % [4–6]. K příčinám horších výsledků se řadí vyšší podíl prognosticky nepříznivých cytogenetických abnormalit, horší tolerance intenzivní chemoterapie i limitace léčby komorbiditami a větší orgánovou toxicitou.

Snahy evropských národních skupin na poli léčby ALL dospělých byly v uplynulých třech dekádách formovány snahou zavést do léčby intenzivní polychemoterapeutické bloky inspirované složením i designem pediatrických protokolů. Příkladem postupné optimalizace tohoto přístupu jsou protokoly německé studijní skupiny GMALL,

**Tab. 1. Charakteristika souboru pacientů s Ph-negativní akutní lymfoblastovou leukemií.**

<b>Pacientů celkem</b>	203	
<b>Věk</b>		
medián (roky), rozmezí	36,0	18–64
< 35 let	95	46,8 %
35–55 let	91	44,8 %
> 55 let	17	8,4 %
<b>Pohlaví</b>		
muži	123	60,6 %
ženy	80	39,4 %
<b>Počet leukocytů při diagnóze</b>		
<b>BCP-ALL</b>		
medián ( $\times 10^9/l$ ), rozmezí	7,3	0,6–724
> $30 \times 10^9/l$	18 %	
<b>T-ALL</b>		
medián ( $\times 10^9/l$ ), rozmezí	43,3	1,2–542
> $100 \times 10^9/l$	55 %	
<b>Karyotyp</b>		
normální	71	35,0 %
abnormální	92	45,3 %
změny ploidie	53	
komplexní karyotyp	25	
t(v;11q23.3)	12	
del(9)(p21)	9	
neznámý	40	19,7 %



kde každá nová verze protokolu vedla k stupňovitému zlepšení přežití [7]. Německý přístup se stal inspirací pro Českou leukemickou skupinu – pro život (CELL), která zprvu převzala protokol GMALL 07/2003 a později jej dále samostatně rozvíjela a modifikovala (protokol ALL CELL 2012 Junior). Do klinické praxe českých pracovišť se tak dostal protokol inspirovaný pediatrickým přístupem a stratifikující riziko nemoci podle dynamiky minimální reziduální nemoci (MRN) měřené standardizovanou metodou kvantifikující klonálně specifické přestavby v genech pro imunoglobulinové řetězce a T-buněčné receptory (IG/TR) [8].

### Pacienti a metodika

Publikace představuje analýzu výsledků léčby intenzivně léčených dospělých pacientů s ALL diagnostikovaných konsekutivně mezi léty 2007 a 2020 v pěti hematologických centrech v ČR: Ústavu hematologie a krevní transfuze v Praze a fakultních nemocnicích v Brně, Hradci Králové, Ostravě a Olomouci. Data byla extrahována z databáze DATOOL ALL České leukemické skupiny – pro život (CELL) ke dni 5. 4. 2021. Všichni pacienti podepsali souhlas s ukládáním svých anonymizovaných dat do výše uvedené databáze, stejně jako souhlas s využitím biologického materiálu pro vědecké účely ve shodě s Helsinskou deklarací Světové lékařské asociace.

Celkem bylo léčeno 297 pacientů. Pacienti s Ph-negativní a Ph-positivní ALL byli analyzováni odděleně. Vstupní charakteristicky pacientů jsou shrnuty v tab. 1 a 2.

Pacienti s Ph-negativní ALL byli léčeni podle protokolu GMALL 07/2003 a z něj odvozeného protokolu ALL CELL 2012 Junior. Protokol je založen na sekvenčním podání dvou indukčních a sedmi konsolidačních chemoterapeutických bloků a prospektivním sledování MRN metodou qPCR. Nedosažení negativity MRN do 18. týdne léčby je považováno za samostatný rizikový faktor a je důvodem k intenzifikaci léčby provedením alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk (hematopoietic stem cell transplant – HSCT). Podrobný popis protokolu je k dispozici

**Tab. 1 – pokračování. Charakteristika souboru pacientů s Ph-negativní akutní lymfoblastovou leukemií.**

#### Molekulární genetica

bez přestavby	165	81,3 %
přestavby přítomny	28	13,8 %
z nich 17 (61 %) mělo přestavbu <i>KMT2A (MLL)</i>		
nevyšetřeno	10	4,9 %

#### Imunofenotyp

<b>BCP-ALL</b>	140	69,0 %
ProB (B-I)	26	12,8 %
CommonB (B-II)	88	43,4 %
PreB (B-III)	21	10,3 %
neurčeno	5	2,5 %
<b>T-ALL</b>	63	31,0 %
ProT (T-I)	7	3,5 %
PreT (T-II)	21	10,3 %
CorticalT (T-III)	22	10,8 %
MatureT (T-IV)	1	0,5 %
neurčeno	10	4,9 %

#### Riziko dle GMALL

standardní	90	44,8 %
vysoké	104	51,7 %
neurčeno	9	3,5 %

#### Infiltrace CNS

ne	163	80,3 %
ano	38	18,7 %
z nich:		
	CNS2	22
	CNS3	16
neurčeno	2	1,0 %

#### Rok diagnózy

2007–2012	84	41,4 %
2013–2020	119	58,6 %

ALL – akutní lymfoblastová leukemie, BCP – prekurzory B buněk, CNS1 – bez záchyty leukemických blastů v mozkomíšním moku, CNS2 – do 5 leukocytů v 1  $\mu$ l mozkomíšního moku, blasty přítomny, CNS3 – více než 5 leukocytů v 1  $\mu$ l mozkomíšního moku, blasty přítomny (do skupiny CNS3 jsou řazeni i pacienti s ložiskem v CNS nebo periferní parézou hlavového nervu), GMALL – německá studijní skupina pro ALL dospělých, T-ALL – ALL z T buněk. Standardní riziko dle GMALL zahrnuje pacienty se vstupní leukocytózou  $< 30 \times 10^9/l$  a commonB nebo preB fenotypem bez t(v;11q23.3) a pacienty s leukocytózou  $< 100 \times 10^9/l$  a corticalT fenotypem. Podmínkou je dosažení kompletní remise pro prvním bloku indukční chemoterapie.

**Tab. 2. Charakteristika souboru pacientů s Ph-positivní akutní lymfblastovou leukemií.**

<b>Pacientů celkem</b>	94	
<b>Věk</b>		
medián (roky), rozmezí	44,5	19–65
< 35 let	28	29,8 %
35–55 let	40	42,6 %
> 55 let	26	27,6 %
<b>Pohlaví</b>		
muži	51	54,3 %
ženy	43	45,7 %
<b>Počet leukocytů při diagnóze</b>		
medián ( $\times 10^9/l$ ), rozmezí	25,4	1,1–466
> $30 \times 10^9/l$	47 %	
<b>karyotyp</b>		
t(9;22)	44	46,8 %
t(9;22) s ACA	19	20,2 %
neznámý	31	33,0 %
<b>Typ přestavby BCR::ABL1</b>		
minor	52	55,3 %
major	22	23,4 %
minor + major	6	6,4 %
nespecifikováno	14	14,9 %
<b>Imunofenotyp</b>		
ProB (B-I)	1	1,1 %
CommonB (B-II)	74	78,7 %
PreB (B-III)	16	17,0 %
neurčeno	3	3,2 %
<b>Infiltrace CNS</b>		
ne	67	71,2 %
ano	16	17,0 %
z nich:	CNS2	9
	CNS3	7
chybí data	11	11,7 %
<b>Rok diagnózy</b>		
2007–2012	39	41,5 %
2013–2020	55	58,5 %
ACA – přídatné chromozomální abnormality		

valo chemoterapii dle výše uvedeného protokolu GMALL 07/2003 (ALL CELL 2012 Junior), 12 pacientů (12,8 %) bylo léčeno dle protokolu hyperCVAD, 5 pacientů (5,3 %) ve věku > 55 let dostalo redukovanou chemoterapii dle protokolu ALL CELL 2012/Ph+ Elderly.

MRN byla testována v kostní dřeni metodou polymerázové řetězové reakce (polymerase chain reaction – PCR) v protokolem stanovených časech, tedy po skončení indukce I (den 26), po skončení indukce II (den 46), před zahájením konsolidace I (týden 11), před zahájením konsolidace II (týden 16), později před zahájením dalších konsolidačních cyklů nebo před provedením HSCT. Primárním cílem pro stanovení MRN byly specifické přestavby IG/TR (u Ph-negativní ALL) nebo transkript *BCR::ABL1* (u Ph-positivní ALL). Výsledky MRN byly kvantifikovány a interpretovány v souladu se standardy konzorcia EuroMRD [8–10]. Minimální senzitivita esejí byla  $10^{-4}$ .

Analýza je retrospektivní. Hodnotili jsme vliv vstupních parametrů na přežití. K testovaným parametrům patří věk, cytogenetický nálezn, liniová příslušnost, počet leukocytů při diagnóze, riziková skupina dle GMALL a infiltrace CNS. U Ph-positivní ALL byl zohledněn i typ přestavby *BCR::ABL1*. Dále jsme provedli landmark analýzu v týdnu 11 pro zhodnocení vlivu negativy MRN a studovali jsme vliv provedení alogenní HSCT v první kompletní remisi (complete remission – CR). Posledně jmenovaný parametr byl hodnocen jako časově závislá proměnná. Do multivariátní analýzy byly zařazeny standardní rizikové faktory charakterizující onemocnění před zahájením léčby. Provedení HSCT v 1. CR do analýzy Ph-negativní kohorty zařazeno nebylo, neboť v protokolu indikujícím transplantační léčbu na základě hodnoty MRN nešlo o nezávislou proměnnou.

OS udává čas od diagnózy do data úmrtí nebo posledního kontaktu. Přežití bez nemoci (disease-free survival – DFS) je definováno jako čas od dosažení remise do relapsu, úmrtí nebo posledního kontaktu. Efekt MRN na přežití u pacientů podstupujících HSCT byl hodnocen od data transplantace. Vstupní data pacientů byla hodnocena metodami deskriptivní statistiky. Vliv kategoričkových

online (clinical.trials.gov, identifikátor NCT00198991).

Nemocní s Ph-positivní ALL byli léčeni chemoterapií v kombinaci s inhibíto-

tyrozinové kinázy imatinibem v dávce 400–600 mg/den podávaném od prvního dne indukce I do alogenní HSCT. Sedmdesát sedm (81,9 %) pacientů dostá-

Tab. 3. Analýza přežití pacientů s Ph-negativní akutní lymfoblastovou leukemií.

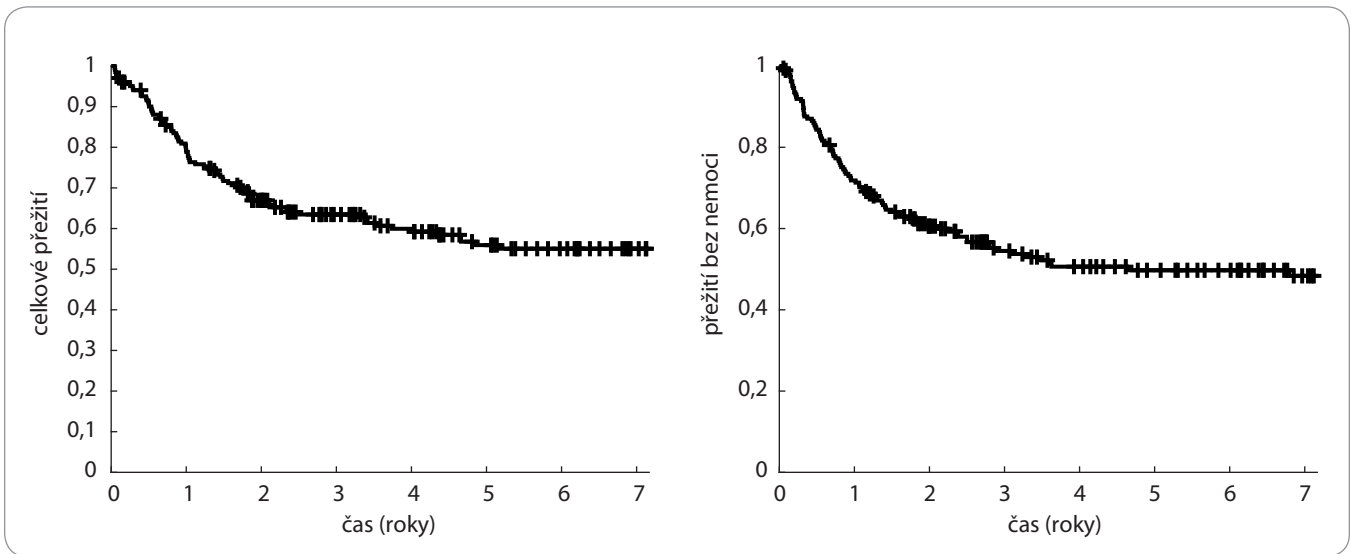
		n	Celkové přežití medián, 95% CI (měsíce)	Přežití ve 3/5 letech (%)	Přežití bez nemoci medián, 95% CI (měsíce)	Přežití ve 3/5 letech (%)
<b>Celkem</b>		203	NR	63,5/55,9	55,6	54,5/49,7
<b>Věk</b>	< 35 let	95	NR	70,6/61,0	43,5 (-)	54,0/49,5
	35–55 let	91	NR	59,2/54,1	NR	56,1/54,3
	> 55 let	17	22,4 (11,3–33,6)	44,3/33,3	16,4 (0,0–54,4)	50,0/25,0
	p		0,015		NS	
<b>Karyotyp</b>	normální	88	NR	72,2/65,2	NR	58,0/56,2
	hyperdiploidní	25	NR	60,0/60,0	NR	57,1/52,0
	ostatní	50	42,1 (11,4–69,8)	57,7/44,2	34,4 (-)	47,9/40,5
	p		0,05		NS	
<b>Imunofenotyp</b>	BCP-ALL	141	NR	66,0/60,0	43,5 (-)	54,9/48,4
	T-ALL	62	NR	56,8/56,8	81,5 (-)	53,8/53,8
	p		NS		NS	
<b>Hyperleukocytóza při diagnóze</b>	ne	153	NR	66,9/58,2	92,3 (-)	56,8/50,6
	ano	50	55,9 (-)	52,0/48,0	33,3 (-)	47,2/47,2
	p		NS		NS	
<b>Riziko dle GMALL</b>	standardní	90	NR	69,5/61,7	NR	59,2/54,2
	vysoké	104	62,1 (-)	58,6/51,1	39,3 (0,0–84,0)	50,1/45,3
	p		NS		NS	
<b>Infiltrace CNS</b>	ne	163	NR	67,4/60,7	NR	58,2/54,2
	ano	38	29,7 (0,0–59,5)	48,2/37,0	19,1 (10,3–27,9)	39,6/31,7
	p		0,016		0,043	
<b>Léčba rituximabem</b>	ne	154	NR	62,6/52,7	41,3 (0,0–87,6)	53,0/47,9
	ano	29	NR	54,5/54,5	NR	51,6/51,6
	p		NS		NS	
<b>MRN v týdnu 11</b>	negativní	61	NR	84,7/72,6	NR	67,1/60,3
	pozitivní	40	52,2 (21,0–83,3)	56,8/41,6	22,0 (5,5–38,5)	42,0/38,5
	p		< 0,001		0,005	
<b>HSCT v 1. CR</b>	ne	121	48,1 (22,9–73,4)	53,1/44,0	41,3 (0,1–82,4)	39,4/33,9
	ano	82	NR	78,4/73,3	NR	74,5/70,7
	p		< 0,001		< 0,001	
<b>Rok diagnózy</b>	2007–2012	84	52,2 (-)	57,1/47,6	30,0 (11,1–49,0)	46,3/42,5
	2013–2020	119	NR	68,2/64,2	NR	62,3/56,1
	p		0,05		NS	

CR – kompletní remise, GMALL – německá studijní skupina pro ALL, HSCT – alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk, MRN – minimální reziduální nemoc; NR – nedosaženo; NS – nesignifikantní

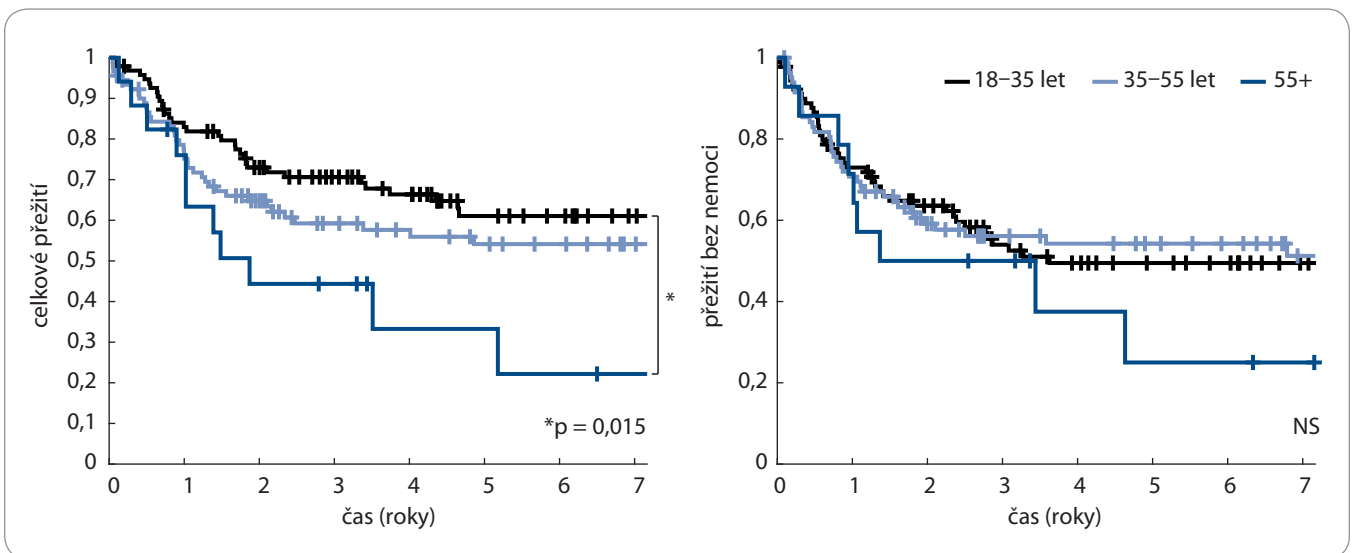
parametrů na funkci přežití byl odhadován metodou dle Kaplana-Meiera. Pro srovnání křivek přežití mezi skupi-

nami byl použit oboustranný log-rank test. Funkce rizik kontinuálních proměnných byly hodnoceny metodou Coxova

proporcionálního regresního modelování. Rizikové faktory pro OS a DFS byly určeny za pomoci multivariantačního Co-



**Graf 1.** Přežití pacientů s Ph-negativní akutní lymfoblastovou leukémií, celá kohorta.



**Graf 2.** Přežití pacientů s Ph-negativní akutní lymfoblastovou leukémií podle věku při diagnóze.

NS – nesignifikantní

xova modelu proporcionálních rizik. Všechny analýzy byly provedeny na hladině významnosti 5 % ( $p < 0,05$ ). K výpočtům byl použit statistický software IBM SPSS v23 a MATLAB R2021a (The MathWorks Inc.).

## Výsledky

### Ph-negativní akutní lymfoblastová leukémie

Medián sledování v kohortě pacientů s Ph-negativní ALL činil 33,5 měsíce (rozmezí 0,6–120 měsíců). Sto osmdesát devět (93,1 %) pacientů dosáhlo kompletní remise, 5 (2,4 %) bylo primárně

refrakterních. V průběhu indukční fáze léčby zemřelo 6 (3,0 %) pacientů, údaj o výsledku indukční léčby chyběl u 3 (1,5 %) pacientů. Relaps byl zaznamenán u 70 (34,5 %) pacientů; medián doby do relapsu dosahoval 10,6 měsíce (rozmezí 1,5–87,6 měsíce). V době uzávěrky dat před analýzou bylo 120 (59,1 %) pacientů naživu. Přežití ve 3 a 5 letech dosahovalo 63,5 % a 55,9 % pro OS a 49,7 % pro DFS.

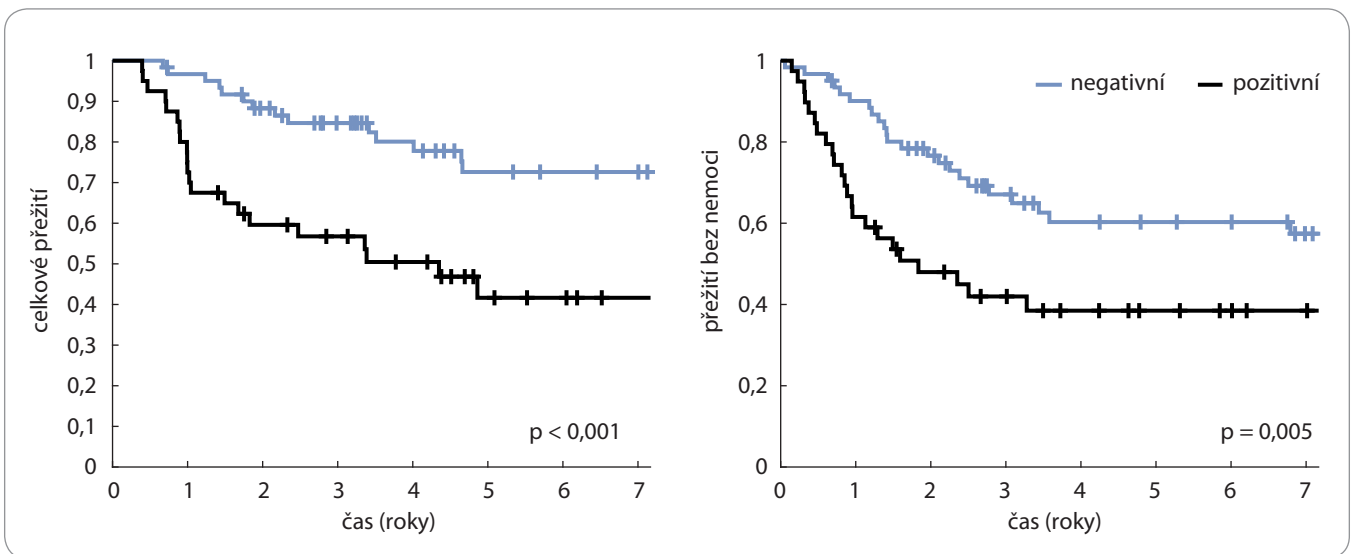
Výsledky párových analýz hodnotících vliv vstupních a časových parametrů na přežití jsou shrnuty v tab. 3 a graficky znázorněny křivkami přežití (graf 1–3). V mul-

tivariátní analýze byla jako jediný faktor, který samostatně ovlivňoval OS, identifikována MRN v týdnu 11 s HR 3,06 (95% CI 1,37–6,84;  $p = 0,006$ ) (graf 4). Pro přežití bez progresu byla významná vstupní infiltrace CNS s HR 2,08 (95% CI 1,04–4,16;  $p = 0,038$ ) a MRN v týdnu 11 s HR 2,15 (95% CI 1,13–4,10;  $p = 0,020$ ).

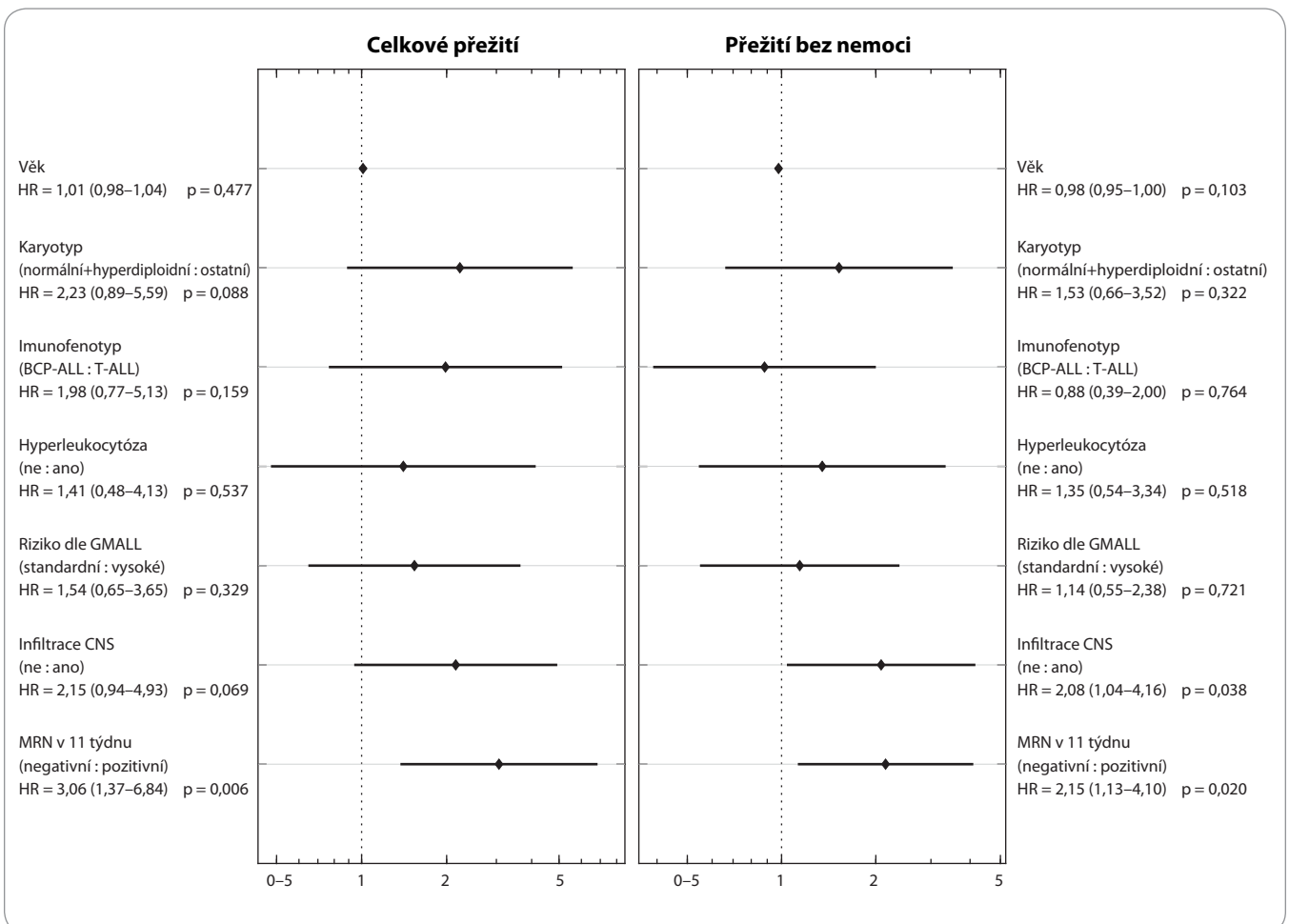
### Ph-positivní akutní lymfoblastová leukémie

Medián sledování skupiny pacientů s Ph-positivní ALL činil 24,5 měsíce (rozmezí 0,3–120 měsíců). Osmdesát čtyři (89,4 %) pacientů dosáhlo CR, 1 (1,0 %)





Graf 3. Přežití pacientů s Ph-negativní akutní lymfoblastovou leukémií podle minimální reziduální nemoci v týdnu 11.



Graf 4. Multivariantní analýza faktorů ovlivňujících přežití u Ph-negativní akutní lymfoblastové leukémie.

byl primárně refrakterní. V průběhu indukční fáze léčby zemřeli 4 (4,3 %) pacienti, údaj o výsledku indukční léčby

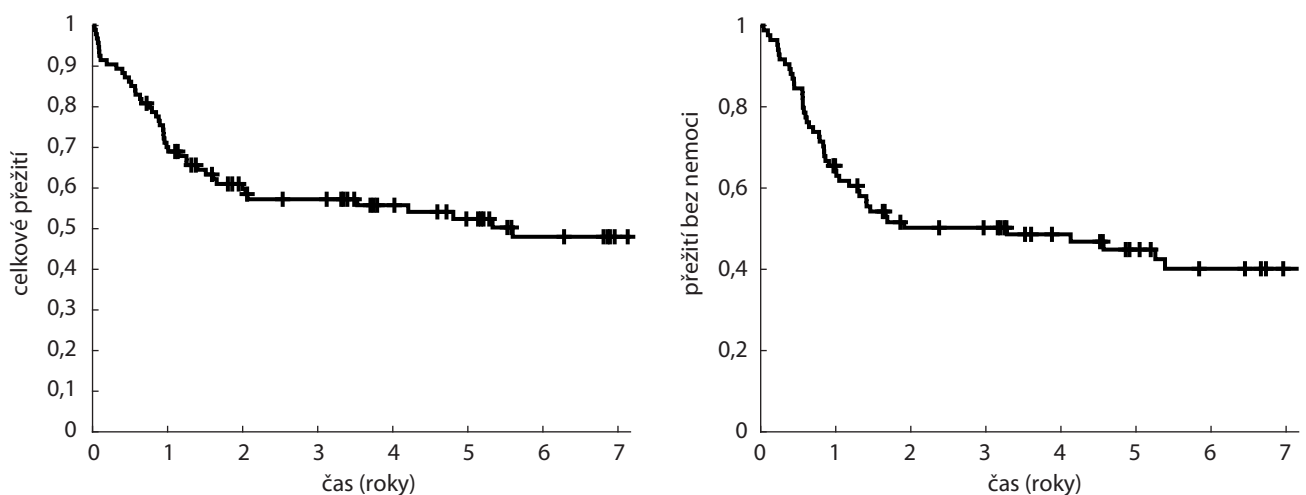
chyběl u 5 (2,3 %) pacientů. Relabovalo 26 (27,7 %) pacientů; medián doby do relapsu činil 8,6 měsíce (rozmezí

3,6–40,5 měsíce). V době uzávěrky dat před analýzou bylo 49 (52,1 %) pacientů naživu. Přežití ve 3 a 5 letech dosahovalo

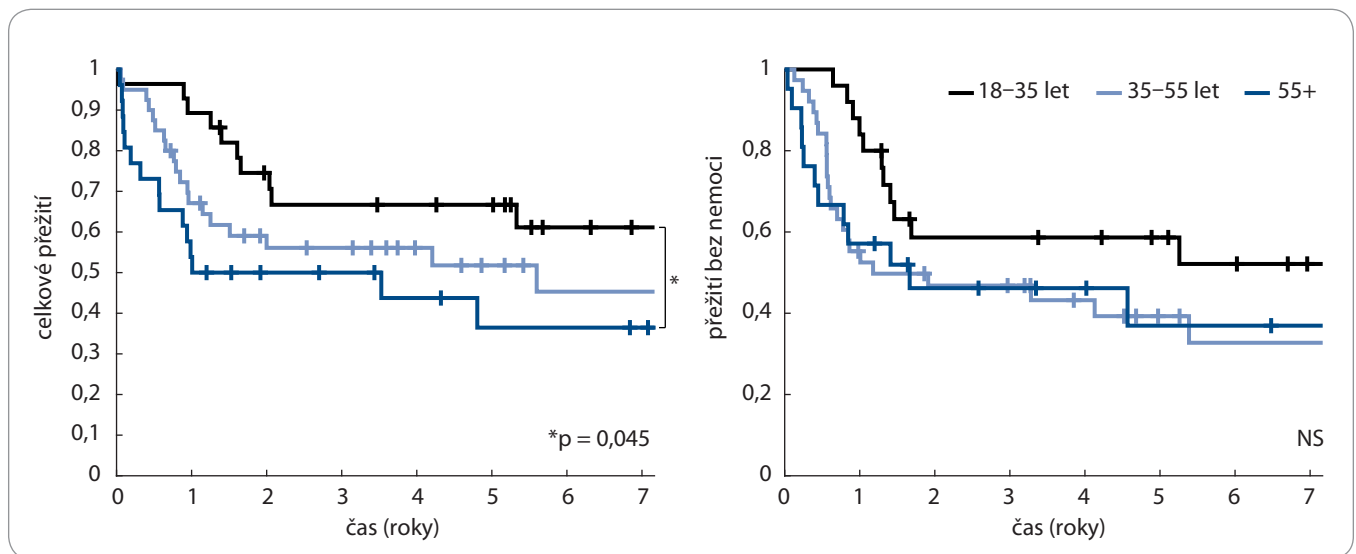
Tab. 4. Analýza přežití pacientů s Ph-positivní akutní lymfoblastovou leukemií.

		n	Celkové přežití medián, 95% CI (měsíce)	Přežití ve 3/5 letech (%)	Přežití bez nemoci medián, 95% CI (měsíce)	Přežití ve 3/5 letech (%)
<b>Celkem</b>		94	67,2	57,2/52,4	39,4	50,2/44,9
<b>Věk</b>	< 35 let	28	NR	66,7/66,7	NR	58,7/58,7
	35–55 let	40	67,2 (-)	56,1/51,8	14,1 (0,0–52,6)	46,8/39,3
	> 55 let	26	12,1 (0,0–54,9)	50,0/36,5	20,0 (0,0–68,5)	46,2/36,9
	p		0,045		NS	
<b>Karyotyp</b>	t(9;22)	44	50,5 (-)	54,5/47,0	22,9 (0,0–50,7)	47,9/39,5
	t(9;22) s ACA	19	NR	73,7/73,7	63,1 (0,0–161,3)	58,8/58,8
	p		NS		NS	
<b>Počet leukocytů při dg</b>	$\leq 30 \times 10^9/l$	50	67,2 (-)	61,1/55,6	54,8 (0,0–115,3)	55,1/48,7
	$> 30 \times 10^9/l$	44	50,5 (-)	52,6/48,6	16,9 (0,0–55,5)	45,3/41,2
	p		NS		NS	
<b>Typ přestavby</b>	minor	58	NR	67,7/64,8	63,1 (-)	58,3/52,7
	major	22	42,3 (-)	54,6/47,7	16,9 (4,4–29,5)	44,4/44,4
	p		NS		NS	
<b>Infiltrace CNS</b>	ne	67	NR	67,6/63,0	63,1 (-)	58,1/53,1
	ano	16	24,8 (0,0–87,8)	48,1/48,1	12,6 (1,8–23,3)	38,1/38,1
	p		NS		NS	
<b>MRN v týdnu 11</b>	$\leq 10^{-3}$	18	NR	72,2/59,1	54,8 (-)	55,0/48,1
	$> 10^{-3}$	13	NR	65,9/65,9	22,9 (-)	44,9/44,9
	p		NS		NS	
<b>HSCT v 1. CR</b>	ne	32	10,6 (5,9–15,2)	23,2/18,5	10,0 (4,9–15,0)	13,0/6,5
	ano	62	NR	74,8/69,8	NR	64,7/59,8
	p		< 0,001		< 0,001	
<b>Rok diagnózy</b>	2007–2012	39	15,0 (4,6–25,5)	38,5/33,3	16,9 (8,4–25,4)	43,8/37,5
	2013–2020	55	NR	71,0/68,1	NR	54,3/51,1
	p		< 0,001		NS	

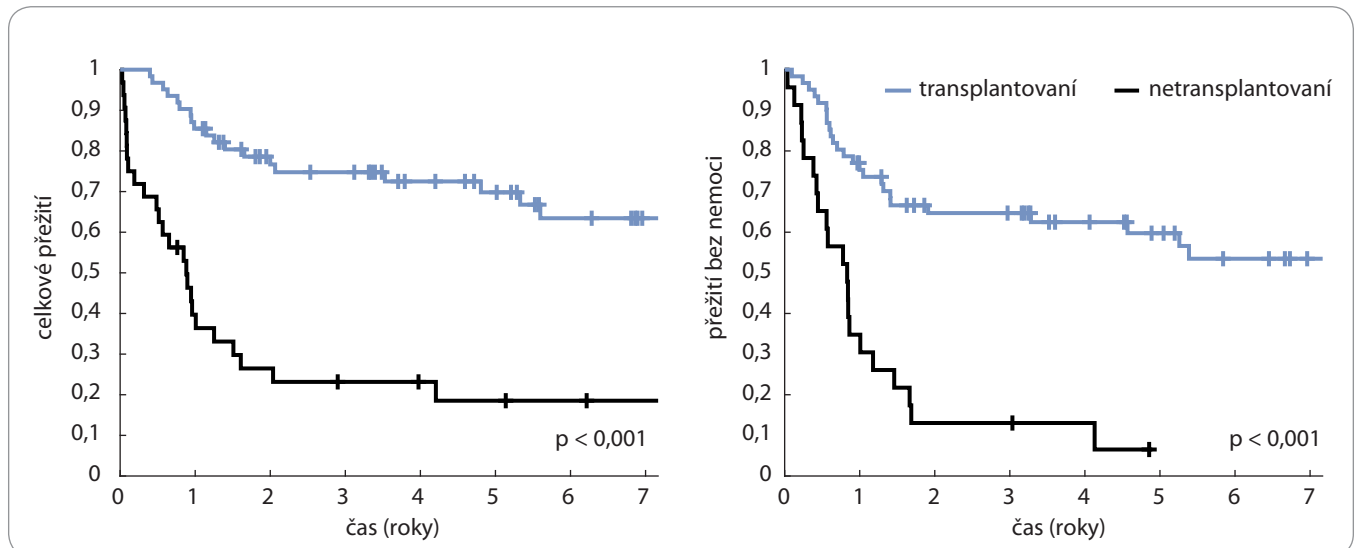
ACA – vysvětlení zkratky, CR – kompletní remise, HSCT – alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk, MRN – minimální reziduální nemoc, NR – nedosaženo, NS – nesignifikantní



Graf 5. Přežití pacientů s Ph-positivní akutní lymfoblastovou leukemií, celá kohorta.



Graf 6. Přežití pacientů s Ph-pozitivní akutní lymfoblastovou leukémií podle věku při diagnóze.



Graf 7. Přežití pacientů s Ph-pozitivní akutní lymfoblastovou leukémií podle transplantace krvetvorných kmenových buněk v 1. kompletní remisi.

57,2 % a 52,4 % pro OS a 50,2 % a 44,9 % pro DFS.

Výsledky párových analýz hodnotících přežití dle vstupních a temporálních parametrů jsou přehledně uvedeny v tab. 4 a graficky znázorněny křivkami přežití (graf 5–7). V multivariantsní analýze faktorů ovlivňujících přežití nebyl žádaný z prognostických faktorů vyšetřovaných při diagnóze identifikován jako nezávislý prognostický faktor pro OS nebo DFS (graf 8). Na rozdíl od Ph-negativní ALL, ale v souladu s výsledky univariantsní analýzy, nebyla jako signifikantní shledána ani hladina MRN před zahájením konsolidační fáze léčby.

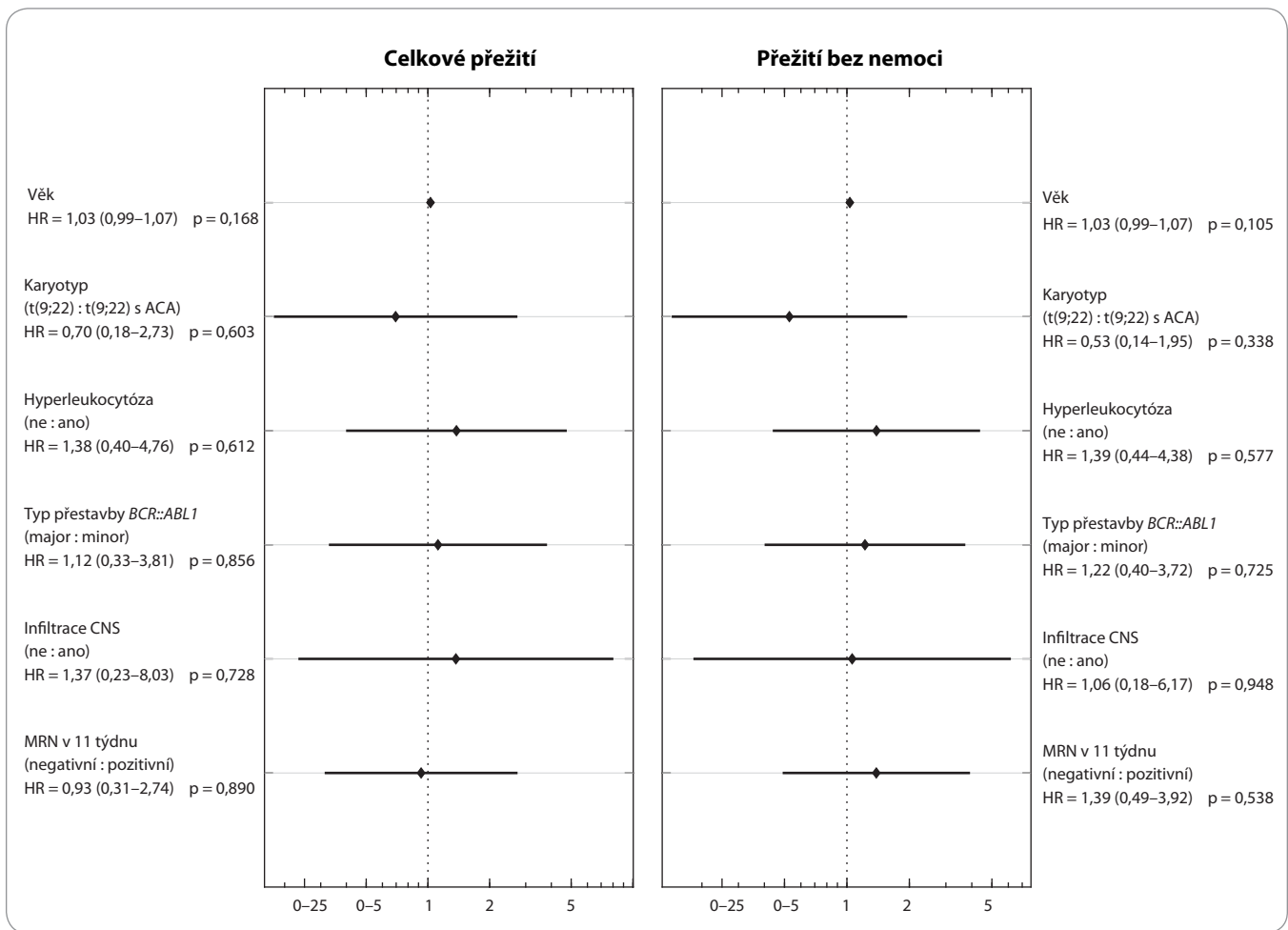
## Diskuze

### Léčba Ph-negativní akutní lymfoblastové leukémie

Výsledky léčby pacientů s Ph-negativní ALL v českých hematologických centrech z let 2007–2020 jsou srovnatelné s výstupy velkých národních studií, které v tu dobu probíhaly na referenčních západních pracovištích [11–13]. V českých centrech se poprvé podařilo v kohortě intenzivně léčených pacientů překonat 50% hranici pro celkové přežití (graf 1). Při zohlednění data diagnózy se ukázalo, že přežití nemocných diagnostikovaných v letech 2013–2020 je signifikantně lepší než u pacientů z let 2007–2012 (OS ve

3 letech 68,2 % vs. 57,1 %;  $p = 0,05$ ). Pozitivní trend je patrný i v parametru DFS. Je pravděpodobné, že výsledek odráží větší zkušenost pracovišť s intenzivním protokolem, se zvládnutím specifických vedlejších účinků některých léčiv, zejména pegylované asparaginázy, úspěchy v prevenci mykotických infekcí a v léčbě infekčních komplikací, lepší výsledky transplantační léčby a samozřejmě i nové možnosti cílené léčby relapsu.

Analýzu vlivu jednotlivých rizikových faktorů na přežití tvoří série párových srovnání, která velmi často potvrzují trend ve prospěch jedné z porovnávaných skupin. Je naznačeno delší přežití



Graf 8. Multivariantní analýza faktorů ovlivňujících přežití u Ph- pozitivní akutní lymfoblastové leukemie.

u pacientů mladších věkových skupin, zejména adolescentů a mladých dospělých ve věku do 35 let (OS a DFS ve 3 letech 70,6 % a 54,0 % vs. 59,2 % a 56,1 % ve věku 35–55 let vs. 44,3 % a 50,0 % ve věku >55 let; graf 2). Právě mladí dospělí profitují z intenzivních protokolů pediatrického typu, na nichž dosahují dlouhodobého přežití 67–78 % [14,15].

Cytogenetická analýza je standardním diagnostickým vyšetřením u ALL. Především v pediatrických kohortách představuje karyotyp silný prognostický faktor používaný ke stratifikaci pacientů do ramen s různou intenzitou léčby. Naše analýza prokázala signifikantně lepší OS pacientů s normálním karyotypem oproti nemocným s cytogenetickými abnormalitami, vyjma hyperdiploidie. Horší přežití vykazovala skupina pacientů s cytogenetickými abnormalitami, mezi nimiž byli nejvíce zastoupeni nemocní s komplexním karyo-

typem nebo delecí genu *CDKN2A* (*p16*). Nepodařilo se naopak prokázat příznivý vliv hyperdiploidie, která definuje dobrou prognózu v dětských kohortách [16].

V naší kohortě nebyl pozorován rozdíl v přežití mezi pacienty s B prekurzorovým (BCP) a T fenotypem, ačkoliv některé studie ukazují na delší přežití nemocných s T-ALL [17]. Stírání rozdílu mezi oběma skupinami ve prospěch BCP-ALL je přisuzován novým lékům, zejména blinatumomabu, inotuzumabu ozogamicinu a anti-CD19 CAR-T lymfocytům, které přinášejí nové šance pro pacienty s relapsem BCP-ALL, zatímco poslední registrovanou novinkou pro léčbu relapsu T-ALL, jejíž efekt je poněkud rozporuplný, se stal nelarabin v roce 2005.

V křivkách přežití je patrný trend k lepšímu přežití pacientů bez vstupní hyperleukocytózy a se standardním rizikem dle klasifikačního systému GMALL

(tab. 2). Rozdíly v OS činí v obou případech 10 procentních bodů, na limitovaném množství subjektů však nedosahují statistické významnosti. Význam standardních rizikových faktorů, které jsou určující pro zařazení do příslušné rizikové skupiny GMALL, je v analýze zastřeno větším podílem transplantovaných pacientů ve skupině s vysokým rizikem (62 ze 104, tj. 59,6 %), zatímco ve skupině standardního rizika podstoupilo HSCT jen 18 z 90 (20,0 %) nemocných.

Byl pozorován statisticky významný rozdíl v přežití pacientů v závislosti na vstupní leukemické infiltraci CNS. Pacienti s nálezem leukemických blastů v mozkomíšním moku v čase diagnózy měli signifikantně kratší OS i DFS ( $p = 0,016$  a  $0,043$ ). Za pozitivní nález byla považována jakákoliv přítomnost blastů v mozkomíšním moku při cytologickém vyšetření (status CNS2 + CNS3, tab. 2), tedy nikoliv pouze infiltrace



**Tab. 5. Analýza přežití pacientů s Ph-negativní akutní lymfoblastovou leukemií podle minimální reziduální nemoci v týdnu 11 a alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk v 1. kompletní remisi.**

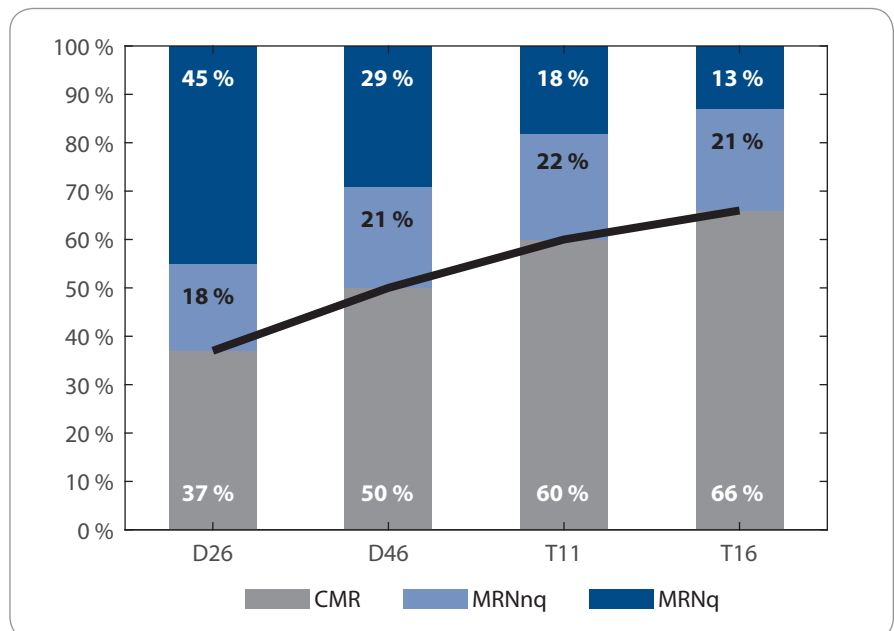
	n (%)	Celkové přežití		Přežití bez nemoci		CIR ve 3/5 letech (%)
		medián, 95% CI (měsíce)	přežití ve 3/5 letech (%)	medián, 95% CI (měsíce)	přežití ve 3/5 letech (%)	
<b>MRN– bez HSCT</b>	41 (37,3)	NR	82,4/68,0	43,0 (0,0–109,9)	59,3/49,0	36,6/41,5
<b>MRN– s HSCT</b>	23 (20,9)	NR	91,1/84,6	NR	85,4/85,4	8,7/8,7
<b>MRN+ bez HSCT</b>	24 (21,8)	20,1 (0,0–64,0)	45,1/33,4	11,4 (9,5–13,3)	18,3/18,3	66,7/66,7
<b>MRN+ s HSCT</b>	22 (20,0)	62,1 (–)	67,6/56,3	55,6 (–)	63,3/49,3	13,6/13,6

CIR – kumulativní incidence relapsu, CMR – kompletní molekulární odpověď, HSCT – alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk, MRN – minimální reziduální nemoc, MRN+ – přítomnost minimální reziduální nemoci (v kvantifikovatelném i nekvantifikovatelném rozmezí)

blasty při lymfocytární pleocytóze v mozkomíšním moku (status CNS3). Interpretace tohoto výsledku je obtížná a vyžadá si samostatnou studii srovnávající různé metodické přístupy k vyšetření mozkomíšního moku na různých pracovištích. Ačkoliv vstupní leukemická infiltrace CNS je obecně považována za negativní prognostický faktor, s výjimkou polské (PALG) jej žádná z evropských leukemických skupin nepovažuje za parametr rozhodující o intenzifikaci léčby pomocí alogenní HSCT [18].

Řada prací poukazuje na horší prognózu pacientů s BCP-ALL a pozitivitou znaku CD20 [19]. Naši pacienti s více než 20% expresí znaku CD20+ na leukemických blastech byli v souladu s protokolem léčení infuzí rituximabu před každým z cyklů chemoterapie. Analýza přežití neprokázala rozdíl v přežití mezi skupinami nemocných, kteří dostali a nedostali anti-CD20 protilátku.

Dynamiku vývoje MRN v průběhu indukční a časné konsolidační fáze léčby znázorňuje graf 9. Nebyl pozorován statisticky významný rozdíl v přežití podle MRN měřené před prvním a druhým blokem konsolidační léčby v týdnech 11 a 16. Ve shodě s našimi dříve publikovanými výsledky považujeme MRN měřenou v týdnu 11 za zásadní parametr pro hodnocení odpovědi na polychemoterapeutickou léčbu dle protokolu GMALL 07/2003 (ALL CELL 2012 Junior) [20]. V recentně publikované analýze jsme ukázali, že klinickou relevanci mají jakékoliv pozitivní MRN v 11. týdnu léčby a že hod-



**Graf 9. Molekulární odpověď pacientů s Ph-negativní akutní lymfoblastovou leukemií v průběhu indukční a časné konsolidační fáze léčby dle protokolu GMALL 07/2003 (ALL CELL 2012 Junior).**

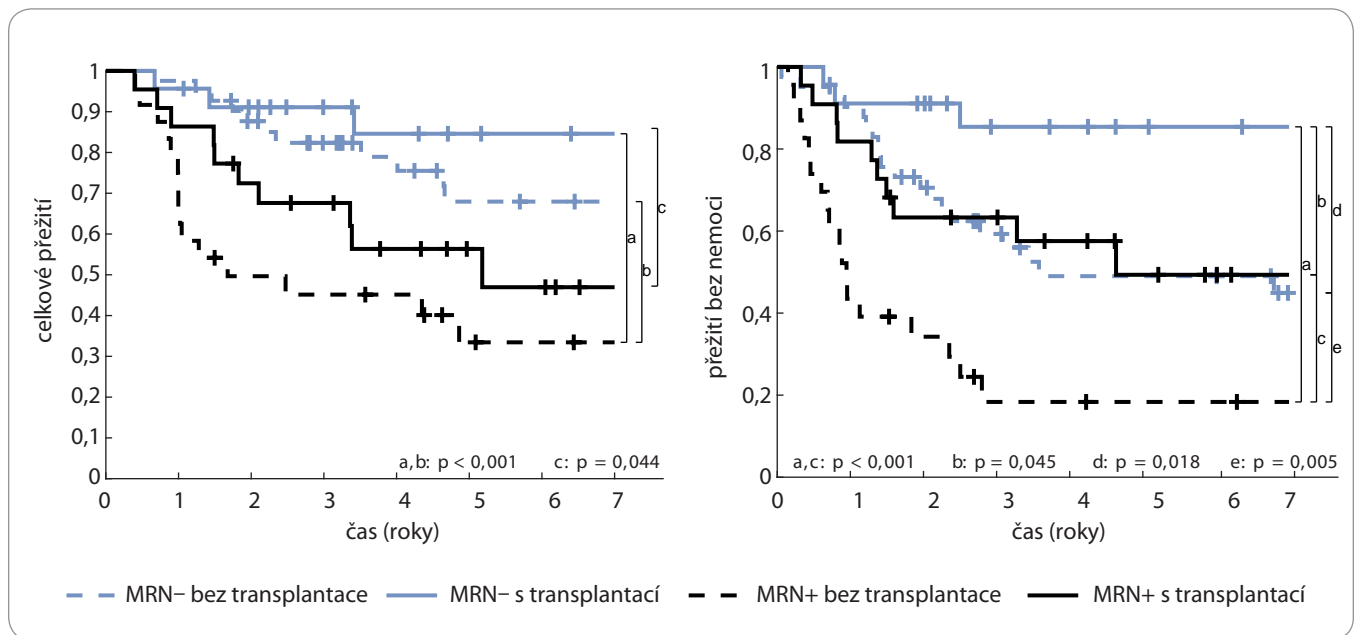
CMR – kompletní molekulární odpověď; MRNnq – minimální reziduální nemoc pozitivní s nekvantifikovatelnou náloží; MRNq – minimální reziduální nemoc pozitivní s kvantifikovatelnou náloží

noty pacientů s pozitivní nekvantifikovatelnou MRN mají negativní prognostický význam srovnatelný s pacienty s kvantifikovatelnou náloží [21].

Potvrdili jsme silný prognostický význam časného dosažení MRN negativity měřené v 11. týdnu po skončení indukční léčby. OS a DFS ve 3 letech u pacientů s kompletní molekulární odpovědí dosahovalo 84,7 % a 67,1 %, což kontrastovalo s 56,8 % a 42,0 % u pacientů s de-

tekovatelnou MRN ( $p < 0,001$  a  $0,005$ ; graf 3). Klinický význam hladiny MRN v 11. týdnu byl nezávislý na standardních prognostických faktorech (věk, karyotyp, imunofenotyp, počet leukocytů při diagnóze, riziková skupina dle GMALL) (graf 4).

Silný prognostický význam pro přežití mělo provedení alogenní HSCT v 1. CR, a to jak v univariantsní, tak multivariantsní analýze (graf 4). Neprokázali jsme rozdíl



**Graf 10. Přežití pacientů s Ph-negativní akutní lymfoblastovou leukémií podle minimální reziduální nemoci v týdnu 11 a transplantace krvetvorných kmenových buněk v 1. kompletní remisi.**

MRN – minimální reziduální nemoc

v OS mezi pacienty v molekulární remisi (MR), kteří byli nebo nebyli transplantováni. Signifikantní rozdíl však byl vyjádřen v analýze EFS (85,4 % vs. 59,3 %,  $p = 0,018$ ) (tab. 5, graf 10). Křivky naznačují, že část pacientů bez HSCT relabuje kolem 20. měsíce léčby, tedy ještě před skončením udržovací terapie. Moderní imunoterapie dává většině z nich šanci na dosažení druhé remise a následné provedení alogenní HSCT. Jak bylo možné předpokládat, je kumulativní incidence relapsu (cumulative incidence of relapse – CIR) transplantovaných pacientů nižší než netransplantovaných, avšak 36,6% CIR u pacientů v kompletní MR bez HSCT je nečekaně vyšší než ukazují výstupy velkých evropských skupin [13,22,23]. Domníváme se, že tato skutečnost je částečně ovlivněna zařazením pacientů ve věku 55–65 let, kteří často nemohou z důvodu toxických komplikací absolvovat protokolem předepsanou konsolidační léčbu v úplnosti.

#### Léčba Ph-pozitivní akutní lymfoblastové leukémie

Úspěšnost léčby pacientů s Ph-pozitivní ALL zaznamenala v posledních 20 letech dramatické zlepšení, v jehož základech stojí zavedení cílené léčby inhibi-

torem tyrozinové kinázy podávaném paralelně s chemoterapií. Výsledky studií velkých evropských národních skupin zaznamenaly až 20% nárůst v celkovém přežití, jak ukazuje srovnání studií italské skupiny GIMEMA, kde OS ve 2 letech stoupl z 25 % v éře před imatinibem na 55 % po zavedení imatinibu [24]. Naše výsledky ukazují OS ve 3 a 5 letech 57,2 % a 52,4 % (graf 5). Podtyp ALL, pro který byla historicky vyčleňována samostatná riziková skupina „very high risk“, se postupně z hlediska parametru celkového přežití stal standardně rizikovou ALL, což ukazuje srovnání s kohortou pacientů s Ph-negativní ALL, kde OS ve 3 a 5 letech činilo 63,5 % a 55,9 % (tab. 4).

Podmínkou tohoto zlepšení je schopnost absolvovat intenzivní léčbu zahrnující konsolidaci formou alogenní HSCT. V našem souboru dosahovaly OS a DFS v 5 letech ve skupině pacientů transplantovaných v 1. CR 69,8 % a 59,8 % a významně se lišily od přežití pacientů bez HSCT (18,5 % a 6,5 %,  $p < 0,001$ ; graf 7). Tyto výsledky jsou zcela srovnatelné s velkými kohortami, např. s francouzskou, kde přežití transplantovaných v 5 letech bylo 62 % a peritransplantační morbidita a mortalita dosahovala 25,6 % [25].

V kohortě pacientů s Ph-pozitivní ALL byl ještě markantněji vyjádřen rozdíl ve výsledcích léčby nemocných léčených před a po roce 2012. Výsledky odrážejí nejen vývoj na poli podpůrné léčby, standardizaci transplantačních protokolů a větší možnosti v léčbě infekčních i imunologicky podmíněných po-transplantačních komplikací, ale také změnu ve složení indukční terapie. V dodatku protokolu GMALL 07/2003 z roku 2012 byla v rameni pro Ph-pozitivní ALL redukována myelotoxická léčba, zejména vypuštěním antracyklinů. Při současné terapii imatinibem byla zkrácena doba neutropenie, snížena incidence infekčních komplikací, výrazně redukována časná morbidita i mortalita, a větší počet pacientů tak mohl podstoupit alogenní HSCT. Tomu nasvědčuje i statisticky významný rozdíl v podílu transplantovaných pacientů v letech 2007–2012 (20 z 39, tj. 51,3 %) a v letech 2013–2020 (42 z 55, tj. 76,4 %;  $p = 0,011$ ).

Analýza skupiny pacientů s Ph-pozitivní ALL je významně limitována malým množstvím subjektů. Nebylo tak možné statisticky prokázat prognostický vliv řady parametrů, kterým byl ve větších kohortách prognostický význam přiznán. Při srovnání skupin dle věku bylo

prokázáno lepší přežití skupiny adolescentů a mladých dospělých do 35 let pouze pro OS (graf 6). Nemohli jsme prokázat negativní vliv přídatných chromozomálních změn na přežití, ačkoliv literárně jsou genové delece, především delece genů *CDKN2A/B*, prokázány jako faktor negativně ovlivňující přežití [26]. Přítomnost CNA u Ph-pozitivní ALL měla negativní dopad na přežití i u pacientů léčených kombinovanou imunoterapií ve studii D-ALBA s blinatumabem a dasatinibem v 1. linii léčby, kde nejhorších výsledků dosahovala právě skupina nemocných s genotypem *IKZF1*<sup>plus</sup> [27].

Podobně jsme nebyli schopni ukázat rozdíl v přežití mezi pacienty s přestavbou *BCR::ABL1* minor oproti přestavbě major, i když jiné studie ukázaly na horší molekulární odpověď nemocných s přestavbou major, patrně z důvodu, že major přestavba postihuje časnější hematopoetický prekurzor a je exprimována nejen v nádorově transformované lymfoidní linii [28].

Již v analýze publikované roku 2016 jsme ukázali na pomalejší průběh MRN u Ph-pozitivní ALL. Čas do dosažení MR byl 2,3× delší než u Ph-negativní ALL [20]. Ani na větším souboru se nepodařilo efekt časně MRN odpovědi prokázat. Tento výsledek koresponduje s pozorováním francouzské skupiny GRAALL ve studii GRAAPH-2005, kde osoby v kompletní remisi s MRN  $\geq 10^{-3}$  před transplantací neměly horší přežití než pacienti s hlubší MR [25,29]. Zásadní prognostický význam je přisuzován sledování transkriptu *BCR::ABL1* po provedené HSCT.

## Závěr

Výsledky léčby dospělých pacientů s ALL v ČR v letech 2007–2020 doznaly díky zavedení protokolů pediatrického typu a intenzifikaci léčby podle časně MR výrazného zlepšení oproti předchozím dekádám [30]. Jsou srovnatelné s daty publikovanými národními studijními skupinami v ostatních evropských zemích. Zejména v kohortě BCP-ALL se díky dostupnosti moderní cílené léčby, jejímu zavádění do 1. linie léčby a možností buněčné terapie relapsu úspěšnost léčby dále zlepšuje. V následující

dekádě lze očekávat zavedení bezchemoterapeutických přístupů k léčbě některých typů ALL, další individualizaci terapie na základě testování citlivosti leukemických buněk k cíleným preparátům a ústup role HSCT v primární léčbě.

## Dedikace

Práce byla realizována za podpory Agentury pro zdravotnický výzkum České republiky (AZV ČR) pod grantovým číslem NU22-03-00210 a s příspěvím DZRO 1011 – Klinické obory II (FVZ UO).

## Literatura

- Hoelzer D, Bassan R, Dombret H et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl 5): v69–v82. doi: 10.1093/annonc/mdw025.
- Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 2010; 115(16): 3206–3214. doi: 10.1182/blood-2009-10-248146.
- Starý J, Zimmermann M, Campbell M et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol* 2014; 32(3): 174–184. doi: 10.1200/JCO.2013.48.6522.
- Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29(5): 532–543. doi: 10.1200/JCO.2010.30.1382.
- Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M et al. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2015; 121(15): 2517–2528. doi: 10.1002/cncr.29383.
- Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2020; 395(10230): 1146–1162. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33018-1.
- Gökbuget N, Kneba M, Raff T et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 2010; 120(9): 1868–1876. doi: 10.1182/blood-2011-09-377713.
- van der Velden VH, Cazzaniga G, Schrauder A et al. Analysis of minimal residual disease by Ig/TCR gene rearrangements: guidelines for interpretation of real-time quantitative PCR data. *Leukemia* 2007; 21(4): 604–611. doi: 10.1038/sj.leu.2404586.
- Brüggemann M, Schrauder A, Raff T et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the second international symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18–20 September 2008. *Leukemia* 2010; 24(3): 521–535. doi: 10.1038/leu.2009.268.
- Pfeifer H, Cazzaniga G, van der Velden VH et al. Standardisation and consensus guidelines for minimal residual disease assessment in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) by real-time quantitative reverse transcriptase PCR of e1a2 *BCR-ABL1*. *Leukemia* 2019; 33(8): 1910–1922. doi: 10.1038/s41375-019-0413-0.
- Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008; 111(4): 1827–1833. doi: 10.1182/blood-2007-10-116582.

12. Thomas DA, O'Brien S, Faderl S et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28(24): 3880–3889. doi: 10.1200/JCO.2009.26.9456.

13. Huguet F, Chevret S, Leguay T et al. Intensified therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: report of the randomized GRAALL-2005 clinical trial. *J Clin Oncol* 2018; 36(24): 2514–2523. doi: 10.1200/JCO.2017.76.8192.

14. Boissel N, Baruchel A. Acute lymphoblastic leukemia in adolescent and young adults: treat as adults or as children? *Blood* 2018; 132(4): 351–361. doi: 10.1182/blood-2018-02-778530.

15. Stock W, Luger SM, Advani AS et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. *Blood* 2019; 133(14): 1548–1559. doi: 10.1182/blood-2018-10-881961.

16. Dastuge N, Suci S, Plat G et al. Hyperdiploidy with 58-66 chromosomes in childhood B-acute lymphoblastic leukemia is highly curable: 58951 CLG-EORTC results. *Blood* 2013; 121(13): 2415–2423. doi: 10.1182/blood-2012-06-437681.

17. Neumann M, Bastian L, Hanzelmann S et al. Molecular subgroups of T cell acute lymphoblastic leukemia in adults treated according to GMALL protocols. *Blood* 2020; 136 (Suppl 1): 37–38. doi: 10.1182/blood-2020-141921.

18. Giebel S, Marks DI, Boissel N et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European working group for adult acute lymphoblastic leukemia (EWALL) and the Acute leukemia working party of the European society for blood and marrow transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 2019; 54(6): 798–809. doi: 10.1038/s41409-018-0373-4.

19. Maury S, Chevret S, Thomas X et al. Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016; 375(11): 1044–1053. doi: 10.1056/NEJMoa1605085.

20. Šálek C, Folber F, Froňková E et al. Early MRD response as a prognostic factor in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Europ J Haematol* 2016; 96(3): 276–284. doi: 10.1111/ejh.12587.

21. Šálek C, Folber F, Froňková E et al. Low levels of minimal residual disease after induction chemotherapy for BCR-ABL1-negative acute lymphoblastic leukaemia in adults are clinically relevant. *Br J Haematol* 2022; 196(3): 706–710. doi: 10.1111/bjh.17966.

22. Patel B, Rai L, Buck G et al. Minimal residual disease is a significant predictor of treatment failure in non T-lineage adult acute lymphoblastic leukaemia: final results of the international trial UKALL XII/ECOG2993. *Br J Haematol* 2010; 148(1): 80–89. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07941.x.

23. Ribera JM, Morgades M, Montesinos P et al. A pediatric regimen for adolescents and young adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: results of the ALLRE08 PETHEMA trial. *Cancer Med* 2020; 9(7): 2317–2329. doi: 10.1002/cam4.2814.

24. Bassan R, Rossi G, Pogliani EM et al. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy Leukemia Group protocol 09/00. *J Clin Oncol* 2010; 28(22): 3644–3652. doi: 10.1200/JCO.2010.28.1287.

25. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015; 125(24): 3711–3719. doi: 10.1182/blood-2015-02-627935.

26. Pfeifer H, Raum K, Markovic S et al. Genomic *CDKN2A/2B* deletions in adult Ph(+) ALL are adverse despite

allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2018; 131(13): 1464–1475. doi: 10.1182/blood-2017-07-796862.

27. Foà R, Bassan R, Vitale A et al. Dasatinib-blinatumomab for Ph-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *N Engl J Med* 2020; 383(17): 1613–1623. doi: 10.1056/NEJMoa2016272.
28. Hovorková L, Žaliová M, Venn NC et al. Monitoring of childhood ALL using BCR-ABL1 genomic breakpoints identifies a subgroup with CML-like biology. *Blood* 2017; 129(20): 2771–2781. doi: 10.1182/blood-2016-11-749978.
29. Dhédin N, Huynh A, Maury S et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with ph-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015; 125(16): 2486–2496. doi: 10.1182/blood-2014-09-599894.
30. Šálek C, Šponerová D, Soukupová Maaloufová J. Akutní lymfoblastická leukémie – historie a současnost. *Vnitř Lék* 2012; 58 (Suppl 2): 2520–2526.



# Alveolárny sarkóm mäkkých tkanív u dieťaťa – opis prípadu

## Alveolar soft part sarcoma in a child – a case report

Bartoš V.<sup>1</sup>, Sejnová D.<sup>2</sup>, Skálová A.<sup>3,4</sup>, Béder I.<sup>5</sup>

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

<sup>2</sup> Klinika detskej hematológie a onkológie, Národný ústav detských chorôb, Bratislava, Slovenská republika

<sup>3</sup> Šiklův patologický ústav LF v Plzni UK a FN Plzeň, Česká republika

<sup>4</sup> Bioptická laboratoř s.r.o., Plzeň, Česká republika

<sup>5</sup> Klinika detskej chirurgie, Národný ústav detských chorôb, Bratislava, Slovenská republika

### Súhrn

**Východiska:** Alveolárny sarkóm mäkkých tkanív (alveolar soft part sarcoma – ASPS) je veľmi zriedkavá mezenchýmová malignita nejasného pôvodu. Väčšinou postihuje mladých ľudí, pričom približne štvrtina prípadov sa diagnostikuje v detskom veku. **Prípad:** Jedenástočné dievča pozorovalo nebolestivú podkožnú „hrčku“ v oblasti ľavého lakťa. Zobrazovacie vyšetrenia potvrdili solídnu mäkkotkanivovú intramuskulárnu rezistenciu suspektného vzhľadu. Vykonaná bola jej chirurgická excízia. Resekát pozostával z laločnatého nádoru rozmerov 35 × 20 × 12 mm. Histologicky bol tvorený organoidne rastúcou epitelioidnobunkovou populáciou s vyznačenou pseudoalveolárnou mikroarchitektonikou. Imunohistochemicky exprimoval TFE3 a geneticko-molekulová analýza preukázala fúziu génu *ASPCR1::TFE3*. Spektrum nálezov potvrdzovalo diagnózu ASPS. Následne bola vykonaná široká reexcízia jazvy bez mikroskopického dôkazu nádorových rezidií. Pacientka je v súčasnosti bez známk lokálnej recidívy či metastáz. **Záver:** ASPS sa považuje za agresívny a prognosticky nepriaznivý chemorezistentný nádor. U detí má lepšiu prognózu v porovnaní s dospelými. Z terapeutického hľadiska je kľúčové včasné rozpoznanie tumoru v lokalizovanom štádiu a jeho kompletnej chirurgickej odstránenie. Vzhľadom na tendenciu vzniku neskorých metastáz je nutný dlhodobý dôkladný follow-up pacienta.

### Kľúčové slová

alveolárny sarkóm mäkkých tkanív – *ASPCR1::TFE3*

### Summary

**Background:** Alveolar soft part sarcoma (ASPS) is a very rare mesenchymal malignancy of uncertain origin. It mostly affects young people, with about a quarter of cases being diagnosed in children. **Case:** An 11-year-old girl had a painless subcutaneous “lump” in the left elbow area. Imaging exams revealed a solid soft-tissue intramuscular mass of suspicious appearance. A surgical excision of lesion was performed. The biopsy consisted of a lobular tumor measuring 35 × 20 × 12 mm. Histology revealed an epithelioid-cell population arranged in organoid pseudoalveolar pattern. It immunohistochemically expressed TFE3 and harbored the *ASPCR1::TFE3* gene fusion. A diagnosis of ASPS was established. Subsequently, a wide re-excision of the scar was performed without microscopic residual tumor. The patient is currently without evidence of local recurrence or metastasis. **Conclusion:** ASPS is considered an aggressive and prognostically unfavorable chemoresistant neoplasm. Children have a better prognosis compared to adults. Early detection of tumor in a localized stage with complete surgical removal remains a mainstay therapeutic option. Due to its tendency to late metastases, a long-term thorough follow-up of the patient is necessary.

### Key words

alveolar soft part sarcoma – *ASPCR1::TFE3*

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

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

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

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



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

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

Obdržané/Submitted: 5. 4. 2023

Prijaté/Accepted: 2. 6. 2023

doi: 10.48095/ccko2023396

## Úvod

Sarkómy mäkkých tkanív (soft tissue sarcomas – STS) sú zriedkavé nádory, ktorých odhadovaná ročná incidencia sa pohybuje v rozpätí 3–4,5 pacientov na 100 000 obyvateľov [1,2]. V ČR predstavujú 0,78 % zo všetkých zhubných nádorov [2]. STS tvoria veľmi heterogénnu

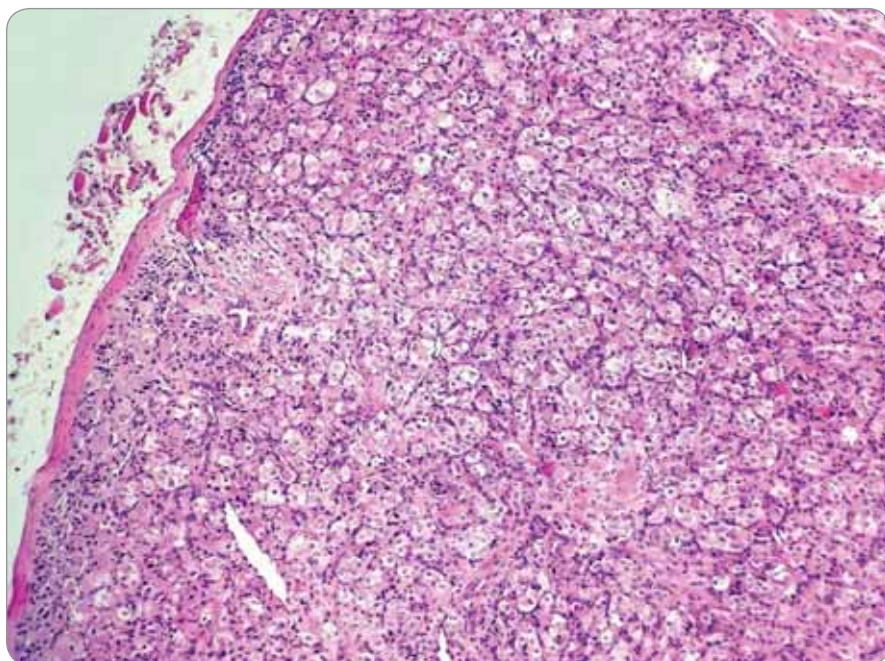
skupinu neoplázií mezenchýmového pôvodu zahrňujúcu > 80 histopatologických jednotiek, ktoré sa významne odlišujú vekovou distribúciou, miestom vzniku, biologickým správaním a prognózou [1,3]. V onkologickej praxi sú vždy vnímané ako ochorenia závažné, často sprevádzané diagnostickými a te-

rapeutickými rozpakmi [3]. Samostatnú a komplexnú problematiku predstavuje dedičná predispozícia k vzniku sarkómom [4].

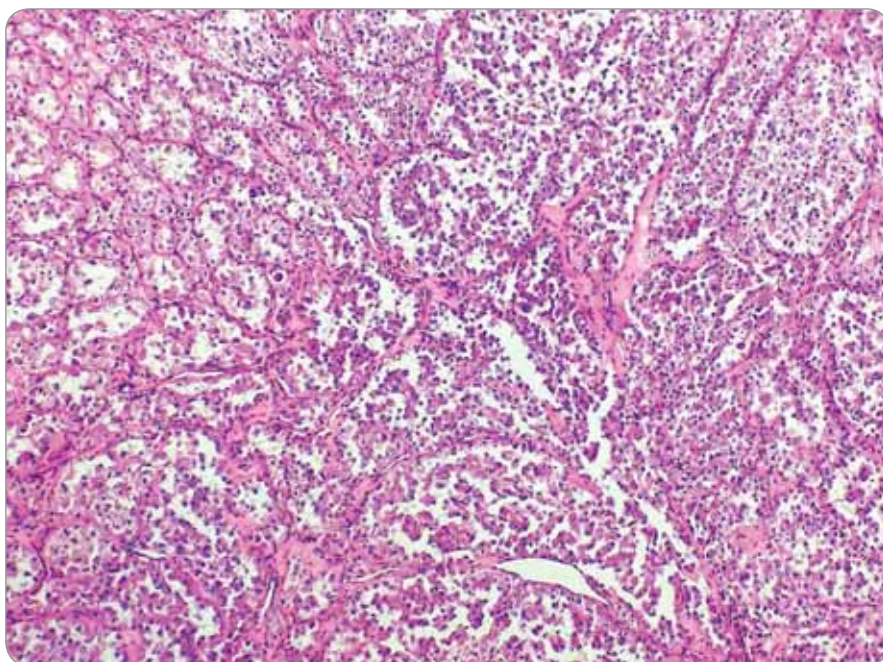
Alveolárny sarkóm mäkkých tkanív (alveolar soft part sarcoma – ASPS) je veľmi zriedkavý a z viacerých aspektov špecifický typ malígnej neoplázie, ktorá predstavuje < 1 % všetkých STS [5–8]. Charakteristický je chromozómovou translokáciou der(17)t(X:17)(p11;q25) zapríčínujúcu fúziu génu *ASPSCR1::TFE3* [5,6,8]. Väčšinou postihuje mladých ľudí medzi 15–35 rokom života (priemerný vek 25 rokov) s prevalenciou ženského pohlavia [5–7]. Približne štvrtina prípadov sa diagnostikuje v detskom veku [9]. U dospelých postihuje najmä hlboké mäkké tkanivové štruktúry dolných končatín a trupu, u detí má väčšiu predilekciu v oblasti hlavy a krku [5–7]. ASPS je nádor s agresívnym biologickým správaním a nepriaznivým klinickým priebehom [6–8]. V prezentovanom príspevku opisujeme prípad ASPS u dieťaťa, s ktorým sme sa stretli v našej praxi.

## Opis prípadu

Jedenásťročná dievča bez významnejšej rodinnej a osobnej anamnézy (sledovaná u endokrinológa pre obezitu) odoslal pediater na konzílium na traumatologicko-chirurgickú ambulanciu v rajóne pre pretrvávajúcu podkožnú „hrčku“ v oblasti ľavého lakťa. Klinicky mala v danej lokalite hmatateľnú subkutánnu nebolestivú rezistenciu. Predchádzajúci úraz rodičia vylúčili. Nález imponoval ako lipóm. Ultrasonografické (USG) vyšetrenie zobrazilo pod kožou ohraničený solídny vaskularizovaný útvar rozmerov 25 × 19 × 34 mm suspektného vzhľadu. MR potvrdila na rozhraní m. flexor carpi ulnaris a m. flexor digitorum superficialis mäkkotkanivovú expanzívnu intramuskulárnu léziu rozmerov 24 × 42 × 21 mm. Diferenciálno-diagnosticky sa uvažovalo o synoviálnom sarkóme alebo atypickej myxoidnej nádorovej lézii. S týmto nálezom bola pacientka odoslaná na kliniku detskej chirurgie Národného ústavu detských chorôb na exstirpáciu. Predoperačné CT hrudníka zobrazilo pľúcny parenchým bez ložiskových zmien, bez metastáz, lymfatické uzliny v mediastíne, pľúc-



Obr. 1. Solídne rastúca epiteloidnobunková nádorová populácia, na periférii lemovaná tenkým väzivovým puzdrom (hematoxylín & eozín, zväčšenie 20×).



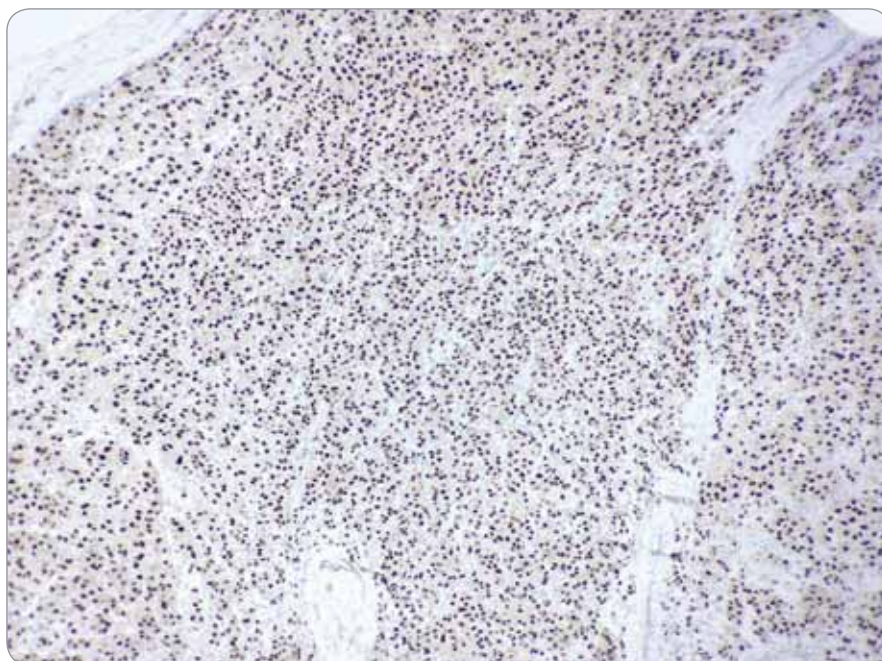
Obr. 2. Typická pseudoalveolárna mikroarchitektonika nádoru (hematoxylín & eozín, zväčšenie 20×).



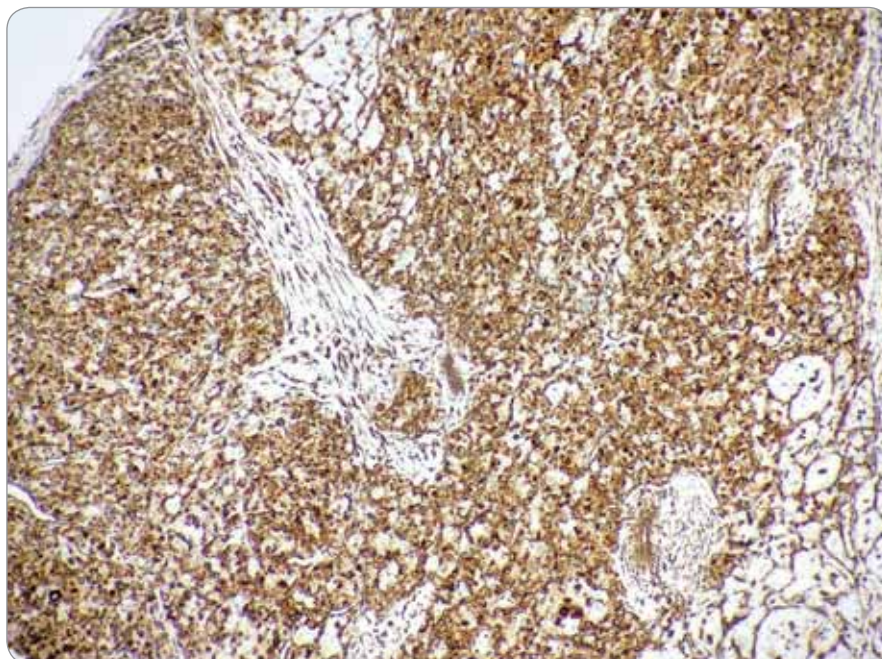
nych hiloch a obidvoch axilách neboli zväčšené. USG brušných orgánov a dostupnej časti retroperitonea taktiež bez dokázateľných ložiskových zmien, bez lymfadenopatie. V celkovej anestézii sa realizovala radikálna chirurgická excízia tumoru. Resekát pozostával z laločnatého nádorového tkaniva rozmerov 35 × 20 × 12 mm, hnedonažtlej farby, elastickej konzistencie. Histologicky pozostával z organoidne rastúcej epiteloïdno-bunkovej populácie s vyznačenou pseudoalveolárnou mikroarchitektou (obr. 1, 2). Relatívne uniformné bunky mali voluminóznú, prevažne eozinofilnú cytoplazmu, v ktorej sa vyskytoval jemne granulárny kryštaloidný materiál pozitívny pri farbení PAS (periodická kyselina a Shiffovo reagens) a PAS po natrávení diastázou. Centrálna jadrá buniek obsahovali prominujúce jadierka. Imunohistochemicky nádor vykazoval difúznú jadrovú pozitivitu na TFE3 (obr. 3), bol nepravidelne pozitívny na  $\alpha$ -hladkosvalový aktín a minoritne aj na vimentín a dezmin (obr. 4). Dôkaz ostatných markerov (polyklonálne cytokeratíny AE1/AE3, CD34, S100, myoD1, kalretinín, chromogranín A) bol negatívny. Proliferačná aktivita (Ki-67 index) fokálne dosahovala 15 %, mitózy sa vyskytovali len sporadicky. Geneticko-molekulová analýza realizovaná na špecializovanom konzultačnom pracovisku preukázala fúziu génu *ASPC1::TFE3*. Spektrum uvedených nálezov potvrdzovalo diagnózu ASPS. Na periférii resekátu bolo nádorové tkanivo zväčša lemované tenkým väzivovým puzdrom a miestami aj tenkou vrstvou tuku a kostrovej svaloviny, avšak v niektorých úsekoch puzdro absentovalo a nádorové štruktúry zasahovali do okrajov resekátu. Patológ preto považoval excíziu za nedostatočnú.

Po stanovení diagnózy boli u pacientky doplnené vyšetrenia v rámci stagingu: PET/CT vyšetrenie bez nálezu hypermetabolických rezidií v mieste extirpácie, v lymfatických uzlinách, skelete ani v parenchýmových orgánoch. MR mozgu nepreukázalo štruktúrne zmeny.

Kontrolné pooperačné MR vyšetrenie ľavého predlaktia zobrazilo v mieste pôvodnej expanzie plošné ložiskové signálové zmeny imponujúce ako reziduálne



Obr. 3. Imunohistochemická jadrová pozitivita nádorových buniek na TFE3 (zváženie 20×).



Obr. 4. Imunohistochemická cytoplazmatická pozitivita nádorových buniek na dezmin (zváženie 20×).

nádorové tkanivo v kombinácii s granulačným zápalovým tkanivom. Následne bola vykonaná široká reexcízia kože a podkožia v mieste jazvy, ktorej histologické vyšetrenie nepotvrdilo nádorové reziduá.

Vzhľadom na operačný výkon (bez mikroskopického reziduá) a staging (bez metastáz) bola pacientka zara-

dená do onkodispenzárnej starostlivosti s dôkladným follow-up v nasledovnej schéme: sledovanie minimálne 10 rokov s realizovanými zobrazovacími vyšetreniami každé 3 mesiace počas prvých 2 rokov, každé 4 mesiace tretí rok, každých 6 mesiacov počas 4. a 5. roku a následne 1× ročne po dobu 10 rokov. V čase

Tab. 1. Prehľad základných klinicko-patologických nálezov u pacientov s alveolárnym sarkómom mäkkých tkanív získaných z doteraz publikovaných väčších štúdií [8–21].

Literárny zdroj	Počet pacientov	Vekové rozpätie (roky)	Pomer ženy/muži	Metastázy v čase diagnózy	5-ročné prežítie
[9]	251	1–78	1,2 : 1	43 %	celkové 56 % < 18 rokov 87,8 % M0 82 % M1 27 %
[10]	102	2–71	1,5 : 1	22,5 %	celkové 62 %
[11]	74	3–68	1,05 : 1	65 %	M0 87 % M1 20 %
[12]	57	7–75	1,85 : 1	65 %	celkové 56 % M0 81 % M1 46 %
[13]	26	2–46	1,1 : 1	62 %	celkové 64 % M0 100 % M1 38 % ≤ 18 rokov 83 % > 18 rokov 57 %
[8]	69	1–30	1,7 : 1	55 %	celkové 72 % M0 87 % M1 61 % < 17 rokov 88 % > 17 rokov 57 %
[14]	11	2–16	1,2 : 1	18 %	celkové 90,9 %
[15]	19	4–18	2,1 : 1	21 %	celkové 80 %
[16]	20	6–24	1:01	35 %	celkové 83 %
[17]	51	2–21	1,3 : 1	27 %	celkové 87 %
[18]	22	2–17	3:01	9 %	celkové 100 %
[19]	56	1–12	1,8 : 1	14,2 %	žiadne úmrtie*
[20]	120	21–34	1,8 : 1	28 %	celkové 68 % M0 86 % M1 62 %
[21]	293	23–36	1:01	48,2 %	celkové 73 % ** M1 46 % **

\* follow-up ani u jedného pacienta nedosahoval 5 rokov, \*\* zahrnutí iba pacienti s vykonanou primárnou resekciou nádoru, M0 – metastázy neprítomné, M1 – metastázy prítomné

spracovania tohto príspevku (10 mesiacov po operácii) bola pacientka bez známok lokálnej recidívy či metastáz.

### Diskusia

ASPS je malígný mezenchýmový nádor nejaznej histogenézy, ktorý vzniká najmä u mladých ľudí a predominantne postihuje hlboké mäkké tkanivá končatín [6,9]. Klinicky sa zvyčajne prejavuje ako indolentná, pomaly rastúca nebolestivá tumorózna masa, v závislosti od lokalizácie

s rôznorodou symptomatológiou [5,6]. Histomorfologicky má veľmi zaujímavý obraz. Nádorovobunková populácia epitelooidného vzhľadu rastie v organoidných „hniezdovitých“ (angl. nested) formáciách separovaných delikátnymi zväzkami kolagénových vlákien so sínusoidami. V dôsledku centrálnych nekroz často vzniká pseudoalveolárny vzor, z čoho pochádza aj samotný názov tumoru [5,6]. Pri imunohistochemickom vyšetrení je dôležitým znakom nukleárna pozitivita na tran-

skripčný faktor TFE3 [5,6,8]. Okrem toho je nádor pozitívny na katepsín K a zvyčajne aspoň fokálne exprimuje dezmin a svalovo-špecifický aktín [5]. Detekcia fúzneho transkriptu *ASPC1::TFE3* metodikou polymerázovej reťazovej reakcie) alebo fluorescenčnej in situ hybridizácie je pre diagnózu významná, nie však úplne špecifická pre toto onkologické ochorenie [5,6,8].

ASPS sa tradične považuje za prognosticky nepriaznivú malígnu neoplá-



ziu [5,6]. V prehľadnej tab. 1 sú sumari- zované základné klinicko-patologické parametre ochorenia získané z dote- raz publikovaných súborných prác ana- lyzujúcich väčší počet pacientov [8–21]. V približne tretine prípadov sa vzdia- lené metastázy potvrdia už v čase prvot- nej diagnostiky ochorenia [8–21]. ASPS má zároveň tendenciu k vzniku nesko- rýchých metastáz do viscerálnych orgánov, najmä do pľúc, mozgu a kostí, a to aj bez predchádzajúcej lokoregionálnej reci- divy. V jednej staršej štúdií [10] zo 69 pa- cientov bez prítomných metastáz v čase iniciálnej diagnózy došlo k ich vzniku v 23 % prípadov v priebehu 2 rokov, v 40 % prípadov v priebehu 5 rokoch, v 62 % prí- padov v priebehu 10 rokoch a v 85 % prí- padov v priebehu 20 rokov. Zaujímavé je, že deti majú v porovnaní s dospel- ými lepšiu prognózu. Pokým v celko- vej populácii je priemerné 5-ročné pre- žívanie 63 % [9,10,12,13,20,21], u detí do 18 rokov je to takmer 90 % [8,9,13– 15,18]. Prognózu ovplyvňuje najmä kli- nické štádium ochorenia. Pri absencii vzdialených metastáz je priemerné 5-ročné prežítie 87 %, ale pri ge- neralizovanom štádiu ochorenia len 42 % [8,9,11–13,20,21]. Lepšia prognóza u detí a mladistvých môže súvisieť práve s tým, že sa u nich častejšie diagnostikuje ochorenie v lokalizovanom (resekabi- lnom) štádiu. Lieberman et al. [10] uvá- dzajú, že u pacientov do 19 rokov sa me- tastázy v čase diagnostiky vyskytovali v 17 %, ale vo veku  $\geq$  30 rokov až v 32 % prípadov. Uvažuje sa aj o biologických rozdieloch nádorového tkaniva sprevá- dzaných indolentnejším rastom a nižším metastatickým potenciálom u detí v po- rovnaní s dospelou populáciou [15].

Základnou a najefektívnejšou tera- peutickou modalitou je kompletná chi- rurgická exstirpácia tumoru so širokými resekcijnými okrajmi [7]. Pri zasahovaní nádorových reziduí do resekcijných línií, nejednoznačných resekcijných okra- joch, príp. nemožnom kompletnom od- stránení lézie je vhodná lokálna rádio- terapia [7]. ASPS je nádor rezistentný na konvenčnú cytotoxickú chemoter- apiu, ktorá vo väčšine štúdií preukázala len minimálny alebo žiadny terapeu- tický efekt [7]. Celková miera odpovede je  $<$  10 % [6]. Z toho dôvodu sa ad-

juvantná chemoterapia bežne neod- porúča, s výnimkou špecifických prí- padov [7]. U pacientov s pokročilým štádiom ochorenia je perspektívou cie- lená liečba inhibítormi tyrozínkinázy a imunitných kontrolných bodov (anti PD-1/PDL-1, anti-CTLA4), vrátane ich kombinácie [7]. Recentné práce [22,23] preukázali klinický benefit kombinova- nej liečby zahrňujúcej axitinib + pem- brolizumab u 73 % pacientov a liečby an- lotinib + TQB2450 (nová protilátka proti PD-L1) u 75 % pacientov s ASPS. Podľa jednej štúdie [19] je u detí imunoterapia menej efektívna v porovnaní s dospel- ými (iba 16,7 % detí s ASPS benefitovalo z liečby PD-1 inhibítormi), potrebné je to však overiť na väčšom súbore pacien- tov. Aktuálne rastie potreba kompletizá- cie výsledkov zo systematických analýz a klinických štúdií, ktoré by sa stali zákla- dom pre zavedenie univerzálnych tera- peutických postupov pri tomto onkolo- gickom ochorení.

### Záver

Alveolárny sarkóm mäkkých tkanív sa považuje za agresívny a prognosticky nepriaznivý chemorezistentný nádor po- stihujúci najmä mladých ľudí. Deti majú lepšiu prognózu v porovnaní s dospel- ými. Z terapeutického hľadiska je naj- dôležitejšie včasné rozpoznanie tumoru v lokalizovanom štádiu a jeho kom- pletná chirurgická exstirpácia. Vzhľadom na tendenciu vzniku neskorých me- tastáz je nutné dlhodobé dôkladné sle- dovanie pacienta.

### Literatúra

1. Scepanović D, Masarykova A, Pobjaková M et al. Multiple metachronous malignant fibrous histiocytomas of the upper limbs – a case report. *Klin Onkol* 2014; 27(6): 438–441.
2. Šimůnek R, Adámková-Krákorová D, Šefr R et al. Resekce sarkomu dutiny břišní, pánve a retroperitonea. *Klin Onkol* 2018; 31(3): 230–234. doi: 10.14735/amko2018230.
3. Žaloudík J, Talač R, Vagunda V et al. Sarkomy mäkkých tkání – prehľad novějších diagnostických a léčebných postupů. *Klin Onkol* 2000; 13(5): 143–150.
4. Houfková K, Hatina J. Novinky z genetiky, molekulární biologie a klinické onkologie sarkomů. *Klin Onkol* 2020; 33(1): 66–78. doi: 10.14735/amko2020066.
5. Jaber OI, Kirby PA. Alveolar soft part sarcoma. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139(11): 1459–1462. doi: 10.5858/arpa.2014-0385-RS.
6. Palouzzi L, Maki RG. Diagnosis, prognosis, and treatment of alveolar soft-part sarcoma: a review. *JAMA Oncol* 2019; 5(2): 254–260. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4490.
7. Chang X, Li Y, Xue X et al. The current management of alveolar soft part sarcomas. *Medicine* (Baltimore)

2021; 100(31): e26805. doi: 10.1097/MD.00000000000026805.

8. Flores RJ, Harrison DJ, Federman NC et al. Alveolar soft part sarcoma in children and young adults: a report of 69 cases. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65(5): e26953. doi: 10.1002/pbc.26953.
9. Wang H, Jacobson A, Harmon DC et al. Prognostic factors in alveolar soft part sarcoma: a SEER analysis. *J Surg Oncol* 2016; 113(5): 581–586. doi: 10.1002/jso.24183.
10. Lieberman PH, Brennan MF, Kimmel M et al. Alveolar soft-part sarcoma. A clinico-pathologic study of half a century. *Cancer* 1989; 63(1): 1–13. doi: 10.1002/1097-0142(19890101)63:1<1::aid-cnrc2820630102>3.0.co;2-e.
11. Portera CA Jr, Ho V, Patel SR et al. Alveolar soft part sarcoma: clinical course and patterns of metastasis in 70 patients treated at a single institution. *Cancer* 2001; 91(3): 585–591. doi: 10.1002/1097-0142(20010201)91:3<585::aid-cnrc1038>3.0.co;2-o.
12. Ogose A, Yazawa Y, Ueda T et al. Alveolar soft part sarcoma in Japan: multi-institutional study of 57 patients from the Japanese Musculoskeletal Oncology Group Oncology 2003; 65(1): 7–13. doi: 10.1159/00007199.
13. Ogura K, Beppu Y, Chuman H et al. Alveolar soft part sarcoma: a single-center 26-patient case series and review of the literature. *Sarcoma* 2012; 2012: 907179. doi: 10.1155/2012/907179.
14. Pappo AS, Parham DM, Cain A et al. Alveolar soft part sarcoma in children and adolescents: clinical features and outcome of 11 patients. *Med Pediatr Oncol* 1996; 26(2): 81–84. doi: 10.1002/(SICI)1096-911X(199602)26:2<81::AID-MPO2>3.0.CO;2-Q.
15. Casanova M, Ferrari A, Bisogno G et al. Alveolar soft part sarcoma in children and adolescents: a report from the Soft-Tissue Sarcoma Italian Cooperative Group. *Ann Oncol* 2000; 11(11): 1445–1449. doi: 10.1023/a:1026579623136.
16. Kayton ML, Meyers P, Wexler LH et al. Clinical presentation, treatment, and outcome of alveolar soft part sarcoma in children, adolescents, and young adults. *J Pediatr Surg* 2006; 41(1): 187–193. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2005.10.023.
17. Orbach D, Brennan B, Casanova M et al. Paediatric and adolescent alveolar soft part sarcoma: a joint series from European cooperative groups. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60(11): 1826–1832. doi: 10.1002/pbc.24683.
18. Brennan B, Zanetti I, Orbach D et al. Alveolar soft part sarcoma in children and adolescents: The European Paediatric Soft Tissue Sarcoma study group prospective trial (EpSSG NRSTS 2005). *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65(4). doi: 10.1002/pbc.26942.
19. Tan Z, Liu J, Xue R et al. Clinical features and therapeutic outcomes of alveolar soft part sarcoma in children: a single-center, retrospective study. *Front Oncol* 2022; 12: 1019911. doi: 10.3389/fonc.2022.1019911.
20. Fujiwara T, Nakata E, Kunisada T et al. Alveolar soft part sarcoma: progress toward improvement in survival? A population-based study. *BMC Cancer* 2022; 22(1): 891. doi: 10.1186/s12885-022-09968-5.
21. Hagerty BL, Aversa J, Diggs LP et al. Characterization of alveolar soft part sarcoma using a large national database. *Surgery* 2020; 168(5): 825–830. doi: 10.1016/j.surg.2020.06.007.
22. Wilky BA, Trucco MM, Subhawong TK et al. Axitinib plus pembrolizumab in patients with advanced sarcomas including alveolar soft-part sarcoma: a single-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(6): 837–848. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30153-6.
23. Liu J, Gao T, Tan Z et al. Phase II study of TQB2450, a novel PD-L1 antibody, in combination with anlotinib in patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma. *Clin Cancer Res* 2022; 28(16): 3473–3479. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0871.

# Raritní případ uroteliálního karcinomu metastazujícího do stěny žlučníku s projevy akutní cholecystitidy

A rare case of urothelial carcinoma metastasizing to the gallbladder wall with manifestations as acute cholecystitis

Berková A.<sup>1</sup>, Chovanec Z.<sup>1</sup>, Krejčová I.<sup>1</sup>, Katolická J.<sup>2</sup>, Bednařík Z.<sup>3</sup>, Červeňák V.<sup>4</sup>, Vlček P.<sup>1</sup>, Penka I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I. chirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

<sup>2</sup> Onkologicko-chirurgické oddělení, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

<sup>3</sup> I. ústav patologie, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

<sup>4</sup> Klinika zobrazovacích metod LF MU a FN u sv. Anny v Brně

## Souhrn

**Východiska:** Metastatické postižení žlučníku je velmi vzácné. Tato kazuistika poukazuje na raritní příčinu akutní cholecystitidy, na kterou by měl chirurg, ale i ostatní ošetřující lékaři, pomyslet v rámci diferenciální diagnostiky u pacientů s uroteliálním karcinomem. **Případ:** Uvádíme případ 73letého muže, který je dispenzarizován na onkologii. V roce 2019 mu byl diagnostikován infiltrující uroteliální karcinom, byla podána neoadjuvantní chemoterapie, následně v dubnu 2020 podstoupil radikální cystektomii s ureteroileostomií. Histologicky byla potvrzena kompletní regrese karcinomu močového měchýře, lymfatické uzliny byly taktéž bez nádorové infiltrace. V červenci 2021 byl pacient vyšetřován pro intermitentní bolesti břicha, převážně pravého podžebří. Při klinickém vyšetření byl hmatný hydrops žlučníku a byl přítomný pozitivní Murphyho příznak. Pro známky akutní cholecystitidy byla u pacienta indikována akutní cholecystektomie. Histologie žlučníku odhalila metastatické postižení stěny žlučníku uroteliálním karcinomem. **Závěr:** Pokud se u pacientů s karcinomem močového měchýře objeví intermitentní bolesti pravého podžebří nebo známky akutní cholecystitidy a na zobrazovacích metodách je patrná ztlustělá stěna žlučníku, měli by kliničtí lékaři i radiologové zvážit možnost metastatického postižení.

## Klíčová slova

akutní cholecystitida – metastáza – uroteliální karcinom – cholecystektomie

## Summary

**Background:** Metastasis to the gallbladder is very rare. This case report highlights a rare cause of acute cholecystitis, which should be considered by the surgeon and other treating physicians in the differential diagnosis of patients with urothelial carcinoma. **Case:** We report the case of a 73 year-old man with follow-up oncology care. He was diagnosed with infiltrating urothelial carcinoma in 2019, received neoadjuvant chemotherapy, and subsequently underwent radical cystectomy with ureteroileostomy in April 2020. Histology confirmed complete regression of bladder cancer, the lymphonodes were also free of tumour infiltration. In July 2021, the patient was examined for intermittent abdominal pain, predominantly of the right upper quadrant. On clinical examination, the gallbladder hydrops was palpable and a positive Murphy's sign was present. Due to the signs of acute cholecystitis, the patient was indicated for acute cholecystectomy. Gallbladder histology revealed metastatic involvement of the gallbladder wall by urothelial carcinoma. **Conclusion:** If patients with bladder cancer present with intermittent right subcostal pain or signs of acute cholecystitis and diagnostic imaging shows a thickened gallbladder wall, clinicians and radiologists should consider the possibility of metastatic origin of lesion.

## Key words

acute cholecystitis – metastasis – urothelial carcinoma – cholecystectomy

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

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

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

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



MUDr. Alena Berková, Ph.D.

I. chirurgická klinika  
LF MU a FN u sv. Anny v Brně  
Pekařská 53  
602 00 Brno  
e-mail: alena.berkova@fnusa.cz

Obdrženo/Submitted: 3. 4. 2023

Přijato/Accepted: 21. 8. 2023

doi: 10.48095/ccko2023401

## Úvod

Uroteliální karcinom je v ČR šestým nejčastějším maligním nádorem u mužů a třináctým u žen. Dle statistiky se za rok na světě objeví asi 250 000 nových případů onemocnění. Medián věku v době stanovení diagnózy je 73 let. U pacientů s invazivním karcinomem močového měchýře je prognosticky nepříznivý vysoký věk v době stanovení diagnózy. U nádorů ve stadiích pT2 a pT3 se uvádí 5leté přežití u < 50 % případů, u stadia pT4 jen 10 % [1]. Invazivní uroteliální karcinom metastazuje nejčastěji do pánevních a paraaortálních uzlin. Hematogenní cestou jsou nejčastěji postiženy játra, skelet a plíce. Metastazování do jiných orgánů je raritní. Do roku 2019 byly publikovány a hlášeny pouze ojedinělé případy metastatického postižení žlučníku uroteliálním karcinomem [2].

## Kazuistika

Třiasedmásátiletý pacient s anamnézou uroteliálního karcinomu byl v červenci roku 2021 hospitalizován na onkologickém oddělení pro bolesti břicha lokalizované do pravého podžebří, bez poruchy střevní pasáže. Pacient byl od roku 2019 léčen pro pT2 high-grade uroteliální karcinom močového měchýře. Podstoupil transuretrální resekci a následně, v rámci klinické studie NIAGARA,

neoadjuvantní chemoterapii s režimem cisplatin plus gemcitabin. Dle protokolu absolvoval 4 cykly podání. Následně byla v dubnu roku 2020 provedena radikální cysto-prostatektomie s derivační ureteroileostomií dle Brickerova. Z nežádoucích účinků chemoterapie byla zaznamenána pancytopenie – trombocytopenie stupně 4, anemie stupně 2 a neutropenie stupně 2. Histologicky byla potvrzena kompletní regrese karcinomu močového měchýře. Lymfatické uzliny byly bez nádorové infiltrace. Pro hydronefrozou vlevo byla založena nefrostomie. Pacient již v minulosti prodělal apendektomií. Léčil se s hypertenzí a trpěl depresivním syndromem.

Nyní během hospitalizace dominovala při klinickém vyšetření bolest pravého podžebří, kde byl hmatný hydrops žlučníku a pozitivní Murphyho příznak. Ureteroileostomie i nefrostomie vedla čistou moč. V laboratorních vyšetřeních byla patrná elevace zánětlivých parametrů, leukocyty  $12,4 \times 10^9/l$ , hemoglobin 87 g/l, CRP 320 mg/l, bilirubin 10,5  $\mu\text{mol/l}$ , AST 0,34  $\mu\text{kat/l}$ , ALT 0,59  $\mu\text{kat/l}$ , ALP 2,18  $\mu\text{kat/l}$ , GGT 5,94  $\mu\text{kat/l}$ .

Bylo doplněno ultrazvukové vyšetření břicha, kde byla patrná ztluštělá stěna hydroptického žlučníku s malým množstvím tekutiny v okolí (obr. 1). Pro známky akutní cholecystitidy byla na-

sazena antibiotická terapie (ciprofloxacín a metronidazol). Pacient byl indikován, vzhledem k předchozím operacím, k akutní cholecystektomii ze subkostálního řezu. Peroperačně bylo v dutině břišní malé množství ascitického výpotku, žlučník byl hydroptický se ztluštělou, zánětlivě prosáklou stěnou. Byla provedena nekomplikovaná klasická cholecystektomie. Ve žlučníku byl přítomen sludge, bez konkrémentů. Při revizi operačního pole bylo na závěsu kolon patrné bělavé ložisko, velmi suspektní z metastatického procesu, proto bylo odebráno na histologii. Pooperační průběh byl komplikován drobným abscesem v ráně, který byl evakuován, a rána se pak hojila bez dalších komplikací. Pacient byl zatížen stravou, kterou toleroval, zánětlivé parametry v laboratoři se postupně normalizovaly. Trvaly však bolesti obdobné jako před operací. Překvapivý byl histologický náález multifokálního metastatického postižení stěny žlučníku high-grade uroteliálním karcinomem s přítomnou angioinvasí (obr. 2). Přilehlá lymfatická uzlina byla také infiltrována metastatickým procesem (obr. 3). Stejně tak se histologicky potvrdila metastáza v ložiskovém procesu ze závěsu tlustého střeva.

Pacient si postupně začal stěžovat na nechutenství, celkovou slabost a váhový úbytek, který činil 8 kg za měsíc. Pro progredující bolesti byla nastavena analgetická terapie opioidy. Vzhledem k rychlé progresi klinického stavu nebylo možné aplikovat paliativní chemoterapii. Proto byla zahájena komplexní symptomatická a paliativní péče. Pacient zemřel v domácím prostředí za 6 týdnů po operaci.

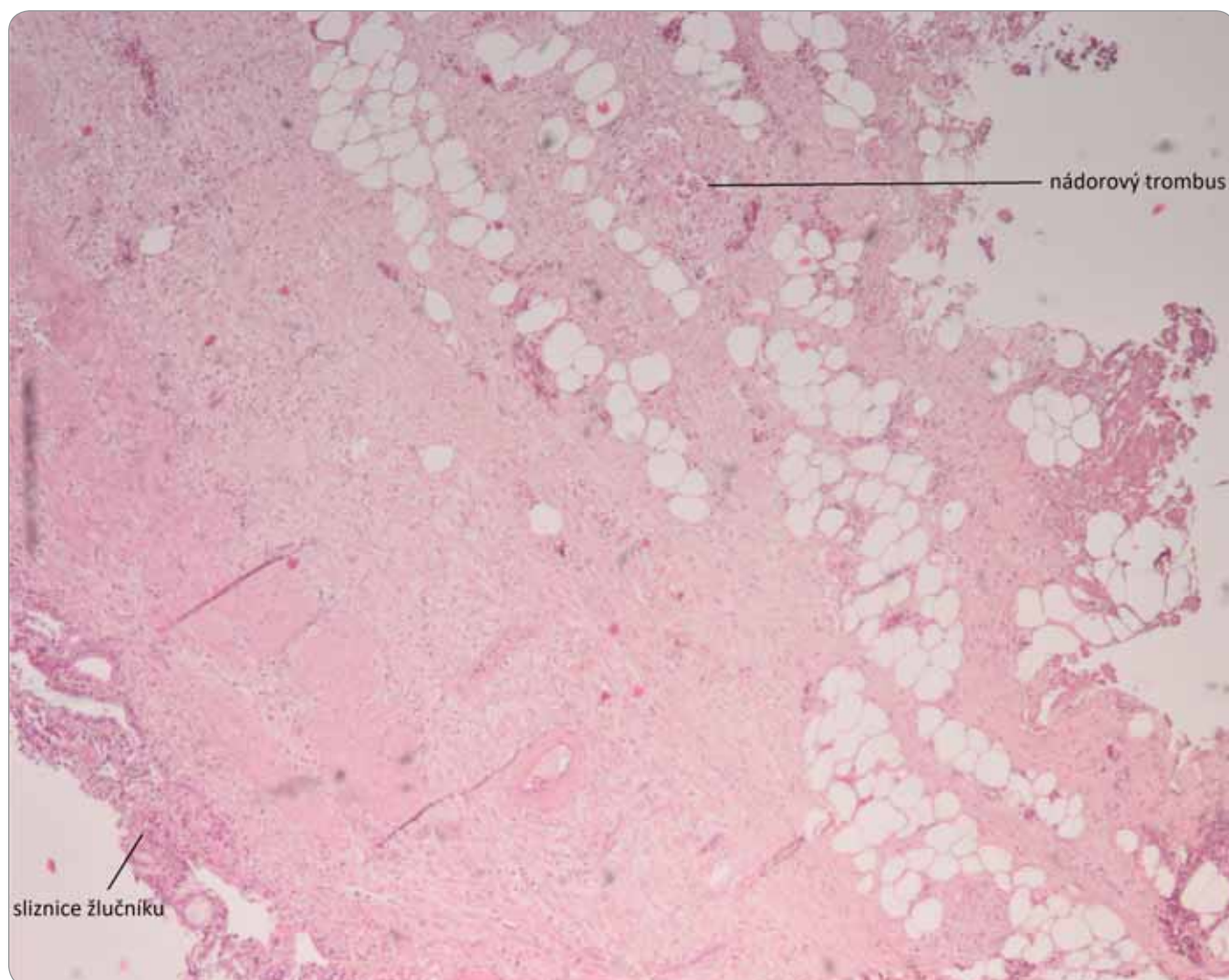
## Diskuze

Postižení žlučníku a žlučových cest metastatickým procesem je vzácné. Dle literatury se metastázy v biliárním traktu vyskytují v 4,8 % [3]. Lze se s nimi setkat u maligního melanomu, renálního karcinomu, karcinomu prsu a karcinomu děložního čípku [4]. Pacienti s metastatickým postižením žlučníku mohou mít zcela asymptomatický průběh. Často jsou přítomny bolesti břicha, projevy cholangitidy, akutní či chronické cho-



Obr. 1. Ultrasonografický náález hydroptického žlučníku se ztluštělou stěnou. (Archiv autorů).





**Obr. 2.** Metastatické postižení stěny žlučníku high-grade karcinomem. Morfologicky a imunofenotypicky je karcinom konzistentní s invazivním uroteliálním karcinomem. Na obrázku je patrná angioinvaze. Standardní barvení hematoxilin-eozin. Zvětšení 40×. (Archiv autorů).

lecystitidy a biliární peritonitidy [5]. Uroteliální karcinom nejčastěji metastazuje do kostí, plic, jater a peritonea. Metastázy do žlučníku a žlučových cest jsou extrémně vzácné. V literatuře byly dosud popsány pouze tři případy. Všichni pacienti vykazovali známky akutní cholecystitidy. V prvním případě, dle Ogu et al., měl pacient akutní potíže trvající 3–4 dny a byla u něj indikována laparoskopická cholecystektomie [6]. Druhý případ popsali Hong et al. Autoři podrobně popisují klinický průběh u pacienta s recidivující cholecystitidou a s cystou hepatocholedochu. Tento pacient podstoupil pankreatikoduodenektomii a plně se uzdravil [7]. Třetí případ popisují Ling et al. u 84letého pacienta

se známkami akutní cholecystitidy. U tohoto pacienta byla provedena cholecystektomie. Bohužel pacient první pooperační den zemřel na kardiální zástavu [2].

Také u našeho pacienta dominovaly klinické i paraklinické známky akutní cholecystitidy. Pacient byl v pravidelných intervalech sledován na onkologii. Opakované stagingové CT vyšetření břicha provedené měsíc před rozvojem potíží neprokázalo žádné známky diseminace karcinomu. Žlučník byl mírně zvětšený, ale bez známek zánětu, bez patrné tekutiny v okolí.

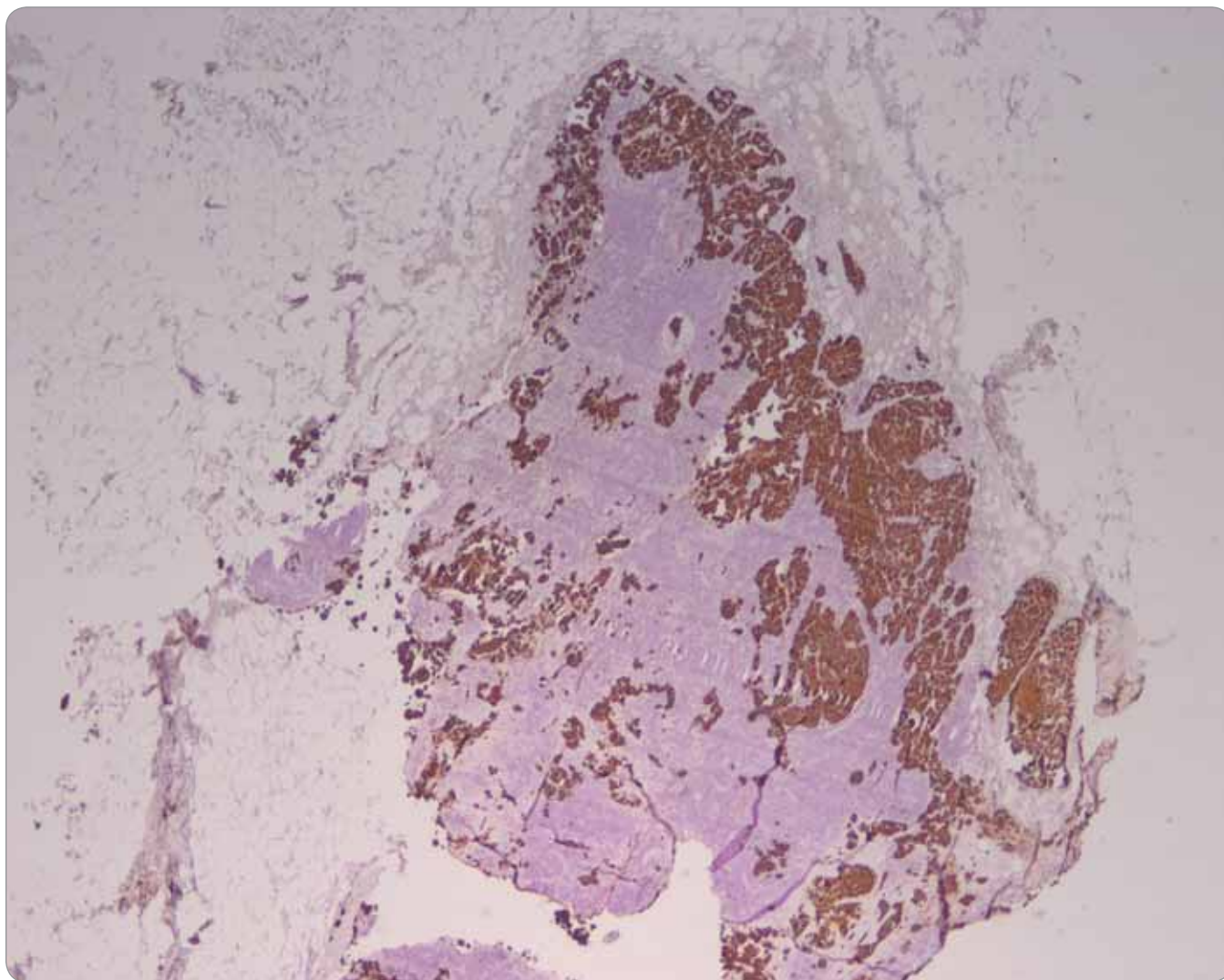
V diferenciální diagnostice a následné terapii je důležité rozlišit primární karcinom žlučníku od metastatického procesu. Dle studie Choi et al. se obecně

adenokarcinomy metastazující do biliárního traktu projevují jako zesílení stěny žlučníku, zatímco metastázy hepatocelulárního karcinomu nebo melanomu vytvářejí polypoidní léze [8].

Léčba metastatického uroteliálního karcinomu by měla být komplexní a často agresivní. Přestože je uroteliální karcinom považován za chemosenzitivní nádor, metastatické onemocnění je obvykle spojeno se špatnou prognózou a krátkodobým přežitím.

Pacienti se špatným výkonnostním stavem nebo přidruženými komorbiditami vykazují velmi špatnou toleranci k multiagentním (multiagent combination) kombinovaným programům terapie. Je u nich pozorováno také velmi





Obr. 3. Lymfatická uzlina z oblasti krčku žlučníku se zachycenými kohezivními, mikropapilárně až papilárně formovanými nádorovými elementy. Imunohistochemické barvení CK7. Zvětšení 20×. (Archiv autorů).

malé procento úplných remisí [1]. Multidisciplinární přístup v léčbě pacientů s metastatickým uroteliálním karcinomem je proto nezbytný.

### Závěr

Metastatické postižení žlučníku je extrémně vzácné, zvláště v případě primárního uroteliálního karcinomu. Obvykle se projevuje bolestí břicha, napodobující akutní nebo chronickou cholecystitidu. Pokud se u pacientů s karcinomem močového měchýře objeví intermitentní bolesti pravého podžebří nebo známky akutní cholecystitidy a na zobrazova-

cích metodách je patrná ztlustělá stěna žlučníku, měli by kliničtí lékaři i radiologové zvážit možnost metastatického postižení.

### Literatura

1. Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N et al. Bladder Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18(3): 329–354. doi: 10.6004/jnccn.2020.0011.
2. Ling XY, Kevric J, DuGuesclin A, et al. Metastatic urothelial carcinoma presenting as acute cholecystitis. *Urol Ann* 2019; 11(3): 331–333. doi:10.4103/UA.UA\_144\_18.
3. Yoon WJ, Yoon YB, Kim YJ, et al. Metastasis to the gallbladder: a single-center experience of 20 cases in South Korea. *World J Gastroenterol* 2009; 15(38): 4806–4809. doi: 10.3748/wjg.15.4806.
4. Shah RJ, Koehler A, Long JD. Bile peritonitis secondary to breast cancer metastatic to the gallbladder. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95(5): 1379–1381. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.02054.x.
5. Mouchli M, Grider DJ, Yeaton P. Gallbladder metastases: a report of two cases. *Case Rep Oncol* 2019; 12(1): 235–240. doi:10.1159/000497818.
6. Ogu US, Caganap S, Badr AS, et al. Metastatic transitional cell cancer of the gall bladder presenting as acute cholecystitis: a rare phenomenon. *OA Surg* 2013; 1: 4.
7. Hong SP, Park SW, Lee SJ, et al. Bile duct wall metastasis from micropapillary variant transitional cell carcinoma of the urinary bladder mimicking primary hilar cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2002; 56(5): 756–760. doi: 10.1067/mge.2002.129083.
8. Choi WS, Kim SH, Lee ES, et al. CT findings of gallbladder metastases: emphasis on differences according to primary tumors. *Korean J Radiol* 2014; 15(3): 334–345. doi:10.3348/kjr.2014.15.3.334.

# KIMMTRAK (tebentafusp)

100 µg/0,5 ml koncentrát pro infuzní roztok

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

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

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

### Zkrácená informace o přípravku Kimmtrak ▼

**Název přípravku:** KIMMTRAK 100 µg/0,5ml koncentrát pro infuzní roztok • **Účinná látka:** tebentafuspum • **Složení:** Jedna injekční lahvička o objemu 0,5 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 krabici chráněnou před světlem. • **Držitel rozhodnutí o registraci:** Immunocore Ireland Limited, Unit 1, Sky Business Centre, Dublin 17, D17 FY82, Irsko • **Registrační číslo:** EU/1/22/1630/001 • **Datum první registrace:** 1/4/2022 • **Datum revize textu:** 1/4/2022

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

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

Určeno pouze pro zdravotnické pracovníky.

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

CZ-KIM-030-05/2023-R02, datum přípravy: 05.2023

MEDISON

IMMUNOCORE

# Aktuality z odborného tisku

## Single-agent divarasib (GDC-6036) in solid tumors with a *KRAS* G12C mutation

Sacher A, LoRusso P, Patel MR et al.

*New Engl J Med* 2023; 389(8): 710–721. doi: 10.1056/NEJMoa2303810.



*KRAS* je jeden z nejčastěji mutovaných onkogenů u solidních nádorů. Mutaci *KRAS* nacházíme často u duktálního adenokarcinomu pankreatu, dále u endometriálního karcinomu, nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC), kolorektálního karcinomu (colorectal cancer – CRC) a u celé řady dalších nádorů. mutace *KRAS* se dlouhá desetiletí jevila jako netargetovatelná. V posledních letech již ale několik studií prokázalo efektivitu sotorasibu a adagrasibu u nádorů s mutací *KRAS* G12C. Další z řady potenciálních inhibitorů *KRAS* G12C je divarasib (GDC-6036). Divarasib je perorální kovalentní inhibitor *KRAS* G12C, který byl navržen tak, aby měl vysokou účinnost a selektivitu. V NEJM byly publikované první výsledky studie fáze I. Do studie byli zařazeni pacienti s pokročilými nebo metastatickými solidními nádory s mutací *KRAS* G12C. Primárním cílem studie bylo posouzení bezpečnosti, dále byla hodnocena farmakokinetika, protinádorová aktivita a biomarkery odpovědi a rezistence. Celkem bylo zařazeno 137 pacientů (60 pacientů s NSCLC, 55 s CRC a 22 s jinými solidními tumory). Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky charakteru dose-limiting toxicity (DLT) nebo úmrtí související s léčbou. Nežádoucí účinky související s léčbou se vyskytly u 127 pacientů (93 %), účinky 3. stupně se vyskytly u 15 pacientů (11 %) a 4. stupně u 1 pacienta (1 %). Nežádoucí účinky související s léčbou vedly ke snížení dávky u 19 pacientů (14 %) a k přerušení léčby u 4 pacientů (3 %). Mezi pacienty s NSCLC byla odpověď pozorována u 53,4 % pacientů (95% CI 39,9–66,7) a medián přežití bez progresu byl 13,1 měsíce (95% CI 8,8 až nelze odhadnout). Mezi pacienty s CRC byla potvrzená odpověď pozorována u 29,1 % pacientů (95% CI 17,6–42,9) a medián přežití bez progresu byl 5,6 měsíce (95% CI 4,1–8,2). Odpovědi byly také pozorovány u pacientů s jinými solidními nádory (36 %). Sériové hodnocení cirkulující nádorové DNA ukázalo pokles frekvence variant alely *KRAS* G12C spojený s odpovědí a byly identifikované genomové změny, které by mohly být spojeny rezistencí vůči divarasibu. Autoři hodnotí studii jako pozitivní a iniciální výsledky bezpečnosti a účinnosti divarasibu naznačují, že tento nový *KRAS* G12C inhibitor by se mohl stát další léčebnou možností pro pacienty se solidními nádory s mutací *KRAS* G12C. Bezpečnostní profil umožňuje potenciální kombinaci s jinými léky a již probíhají studie atezolizumabem, pembrolizumabem, cetuximabem, bevacizumabem, erlotinibem a inavosilibem.

## Neoadjuvant immune checkpoint inhibitor therapy for localized deficient mismatch repair colorectal cancer. A review

Emiloju OE, Sinicrope FA

*JAMA Oncol* 2023; [in print]. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.3323.



Kolorektální karcinomy (CRC) s poruchou opravy chybného párování DNA (mismatch repair – MMR) tvoří přibližně 15 % všech CRC. MMR deficienci častěji nacházíme u časných nádorů než u metastatických. Deficience MMR je významný prediktivní biomarker spojený s odpovědí na léčbu checkpoint inhibitory (immune checkpoint inhibitors – ICI) u solidních nádorů, vč. CRC. Výrazná účinnost ICI u metastatického CRC vedla ke snaze o zhodnocení efektu ICI i v neoadjuvantní a adjuvantní léčbě lokalizovaného onemocnění. Tento efekt již prokázalo několik menších studií fáze II jak u nádorů rekta tak i kolon. Tyto výsledky se snaží shrnout přehledový článek v *JAMA Oncology*. Byly analyzovány výsledky 7 prospektivních studií s celkovým počtem 222 pacientů a dále retrospektivní studie s 125 pacienty. Autoři uvádí že, prospektivní studie fáze 2 u omezeného počtu pacientů s lokalizovaným dMMR CRC prokázaly vysokou míru kompletní klinické a patologické odpovědi (60–100 %) na neoadjuvantní ICI. Ve všech studiích byla zjištěna nízká míra nežádoucích účinků 3. nebo vyššího stupně souvisejících s ICI. Vzhledem k relativně nízkému mediánu sledování 12–25 měsíců v těchto studiích je ale zapotřebí delšího sledování, aby se zhodnotila dlouhodobost odpovědi a aby se zjistilo, zda u pacientů podstupujících neoperační léčbu (orgán záchovný přístup) nebudou dosažené horší výsledky onkologické léčby než u pacientů, kteří podstoupili resekční výkon. Neoadjuvantní terapie ICI je zvláště atraktivní pro pacienty s karcinomem rekta vzhledem k významné morbiditě, která doprovází ozáření pánve a totální mezorektální excizi. Probíhající a plánované prospektivní studie fáze II poskytnou další data v důležitých otázkách, vč. optimální doby trvání neoadjuvantní



léčby, zda volit monoterapii nebo kombinovanou imunoterapii a zda je zapotřebí následná adjuvantní léčba. Neoadjuvantní terapie ICI u lokalizovaného dMMR CRC může představovat potenciální změnu léčebného paradigmatu s možností neoperačního přístupu.

### CDK4/6 inhibitors versus weekly paclitaxel for treatment of ER+/HER2–advanced breast cancer with impending or established visceral crisis

Behrouzi R, Armstrong AC, Howell SJ

*Breast Cancer Res Treat* 2023; 202(1): 83–95. doi: 10.1007/s10549-023-07035-6.



U pacientek s metastatickým hormonálně senzitivním (HR+) HER2 negativním (HER2–) karcinomem prsu se doporučuje zahájení 1. linie léčby pomocí hormonoterapie v kombinaci s inhibitory cyklin-dependentních kináz (CDK). Jedinou výjimkou je viscerální krize (VK) nebo hrozící viscerální krize (HVK), což je stav, který je definovaný jako závažná orgánová dysfunkce spojená se symptomy a laboratorními hodnotami s rapidní progresí onemocnění. Postihuje přibližně 10–15 % pacientek s metastatickým karcinomem prsu léčených 1. linií a má velice špatnou prognózu. Doporučené léčebné postupy uvádí jako vhodný postup zahájení léčby chemoterapií i v případě HR+ onemocnění. Nicméně bylo provedeno jen velice málo studií, které se zaměřily na tuto závažnou klinickou situaci, a proto toto doporučení není tak jednoznačné. Právě na to se zaměřili britští autoři v této retrospektivní klinické studii, ve které srovnávali výsledky léčby u pacientek s HR+ HER2– karcinomem prsu léčených CDK4/6 inhibitory nebo týdenním paklitaxelem. Retrospektivně z nemocničních záznamů byly identifikovány pacientky, které byly léčeny 1. linií v letech 2017–2021. Celkem 27 z 396 (6,8 %) pacientek léčených inhibitory CDK 4/6 a 32 z 86 (37,2 %) léčených paklitaxelem mělo VK nebo HVK. Medián doby do selhání léčby (time to treatment failure – TTF), přežití bez progresse (progression-free survival – PFS) a celkové přežití (overall survival – OS) byly významně delší ve skupině inhibitory CDK 4/6 ve srovnání s paklitaxelem: TTF 17,3 vs. 3,5 měsíce (HR 0,33; 95% CI 0,17–0,61; p = 0,0002), PFS 17,8 vs. 4,5 měsíce (HR 0,38; 95% CI 0,21–0,67; p = 0,002), OS 24,6 vs. 6,7 měsíce (HR 0,37; 95% CI 0,20–0,68; p = 0,002). Medián doby do prvního zlepšení VK/HVK byl podobný u pacientek užívajících inhibitory CDK 4/6 ve srovnání s paklitaxelem (3,9 vs. 3,6 týdne; p = 0,773). Kontrola onemocnění po 4 měsících se významně nelišila (77,8 vs. 59,4 %; p = 0,168). V multivariální analýze byla léčba inhibitory CDK 4/6 nezávisle spojena s delším PFS ve srovnání s paklitaxelem (HR 0,31; 95% CI 0,12–0,78; p = 0,015). Je potřeba uvést, že zastoupení pacientek v jednotlivých kohortách se částečně lišilo, v rameni s paklitaxelem bylo více pacientek s VK než HVK (75 vs. 25 %) než v rameni s CDK4/6 inhibitory (41 vs. 59 %), dále v rameni s paklitaxelem byly pacientky s vyšší hodnotou výkonnostního stavu, hladinou AST/ALT, LDH a nižším albuminem. Autoři studie závěrem konstatují, že léčba inhibitory CDK 4/6 ve srovnání s paklitaxelem u pacientek s VK/HVK signifikantně prodloužila PFS a OS. I když na výsledky samotné měl zjevně vliv i výběr pacientek, tato studie potvrzuje efektivitu terapie inhibitory CDK 4/6 v této prognosticky špatné klinické situaci. Bude potřeba ideálně prospektivních studií s větším počtem pacientek, aby byl tento postup jednoznačně upřednostňován oproti chemoterapii.

### Ipilimumab with or without nivolumab in PD-1 or PD-L1 blockade refractory metastatic melanoma: a randomized phase 2 trial

VanderWalde A, Bellasea SL, Kendra KL et al.

*Nat Med* 2023; 29(9): 2278–2285. doi: 10.1038/s41591-023-02498-y.



U pacientů s pokročilým maligním melanomem je zásadní otázka, jak pokračovat v léčbě, pokud dojde k selhání 1. linie léčby pomocí anti PD-1 protilátky. Proto VanderWalde et al. uskutečnili randomizovanou akademickou studii fáze II S1616, do které zařadili 92 pacientů s nádory, které byly primárně rezistentní na anti-PD-1 terapii (to znamená, že nedosáhli parciální nebo kompletní odpovědi na léčbu 1. linie nebo během adjuvantní léčby došlo k relapsu). Pacienti byli v poměru 3 : 1 rozdělení do ramene s kombinací nivolumabu (anti PD-1) a ipilimumabu (anti CTLA-4 protilátka) nebo do ramene s ipilimumabem samotným. Dávka v kombinovaném režimu byla ipilimumab 3 mg/kg a nivolumab 1 mg/kg každé 3 týdny, ipilimumab v monoterapii byl podáván v dávce 3 mg/kg každé 3 týdny. Primárním cílem bylo přežití bez progresse onemocnění. Sekundárními cíli bylo zhodnocení rozdílu v infiltraci CD8 T buněk u pacientů s odpovědí a bez odpovědi na léčbu, dále celková míra odpovědi, celkové přežití a toxicita terapie. Kombinace nivolumabu a ipilimumabu vedla ke statisticky významnému zlepšení přežití bez progresse oproti ipilimumabu (poměr rizika (HR) 0,63; 90% CI 0,41–0,97; jednostranné p = 0,04). Míra objektivní odpovědi byla také ve

prospěch kombinace 28 % (90% CI 19–38 %) oproti 9 % (90% CI 2–25 %) (jednostranná hodnota  $p = 0,05$ ). Nežádoucí účinky 3. nebo vyššího stupně související s léčbou se vyskytly u 57 a 35 % pacientů, což je v souladu se známým profilem toxicity těchto režimů. Změna intratumorální infiltrace CD8 T buněk pozorovaná v této analýze nedosáhla statistické významnosti, aby podpořila formální hypotézu testovanou jako sekundární cíl. Závěrem lze říci, že primární rezistenci na terapii blokádou PD-1 lze u některých pacientů zvrátit pomocí kombinace CTLA-4 a blokády PD-1 a tato kombinace je preferovanou léčbou oproti ipilimumabu samotnému.

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

# ZENTIVA

## VÁŠ PARTNER V ONKOLOGII A HEMATOONKOLOGII

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

547793/10/2022



# Nová možnost kombinované léčby pro pacienty s metastatickým renální karcinomem v 1. linii léčby: lenvatinib s pembrolizumabem – výsledky studie CLEAR

## Úvod

V letošním roce byla v časopise Lancet Oncology publikována data v rámci prodlouženého follow-up ze studie CLEAR. Tato studie zkoumala účinnost kombinace lenvatinibu (lenva, dávka 20 mg *per os* denně) a pembrolizumabu (pembro, dávka 200 mg intravenózně à 21 dní, 35 dávek) ve srovnání s kombinací lenvatinibu (18 mg *per os* denně) a everolimusu (eve, dávka 5 mg *per os* denně) vs. sunitinibu (dávka 50 mg *per os*; režim 4 týdny se sunitinibem plus 2 týdny bez sunitinibu) u nepředléčených pacientů (pt) s metastatickým či lokálně pokročilým inoperabilním renálním karcinomem (metastatic renal cell carcinoma – mRCC). Studie byla III. fáze, otevřená, randomizovaná a multicentrická. V tomto krátkém přehledu budou sděleny výsledky zmíněné studie v rámci prodlouženého follow-up a především s akcentací na výsledky v ramenech s lenva + pembro (medián follow-up 27,8 měsíce) vs. rameno se sunitinibem (medián follow-up 19,4 měsíce).

## Charakteristika pacientů ve studii

Do studie bylo randomizováno celkem 1 069 pt, z toho v rameni s lenva + pembro bylo 355 pt, v rameni s lenva + eve pak 357 pt a v rameni se sunitinibem (sun) bylo taktéž 357 pacientů. Pacienti museli být nepředléčení systémovou léčbou, s histologicky potvrzeným světlobuněčným mRCC (sarkomatoidní složka mohla být přítomna). Primárním cílem studie bylo přežití bez progresu (progression free survival – PFS), sekundárními cíli byly celkové přežití (overall survival – OS), celkové počty léčebných odpovědí (overall response rate – ORR), bezpečnost, kvalita života a řada dalších. Stratifikace pacientů pro-

**Tab. 1. Charakteristika pacientů léčených lenvatinibem + pembrolizumabem vs. sunitinibem [1].**

Data jsou vyjádřena pomocí n (%) nebo mediánu (mezikvartilové rozpětí).

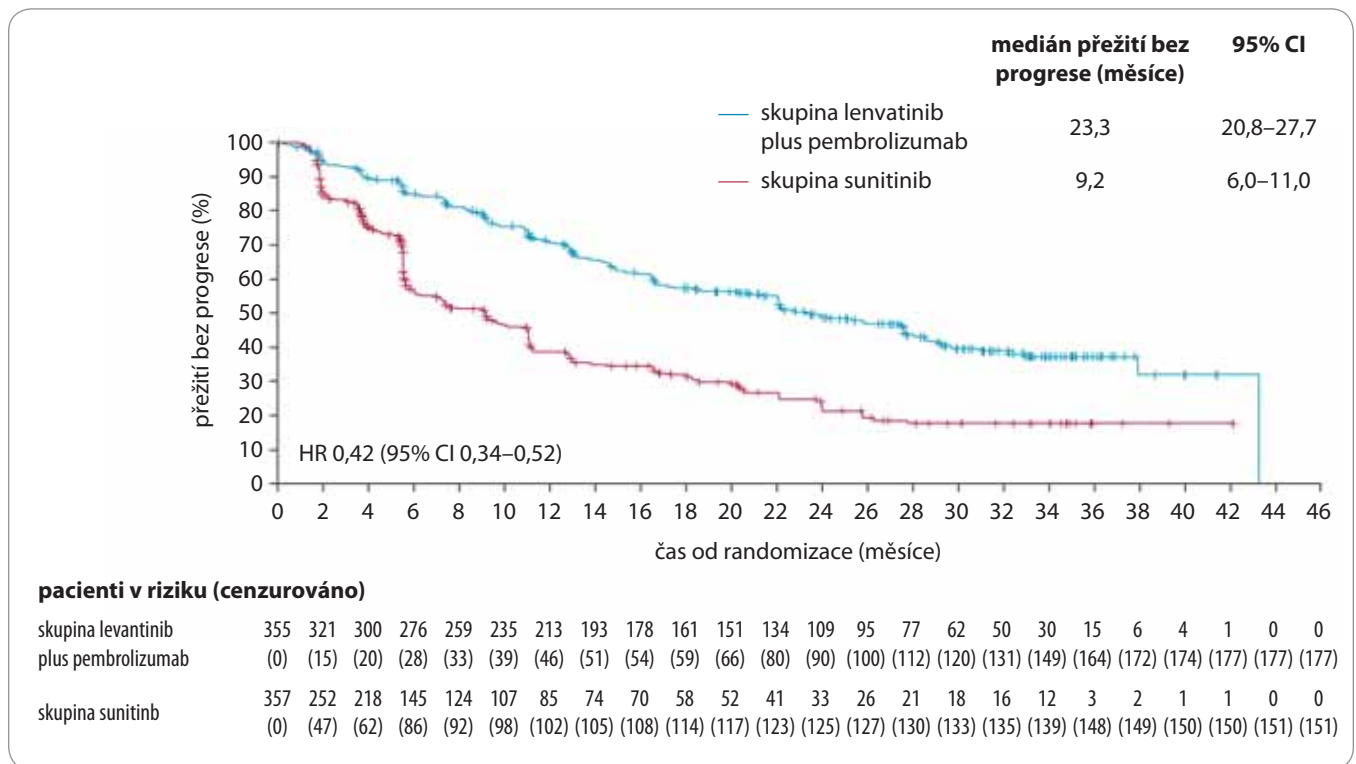
	Lenvatinib plus pembrolizumab (n = 355)*	Sunitinib (n = 357)*
pohlaví		
mužské	255 (72 %)	275 (77 %)
ženské	100 (28 %)	82 (23 %)
medián věku, roky	64 (56–70)	61 (54–69)
geografický region		
západní Evropa a Severní Amerika	198 (56 %)	199 (56 %)
zbytek světa	157 (44 %)	158 (44 %)
prognostická skupina dle MSKCC <sup>†</sup>		
příznivá	96 (27 %)	97 (27 %)
střední	227 (64 %)	228 (64 %)
nepříznivá	32 (9 %)	32 (9 %)
riziková skupina dle IMDC <sup>‡</sup>		
příznivá	110 (31 %)	124 (35 %)
střední	210 (59 %)	192 (54 %)
nepříznivá	33 (9 %)	37 (10 %)
sarkomatoidní vlastnosti	28 (8 %)	21 (6 %)
PD-L1 exprese		
≥ 1	107 (30 %)	119 (33 %)
< 1	112 (32 %)	103 (29 %)
není k dispozici	136 (38 %)	135 (38 %)
předchozí nefrektomie	262 (74 %)	275 (77 %)

IMDC – International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, MSKCC – Memorial Sloan Kettering Cancer Center

\* Kvůli zaokrouhlování nemusí být celkový součet procent 100. Jeden pacient ve skupině lenvatinib + pembrolizumab měl karcinom bez světlobuněčné složky.

<sup>†</sup> Skóre MSKCC 0 znamená příznivé riziko, skóre 1 nebo 2 střední riziko a skóre ≥ 3 vysoké riziko.

<sup>‡</sup> Skóre IMDC 0 znamená příznivé riziko, skóre 1 nebo 2 střední riziko a skóre 3–6 vysoké riziko. Skóre IMDC nebylo možné vyhodnotit u dvou pacientů ze skupiny lenvatinib + pembrolizumab a čtyř pacientů ze skupiny sunitinibu. Exprese PD-L1 byla hodnocena imunohistochemickým testem PD-L1 22C3 pharmDx (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) a hlášena jako kombinované pozitivní skóre, definované jako počet buněk barvených na PD-L1 (nádorové buňky, lymfocyty a makrofágy) dělený celkovým počtem životaschopných nádorových buněk, to celé vynásobeno 100.



Graf 1. Mediány přežití bez progrese v rameni lenvatinib + pembrolizumab vs. sunitinib [1].

HR – poměr rizik

Tab. 2. Pravděpodobnost 6, 12, 18 a 24měsíční doby do progrese onemocnění u pacientů léčených lenvatinibem + pembrolizumabem vs. sunitinibem [1].

Data jsou vyjádřena pomocí n (%), mediánu (95% CI) nebo % (95% CI). U aktualizované analýzy byl cutoff dat k 31. březnu 2021. Procenta vychází z celkového počtu pacientů v úplném souboru analýz v rámci příslušné léčebné skupiny; kvůli zaokrouhlování nemusí být součet procent 100.

Přežití bez progrese, měsíce*		
medián	23,3 (20,8–27,7)	9,2 (6,0–11,0)
jedna čtvrtina	10,9 (8,7–12,3)	4,2 (3,7–5,5)
tři čtvrtiny	43,3 (37,9–43,3)	22,1 (18,2–25,8)
stratifikované HR (95% CI)	..	0,42 (0,34–0,52)
nominální hodnota p <sup>†‡</sup>	p < 0,0001	
míra přežití bez progrese <sup>§</sup>		
6 měsíců	84,9% (80,6–88,3)	57,0% (51,1–62,5)
12 měsíců	70,6% (65,3–75,2)	38,4% (32,4–44,3)
18 měsíců	57,2% (51,5–62,5)	31,2% (25,4–37,1)
24 měsíců	48,6% (42,7–54,3)	22,6% (17,1–28,5)
HR – poměr rizik		

\* Přežití bez progrese bylo hodnoceno nezávislým zobrazením pomocí kritérií hodnocení odpovědi na léčbu u solidních nádorů (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), verze 1.1. Kvartily byly odhadnuty Kaplan-Meierovou metodou a 95% CI byly odhadnuty zobecněnou Brookmeyerovou a Crowleyho metodou.

† HR byla založena na Coxově modelu proporcionálních rizik, vč. léčebné skupiny jako faktoru; pro shodné výsledky byla použita Efronova metoda.

‡ Stratifikováno podle geografického regionu (západní Evropa a Severní Amerika vs. zbytek světa) a prognostických skupin MSKCC (příznivé vs. střední vs. nízké riziko) v IxRS.

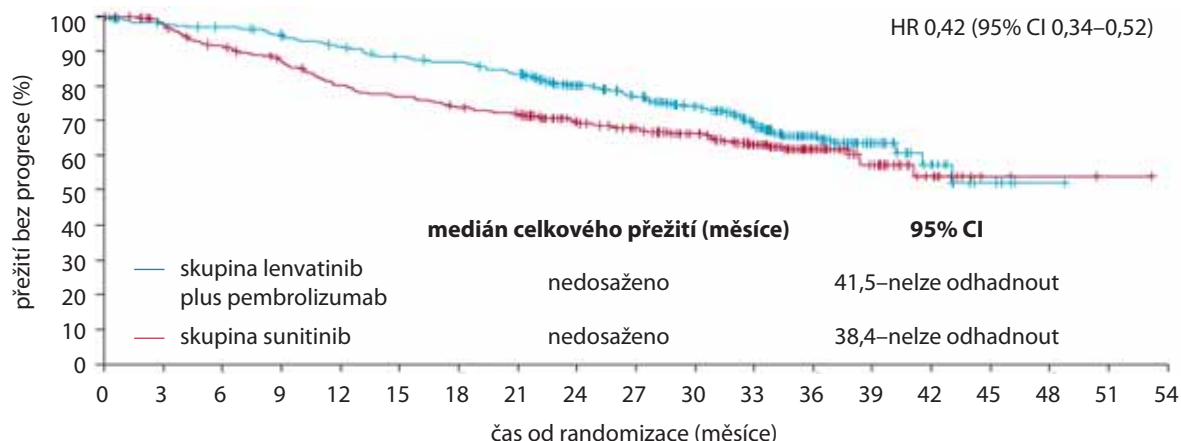
§ Míra přežití bez progrese a 95% CI byly vypočteny pomocí Kaplan-Meierova odhadu limitu produktu a Greenwoodova vzorce. Odhady doby sledování přežití bez progrese byly vypočteny stejným způsobem jako Kaplan-Meierův odhad přežití bez progrese, ale s obráceným významem cenzury a indikátoru stavu události.

běhla na základě jejich zeměpisných regionů a prognostických skupin dle Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), byla však dostupná i data o pacientech dle International Metastatic

Renal Cell Carcinoma Database (IMDC). Při srovnání charakteristik pacientů v ramenech s lenva + pembro vs. sun vidíme, že studie byla dobře balancovaná (tab. 1).

### Výsledky studie

Mediány PFS byly v rameni lenva + pembro vs. sun byly 23,3 vs. 9,2 měsíce (HR 0,42; 95% CI 0,34–0,52; p < 0,0001) (graf 1). Výsledek je statisticky vý-


**pacienti v riziku (cenzurováno)**

skupina lenvatinib plus pembrolizumab	355	342	338	327	313	300	294	280	232	207	174	133	75	31	15	5	1	0	0
	(0)	(5)	(7)	(10)	(12)	(15)	(16)	(18)	(56)	(72)	(87)	(128)	(180)	(222)	(236)	(245)	(249)	(250)	(250)
skupina sunitinib	357	332	307	289	264	253	242	234	195	177	153	116	66	34	14	3	2	1	0
	(0)	(19)	(22)	(26)	(27)	(27)	(28)	(30)	(62)	(75)	(95)	(125)	(173)	(202)	(221)	(232)	(233)	(234)	(235)

**Graf 2. Mediány celkového přežití v rameni lenvatinib + pembrolizumab vs. sunitinib [1].**

HR – poměr rizik

**Tab. 3. Celkový počet léčebných odpovědí při léčbě lenvatinibem + pembrolizumabem vs. sunitinibem [1].**

Údaje jsou n (%), n/N (%), průměr (SD) nebo medián (IQR), pokud není uvedeno jinak. Pro aktualizovanou analýzu byl stanoven cut-off k 31. březnu 2021. Procenta vychází z celkového počtu pacientů v úplné analýze v rámci příslušné léčebné skupiny, pokud není uvedeno jinak. Stabilní onemocnění muselo trvat alespoň 7 týdnů po randomizaci. Trvalé stabilní onemocnění muselo trvat alespoň 23 týdnů po randomizaci.

	Skupina lenvatinib plus pembrolizumab (n = 355)*	Skupina sunitinib (n = 357)*
<b>Nejlepší celková odpověď</b>		
kompletní odpověď	61 (17 %)	15 (4 %)
částečná odpověď	191 (54 %)	114 (32 %)
stabilní onemocnění	68 (19 %)	136 (38 %)
progresivní onemocnění	19 (5 %)	50 (14 %)
neznámé nebo nehodnotitelné <sup>†</sup>	16 (5 %)	42 (12 %)
objektivní míra odpovědi (%; 95% CI) <sup>‡</sup>	252 (71 %; 66,3–75,7)	129 (36 %; 31,2–41,1)
rozdíl (95% CI) <sup>‡</sup>	35 % (28,0–41,7)	..
poměr šancí (95% CI)	4,35 (3,16–5,97)	..
relativní riziko (95% CI)	1,97 (1,69–2,29)	..
<b>Čas do první objektivní odpovědi (měsíce)</b>		
střední hodnota	3,30 (2,64)	3,36 (2,60)
medián	1,94 (1,87–3,75)	1,94 (1,87–3,71)
<b>Trvání objektivní odpovědi, měsíce</b>		
medián (95% CI)	26,0 (22,2–41,4)	14,7 (9,4–16,8)

IMDC – International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, MSKCC – Memorial Sloan Kettering Cancer Center

\* Kvůli zaokrouhlování nemusí být celkový součet procent 100. Jeden pacient ve skupině lenvatinib + pembrolizumab měl karcinom bez světlobuněčné složky.

<sup>†</sup> Skóre MSKCC 0 znamená příznivé riziko, skóre 1 nebo 2 střední riziko a skóre  $\geq 3$  vysoké riziko.

<sup>‡</sup> Skóre IMDC 0 znamená příznivé riziko, skóre 1 nebo 2 střední riziko a skóre 3–6 vysoké riziko. Skóre IMDC nebylo možné vyhodnotit u dvou pacientů ze skupiny lenvatinib + pembrolizumab a čtyř pacientů ze skupiny sunitinibu. Expresce PD-L1 byla hodnocena imunohistochemickým testem PD-L1 22C3 pharmDx (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) a hlášena jako kombinované pozitivní skóre, definované jako počet buněk barvených na PD-L1 (nádorové buňky, lymfocyty a makrofágy) dělený celkovým počtem životaschopných nádorových buněk, to celé vynásobeno 100.

znamný a zatím jsme svědky nejdelšího PFS, pokud srovnáme mediány PFS u jiných kombinací imunoterapie s tyrozinkinázovými inhibitory. Velmi zajímavé jsou pravděpodobnosti PFS v 6, 12, 18 a 24 měsících v obou ramenech studie (tab. 2). Dále bylo prokázáno, že PFS bylo delší u kombinace lenva + pembro ve srovnání se sun i v dobré, střední či špatné prognostické skupině, a to jak dle MSKCC, tak dle IMDC.

Předběžné mediány OS byly 33,7 vs. 33,4 měsíce (HR 0,72; 95% CI 0,55–0,93) (graf 2), přičemž delší OS bylo zaznamenáno u kombinace napříč různými rizikovými skupinami dle MSKCC a IMDC. Zralá data ještě nebyla publikována, ale je třeba uvědomit si několik skutečností. V době provedení této poslední analýzy zemřelo 105 pt v rameni lenva + pembro (30 % ze všech pt s touto kombinací) vs. 122 pt v rameni sun (34 % ze všech pacientů na sun); data týkající se OS tedy nejsou ještě zralá. U kombinace mělo následnou léčbu (2. linie) jen 37 % pt, v rameni se sun mělo léčbu 2. linie 62 % pt. A konečně, mediány doby nasedání následné terapie po 1. linii od randomizace v této studii byly 14,8 vs. 7,1 měsíce.

Celkový počet léčebných odpovědí byl u kombinace lenva + pembro vs. sun 71 vs. 36 %, z toho kompletní remise

byla zaznamenána u 17 vs. 4 % pt, stabilizace pak byla přítomna u 19 vs. 38 % pt. To znamená, že onemocnění byla u kombinované léčby kontrolováno celkem u 90 vs. 74 % pt (tab. 3). Mediány doby trvání léčebné odpovědi byly u kombinace 26,0 vs. 14,7 měsíce u sun. U kombinace lenva + pembro mělo 35 % pt regresi o  $\geq 75$  % u cílených lézí, při léčbě sun to bylo jen u 13 % pt. Zajímavým poznatkem je pravděpodobnost 36měsíčního OS u pt, kteří dokončili všech 35 cyklů pembro (28 % pt) a pokračovali v léčbě lenva, která byla 94,5 %.

### Toxicita

Data o případné toxicitě v této studii nebyla součástí této publikace, musíme tedy čerpat z analýzy z roku 2021 publikované v The New England Journal of Medicine. Toxicita jakékoli etiologie se vyskytla u 99,7 % pt s kombinací vs. 98,5 % se sun, z toho  $\geq 3$  byl zaznamenán u 82,4 vs. 71,8 % pt. U kombinace to byla nejčastěji arteriální hypertenze, průjem, úbytek hmotnosti a proteinurie. Ukončení léčby lenvatinibem či pembrolizumabem nebo oběma přípravky muselo být provedeno u 37,2 % pt (při léčbě oběma léky bylo ukončení provedeno u 13,4 % pt), při léčbě sun pak u 14,4 % pt [2].

### Závěr

Kombinace lenvatinibu a pembrolizumabu podstatným způsobem rozšířila naše léčebné možnosti u pacientů s mRCC v 1. linii paliativní léčby; tato kombinace je účinná při velmi dlouhém PFS a vysokém ORR, kdy počet pacientů s kompletní remisí byl 17 %. Navíc je tato kombinace efektivní napříč rizikovými skupinami dle IMDC a MSKCC. Zdá se, že plně indikovaná bude především u pacientů s velmi pokročilým a rychle progredujícím onemocněním s nutností kombinace inhibice VEGF dráhy a PD-1 receptoru. Pokud pacienti absolvují všech 35 cyklů pembrolizumabu, pravděpodobnost 36měsíčního OS je u nich  $> 94$  %. Léčebná kombinace pembrolizumabu a lenvatinibu je v 1. linii mRCC hrazena od září 2023.

### Literatura

1. Choueiri TK, Eto M, Motzer R et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib as first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (CLEAR): extended follow-up from the phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2023; 24(3): 228–238. doi: 10.1016/S1473-2045(23)00049-9. Erratum in: *Lancet Oncol*; 24(4): e146.
2. Motzer R, Alekseev B, Rha SY et al.; CLEAR trial investigators. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384(14): 1289–1300. doi: 10.1056/NEJMoa2035716.

doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph. D.  
Klinika komplexní onkologické péče  
LF MU a MOÚ Brno

**MOU**  
Masarykův  
onkologický  
ústav



Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno  
☎ 543 134 208  
✉ opem@mou.cz  
🌐 www.mou.cz/kariera

## Kariéra v MOÚ

### MOMENTÁLNÍ NÁBOR

#### ① Lékaři/lékařky

- Oddělení mamokutánní a onkoplastické chirurgie
- Oddělení nukleární medicíny
- Oddělení onkologické urologie
- Oddělení onkologické patologie
- Klinika radiační onkologie
- Klinika komplexní onkologické péče (vhodné pro lékaře po interním kmeni i pro absolventy)

#### ② Praktické/Všeobecné sestry M/Ž

#### ③ Další zdravotnické pozice

- Radiologický/á asistent/ka – Klinika radiační onkologie
- Radiologický/á asistent/ka – Oddělení nukleární medicíny

### ZAMĚSTNANECKÉ BENEFITY

- Individuální účet FKSP
- Finanční benefity a zvýhodněné bankovní služby
- Vzdělávací, volnočasové a wellness aktivity
- Stravování
- Zaměstnanecké akce
- Služby pro zaměstnance

### VÍCE INFORMACÍ

Podrobnější informace najdete na našich webových stránkách [www.mou.cz/kariera](http://www.mou.cz/kariera)





# KISPLYX<sup>®</sup>

(Lenvatinib) Tvrdé tobolky



# Zaměřeno na

první linii pokročilého renálního karcinomu



Lenvatinib je v kombinaci s pembrolizumabem hrazen v první linii u dospělých pacientů s pokročilým, inoperabilním nebo metastatickým světlobuněčným renálním karcinomem se střední nebo špatnou prognózou.

Celé znění indikačního omezení najdete na: [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)

Zkrácená informace pro preskripci:

Kisplyx 4 mg tvrdé tobolky, Kisplyx 10 mg tvrdé tobolky

Složení: lenvatinibum (ve formě lenvatinibi mesilas). Charakteristika: Lenvatinib je inhibitor receptorové tyrosinkinázy (RTK), který selektivně inhibuje kinázovou aktivitu receptorů pro vaskulární endotelální růstový faktor VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) a VEGFR3 (FLT4), kromě jiných RTK souvisejících s proangiogenní a onkogenní dráhou, včetně receptorů pro růstový faktor pro fibroblasty FGFR1, 2, 3 a 4, receptoru pro růstový faktor pro krevní destičky PDGFR $\alpha$ , KIT a RET. Indikace: Přípravek Kisplyx je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým karcinomem ledvin v kombinaci s pembrolizumabem v první linii léčby. V kombinaci s everolimem po jedné předcházející léčbě cílené na vaskulární endotelální růstový faktor. Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Kojení. Dávkování: Kisplyx v kombinaci s pembrolizumabem v první linii léčby. Doporučená dávka lenvatinibu je 20 mg (dvě 10mg tobolky) perorálně jednou denně v kombinaci s pembrolizumabem buď 200 mg každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů podávaném ve formě intravenózní infuze po dobu 30 minut. Denní dávka lenvatinibu má být upravena dle potřeby podle plánu řízení dávky/toxicity. Léčba lenvatinibem má pokračovat do progresse onemocnění nebo nepříjemné toxicity. Léčba pembrolizumabem má pokračovat do progresse onemocnění, nepříjemné toxicity nebo po maximální délku léčby, jak je uvedeno pro pembrolizumab. Kisplyx v kombinaci s everolimem jako druhá linie léčby. Doporučená denní dávka lenvatinibu je 18 mg (jedna 10mg tobolka a dvě 4mg tobolky) perorálně jednou denně v kombinaci s 5 mg everolimu jednou denně. Denní dávky lenvatinibu a, pokud je to nezbytné, everolimu mají být upraveny dle potřeby podle plánu řízení dávky/toxicity. Podrobné údaje k dávkování, úpravě či odložení dávky viz Souhrn údajů o přípravku. Interakce: Současné podání lenvatinibu, karboplatiny a paklitaxelu nemělo žádný významný vliv na farmakokinetiku jakékoliv z těchto 3 látek. U pacientů s RCC nebyla navíc farmakokinetika lenvatinibu významně ovlivněna současným podáváním everolimu. Klinická studie lékových interakcí u pacientů s rakovinou ukázala, že plazmatické koncentrace midazolamu (citlivý substrát CYP3A a Pgp) se v přítomnosti lenvatinibu nezměnily. U pacientů s RCC nebyla navíc farmakokinetika everolimu významně ovlivněna. Nežádoucí účinky: Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (které se vyskytly u  $\geq$ 30 % pacientů) byly průjem (61,8 %), hypertenze (51,5 %), únava (47,1 %), hypotyreóza (45,1 %), snížená chuť k jídlu (42,1 %), nauzea (39,6 %), stomatitida (36,6 %), proteinurie (33,0 %), dysfonie (32,8 %) a artralgie (32,4 %).

Upozornění: Před zahájením léčby lenvatinibem je nutné zajistit adekvátní kontrolu krevního tlaku a, pokud je známo, že pacient má hypertenzi, má být takový pacient léčen stabilní dávkou antihypertenziv po dobu alespoň 1 týdne před léčbou lenvatinibem. Byly hlášeny závažné komplikace nedostatečně kontrolované hypertenze, včetně aortální disekce. Je důležité včasné zjištění a účinná léčba hypertenze, aby byla minimalizována potřeba přerušit léčbu a snížit dávku lenvatinibu. U pacientů léčených lenvatinibem byla zaznamenána proteinurie. Je třeba pravidelně sledovat množství bílkovin v moči. Bude-li testovací prouhek indikovat proteinurii  $\geq$  2+, může být nutné přerušit léčbu, upravit dávkování nebo léčbu zcela ukončit. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je nutné počáteční dávku lenvatinibu upravit. Lenvatinib narušuje exogenní supresi štítné žlázy. Je třeba pravidelně kontrolovat hladiny tyreostimulačního hormonu (thyroid stimulating hormone, TSH) a upravit podávání tyreoidálních hormonů, aby se dosáhlo přiměřené hladiny TSH podle léčebného cíle pacienta. Ženy ve fertilním věku se musí během léčby lenvatinibem a ještě minimálně jeden měsíc po ukončení terapie vyvarovat otěhotnění a musí používat vysoce účinnou antikoncepci. V současné době není známo, zda může lenvatinib snížit účinnost hormonální antikoncepce, a proto mají ženy užívající perorální hormonální antikoncepci používat ještě bariérovou ochranu. Údaje o podávání lenvatinibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Lenvatinib byl embryotoxický a teratogenní při podání potkanům a králíkům. Není známo, zda se lenvatinib vylučuje do lidského mateřského mléka. Lenvatinib a jeho metabolity se vylučují do mateřského mléka potkanů. Riziko pro kojené novorozence nebo děti nelze vyloučit, a proto je podávání lenvatinibu v období kojení kontraindikováno. Lenvatinib má kvůli nežádoucím účinkům, jako jsou únava a závratě, malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti, u kterých se vyskytnou tyto příznaky, mají při řízení nebo obsluze strojů dbát zvýšené opatrnosti. Podrobné údaje viz Souhrn údajů o přípravku. Podmínky uchovávání: Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Datum poslední revize SPC: 07/2023. Registrační číslo: EU/1/16/1128/002 EU/1/16/1128/001. Držitel rozhodnutí o registraci: Eisai GmbH, Edmund-Rumpler-Strasse 3, 60549 Frankfurt am Main, Německo. Podrobnější údaje najdete v příbalové informaci, Souhrnu údajů o přípravku, nebo jsou k dispozici na adrese Eisai GesmbH organizační složka, Holušická 2253/1, 148 00 Praha 4 – Chodov tel. +420 242 485 839, kontakt\_praha@eisai.net. Přípravek je hrazen ze zdravotního pojištění s omezením. Před předepsáním se seznamte s aktuálním zněním indikačních omezení.

Přípravek Kisplyx je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým karcinomem ledvin v kombinaci s pembrolizumabem v první linii léčby. V kombinaci s everolimem po jedné předcházející léčbě cílené na vaskulární endotelální růstový faktor.

# Jubilant

## doc. MUDr. Bohuslav Konopásek, CSc.



Doc. MUDr. Bohuslav Konopásek, CSc. se narodil 26. 10. 1943, letos se tedy dožívá velmi významného jubilea. Před řadou let, u sklenky vína, cestou na Košické onkologické dny, kam jsme oba každoročně rádi jezdili na vyzvané přednášky, jsme si dali slib: každé budoucí pětileté životní jubileum oslavíme tím, že o sobě navzájem napíšeme.

A vida! Už píšu potřetí! To jsme nepředpokládali, ani jeden z nás. Dožili jsme se požeňnaného věku a oba to bereme jako nezasloužený dar.

Doc. Konopásek promoval v r. 1968, nastoupil na Patofyziologický ústav FVL UK a v r. 1972 vyměnil experimentální vědeckou laboratorní práci za práci klinikou. Nastoupil totiž jako sekundární lékař na radioterapeutickou část Radiologické kliniky, která se za další nedlouhou dobu transformovala v Onkologickou kliniku. Onkologické klinice, jejíž se stal nezastupitelnou oporou, zůstal doc. Konopásek věrný dodnes.

Na klinice získal atestace z radioterapie 1. a 2. stupně, atestaci z klinické onkologie, stal se kandidátem věd a v r. 1990 habilitoval a získal titul docenta. Věnoval se výuce pregraduální i postgraduální. Publikoval řadu prací jako první autor, či spoluautor, byl autorem samostatných kapitol v řadě monografií a podílel se autorsky na vydání výukových skript pro mediky.

Ostatně před pěti lety jsem psala o všech jeho záslužných činnostech. Doc. Konopásek je dosud v pracovním procesu a klade si stále sebekritické otázky týkající se odborných možností onkologa vyššího věku. Skutečnost, kterou žije, nás přesvědčuje o jeho neutuchajícím svěžím a tvořivém duchu.

Zúčastňuje se pravidelně vizit na lůžkovém oddělení, je členem několika komplexních diagnosticko-terapeutických týmů. Je vedoucím ambulance druhého názoru (second opinion) či druhého čtení. Tato činnost je nesmírně odpovědná a náročná, jak vědomostně, tak komunikačně. Pro často tápající a zúzkostněné pacienty je to velká pomoc.

Své dlouholeté zkušenosti zúročil v práci na ambulanci onkologické prevence v Praze 5. Cílem je dohled nad onkologicky rizikovými jedinci a zajišťování jejich správné účasti ve screeningových programech s logickým napojením na Onkologickou kliniku.

Celý život měl velmi pěkný vztah k dětem a mladým lidem. Tato část naší populace je cílovou skupinou jeho zdravotně výchovných přednášek zaměřených na onkologickou prevenci a zdravý životní styl.

Jelikož je sám již seniorem, tak jeho osvětové přednášky pro seniory nepostrádají pochopení, šarm a vtip. Každým rokem pořádá týdenní letní setkání pro seniory se cvičením paměti a jógy. Sám přednáší o obecné onkologii a zásadách, jak onkologickým nemocem předcházet. Tato činnost je velmi záslužná, tím spíše, že starší jedinci jsou pod vlivem starších hledisek na onkologické choroby. Při rozpravě s nimi je třeba velmi citlivý přístup, aby výklad nemohl být vnímán jako deprimující.

Nejprekvapivější činností oslavence je funkce nemocničního ombudsmana, kterou vykonává již 4 roky. Úřední hodiny má 2x týdně, vyřizuje stížnosti nemocných, podávaných většinou písemně. Nežádá stěžovatele vyžadují i osobní setkání. Posláním ombudsmana je ochrana práv pacientů a poskytnutí pomoci nemocným či jejich rodinám při řešení situací vzniklých v procesu diagnostiky a léčby v lůžkové a ambulanci sféře. Cílem je zvyšování kvality a bezpečí zdravotní služby vedoucí k maximální spokojenosti pacienta. Nemocní, zejména chroničtí, bývají často nespokojeni s vývojem své choroby a často se domnívají, že příčinou jsou chyby a omyly v léčbě. Není překvapivé, že příčiny nejsou v nedostatku erudice zdravotníků, ale většinou jde o chyby v komunikaci. Po vysvětlení a pohovoru s ombudsmanem – v tomto případě s velmi zkušeným a komunikačně zdatným lékařem – většinou mezi oběma stranami dojde k dohodě, eventuálně k vzájemné omluvě.

Nebyl by to doc. Konopásek, aby neměl z této činnosti i úsměvnou příhodu.

Do místnosti vstoupil dobře vypadající muž, který zmateně líčil své stížnosti na ambulanci vyšetření. Po delším pohovoru se objasnila pravá příčina návštěvy onoho muže. Ombudsmana zřejmě považoval za movitého člověka s velmi vysokým platem a tak přišel žádat o půjčku 10 000 Kč. Po spatření zděšeného a do rozpaků přivedeného ombudsmana obličej snížil svůj požadavek na 6 000 Kč. Na tuto situaci nepřipravený, ale přesto velmi pohotový doc. Konopásek ukázal žadateli svou peněženku, ve které byly dvě stokrunky. „Pane“, řekl ombudsman, „vedl jste mě do úzkých, ale dám Vám jednu stokrunku a nemusíte mi ji vracet“. Stěžovatel bankovku s uspokojením přijal a ve dveřích se ještě otočil s otázkou: „Tu druhou stovku byste mi nedal?“ I takové příhody může zažít ombudsman.

Doc. Konopásek stále trvá na tom, že lékař má pacientovi věnovat dostatečný čas (alespoň půl hodiny až hodinu) tak, aby získal jeho důvěru, projevil svou empatii a vyslechl nemocného, který si přišel pohovořit o své nemoci. Na této zásadě tvrdošijně trvá většinu svého života a zmiňuje ji ve svých přednáškách jak pro mediky, tak doškolence.

Za léta, která oslavence znám, vím, že empatii a hluboké pochopení pro pacienty skutečně má, je vnímavý k potřebám nemocných a dovede nastolit atmosféru blízkosti s důvěrou. V naší dnešní uspěchané době si lze jen přát, aby tyto vlastnosti byly v hledáčku mladých kolegů a aby si vzali z plodného života jubilanta příklad.

Bobe, přeji ti „mnoga ljeta“, hodně zdraví, štěstí, psychofyzickou pohodu a neutuchajícího mladého ducha.

prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc.





# TUKYSA®

## tucatinib

50 mg | 150 mg tablety

ÚHRADA od 1. 9. 2023<sup>1</sup>

### NOVÝ STANDARD PŘEŽITÍ

u nemocných s metastatickým HER2+ karcinomem prsu po 2 anti-HER léčebných režimech

### TUKYSA:

(v kombinaci s trastuzumabem a kapecitabinem)<sup>2</sup>

Prodlužuje přežití o >2 roky (medián OS) po progresi na dvou předchozích anti-HER2 léčebných režimech<sup>3</sup>

Snižuje riziko progresse nebo úmrtí o 46 %<sup>4</sup>

Zlepšuje celkovou míru odpovědi<sup>3</sup>  
ORR 41 %

Významně zvyšuje intrakraniální odpověď<sup>5</sup>

Seagen

#### Zkrácená informace o léčivém přípravku TUKYSA

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. **Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným Souhrnem údajů o přípravku.**

**Název přípravku:** TUKYSA 50 mg potahované tablety, TUKYSA 150 mg potahované tablety **Kvalitativní a kvantitativní složení:** TUKYSA 50 mg potahované tablety Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg tucatinibu. TUKYSA 150 mg potahované tablety Jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mg tucatinibu. **Pomocné látky se známým účinkem:** jedna potahovaná tableta 150 mg obsahuje 27,64 mg sodíku a 30,29 mg draslíku. Dávka 300 mg přípravku TUKYSA obsahuje 55,3 mg sodíku a 60,6 mg draslíku. **Indikace:** přípravek TUKYSA je indikován v kombinaci s trastuzumabem a kapecitabinem k léčbě dospělých pacientů s HER2 pozitivním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, kteří absolvovali alespoň 2 předchozí anti HER2 léčebné režimy. **Dávkování a způsob podání:** léčba přípravkem TUKYSA má být zahájena a prováděna lékařem, který má zkušenosti s podáváním protinádorových léčivých přípravků. **Dávkování:** doporučená dávka tucatinibu je 300 mg (dvě 150 mg tablety) užívána dvakrát denně nepřetržitě v kombinaci s trastuzumabem a kapecitabinem. Informace o souběžně podávaném trastuzumabu a kapecitabinu naleznete v příslušném SmPC. Jednotlivé komponenty léčby lze podávat v jakémkoli pořadí. Léčba přípravkem TUKYSA má pokračovat až do progresse onemocnění nebo nepříjemné toxicity. **Vynechaná dávka:** jestliže pacient vynechá dávku, má užít další dávku podle pravidelného časového rozvrhu. **Úprava dávky:** doporučené úpravy dávky tucatinibu pro pacienty s nežádoucími účinky jsou uvedeny v tabulkách 2 a 3 SmPC. **Zvláštní populace: Porucha funkce jater:** u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (stupeň C podle Child-Pughovy klasifikace) se doporučuje snížit počáteční dávku na 200 mg perorálně dvakrát denně. **Pediatrická populace:** bezpečnost a účinnost přípravku TUKYSA u pediatrických pacientů nebyla stanovena. **Způsob podání:** přípravek TUKYSA je určen k perorálnímu podání. Tablety se musí polykat celku a před polknutím se nesmí drtit, dělit ani kousat. Přípravek TUKYSA se má užívat přibližně ve 12hodinových odstupech každý den ve stejnou dobu, s jídlem nebo bez jídla. Přípravek TUKYSA je možné užít současně s kapecitabinem. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Laboratorní testy:** **Zvýšené ALT, AST a bilirubin:** ALT, AST a celkový bilirubin je třeba sledovat každé tři týdny nebo podle klinické indikace. Podle závažnosti nežádoucího účinku je třeba léčbu přerušit, poté snížit dávku nebo léčbu trvale ukončit. **Zvýšený kreatinin bez poruchy funkce ledvin:** byly pozorovány zvýšené hodnoty kreatininu v séru (průměrné zvýšení o 30 %) v důsledku inhibice renálního tubulárního transportu kreatininu bez postižení glomerulární funkce. Pro zjištění případného narušení funkce ledvin lze zvážit použití alternativních markerů. **Průjem:** během léčby tucatinibem byl hlášen průjem, včetně závažných příhod, jako je dehydratace, hypotenze, akutní poškození ledvin a úmrtí. Pokud se vyskytne průjem, je třeba podávat antidiarika podle klinické indikace. U stupně závažnosti průjmu  $\geq 3$  je třeba léčbu tucatinibem přerušit, poté snížit dávku nebo léčbu trvale ukončit. Medikamentózní léčbu je třeba okamžitě zahájit také v případě přetrvávajícího souběžného průjmu 2. stupně se souběžnou nauzeou a/nebo zvracením  $\geq 2$ . stupně. Podle klinické indikace se mají provést diagnostické testy pro vyloučení infekčních příčin průjmu 3. nebo 4. stupně nebo průjmu jakéhokoliv stupně s komplikujícími projevy (dehydratace, horečka, neutropenie). **Embryofetální toxicita:** na základě zjištění studií na zvířatech a mechanismu účinku může mít tucatinib škodlivé účinky na plod, pokud je podáván těhotným ženám. Pro doporučení viz bod níže. Současné užívání jiných léčivých přípravků by mělo být pečlivě zhodnoceno kvůli možným interakcím mezi tucatinibem a substráty CYP3A, CYP2C8 a P-gp (včetně citlivých substrátů, které se absorbují ve střevě). Informace o doporučeném vyvarování a se snížení dávky, aby se minimalizovala potenciální závažná/život ohrožující zvýšená toxicita nebo snížená aktivita, naleznete v SmPC přípravku TUKYSA. **Informace o pomocných látkách:** tento léčivý přípravek obsahuje 55,3 mg sodíku v dávce 300 mg. To odpovídá 2,75 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého. Tento léčivý přípravek obsahuje 60,6 mg draslíku v dávce 300 mg. Je nutno vzít v úvahu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů na dietě s nízkým obsahem draslíku. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** tucatinib je primárně metabolizován prostřednictvím CYP2C8. Tucatinib je inaktivátorem CYP3A na metabolickém základě a inhibuje renální transportéry metforminu a kreatininu. Tucatinib je substrátem P-gp. **Fertilita, těhotenství a kojení:** tucatinib může mít škodlivé farmakologické účinky na těhotné ženy a/nebo plod/novorozence, pokud je podáván ženám během těhotenství. Ženám ve ferttilním věku je nutné doporučit, aby zabránily otěhotnění a používaly účinnou antikoncepci během léčby a nejméně 1 týden po ukončení léčby. Pacientům mužského pohlaví s partnerkami ve ferttilním věku je nutné rovněž doporučit, aby používali účinnou metodu antikoncepce během léčby a nejméně 1 týden po ukončení léčby. Není známo, zda se tucatinib/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem TUKYSA přerušeno. V kojení lze pokračovat 1 týden po ukončení léčby. Na základě zjištění studií na zvířatech může tucatinib narušit ferttilitu u žen v reprodukčním věku. **Nežádoucí účinky:** aktivace, průjem, nauzea, zvracení, stomatitida, vyrážka, artralgie, zvýšení AST, zvýšení ALT, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, snížení hmotnosti (velmi časté,  $\geq 1/10$  pacientů). Pro kompletní přehled nežádoucích účinků si přečtěte Souhrn údajů o přípravku TUKYSA. **Předávkování:** na předávkování neexistuje žádné specifické antidotum a přínos hemodialyzy při léčbě předávkování tucatinibem není znám. V případě předávkování je třeba léčbu tucatinibem přerušit a aplikovat obecná podpůrná opatření. **Zvláštní opatření pro uchování:** tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Seagen B.V., Evert van de Beekstraat 1-104, 118CL Schiphol, Nizozemsko. **Registrační čísla:** EU/1/20/1526/001-002 **Datum první registrace:** 11. února 2021. **Datum revize:** 07/2023. URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:** Swixx Biopharma s.r.o., Hybernská 1034/5, 110 00 Praha 1, tel.: +420 242 434 222. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>. Nahlásit nežádoucí účinek je možné též přímo společnosti Seagen prostřednictvím e-mailu: [medinfoEU@seagen.com](mailto:medinfoEU@seagen.com) nebo lokálnímu zastoupení společnosti Swixx Biopharma s.r.o. prostřednictvím e-mailu: [medinfo.czech@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.czech@swixxbiopharma.com) nebo telefonem: +420 242 434 222 Datum přípravy dokumentu: 09/2023

#### Zkratky:

HER2: receptor-2 pro lidský epidermální růstový faktor, OS: celkové přežití, ORR: celková míra odpovědi

#### Reference:

1. NPM Rozhodnutí Tukysa, Sp. zn. SUKLS67472/2022, sukl.cz.
2. TUKYSA (tucatinib) SmPC. Červenec 2023.
3. Curigliano G, et al. Ann Oncol. 2021;S0923-7534(21)04879-1.
4. Murthy R, et al. N Engl J Med. 2020;382(7):597-609.
5. Lin NU, et al. J Clin Oncol. 2020;38(23):2610-2619.

## Životní jubileum první dámy české onkologie

Katka Kopečková se (ještě jako Kubáčková) narodila 3. listopadu v Plzni, kde i vystudovala gymnázium a posléze všeobecné lékařství na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy. Po promoci nastoupila na hematologicko-onkologické oddělení Fakultní nemocnice v Plzni, kde se věnovala zejména transplantacím krvetvorných buněk. Největší část své kariéry však spojila s radioterapeuticko-onkologickým oddělením a posléze Onkologickou klinikou 2. lékařské fakulty UK v Praze a Fakultní nemocnice v Motole. Nastoupila zde po složení atestace z klinické onkologie a s krátkou přestávkou (výlet na onkologii do Kuvajtu) zde pracuje dodnes. Začala se zde zabývat problematikou vzácných onemocnění, jako jsou sarkomy a refrakterní karcinomy štítné žlázy, a pokračovala v péči o pacienty s lymfomy. Významně se zasloužila o dostupnost nových léků pro vzácná onkologická onemocnění v rámci naší země i Evropy jako zástupkyně ČR v lékové agentuře EMEA/EMA a v mnoha dalších organizacích, jako jsou např. Joint Action on Rare Cancer (JARC), European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), pracovní skupina pro sarkomy měkkých tkání a Evrop-

ská referenční síť pro vzácné nádory (ERN-EURACAN), kde je členkou výkonného výboru. Její schopnosti komunikovat v rámci evropských aktivit jsou pro kliniku zcela nenahraditelné.

Její vědecká práce má velmi slušný ohlas (přes 2 000 citací, H index 19). Řada jejích prací je velmi prestižní – podílela se např. na tvorbě evropských guidelines pro sarkomy kostí, měkkých tkání a gastrointestinální stromální nádory. Pro tyto oblasti MUDr. Kopečková často konzultuje v rámci ČR i v rámci evropských referenčních sítí. Aktivně se podílí na výuce v rámci 2. lékařské fakulty UK a je autorkou několika učebnic a monografií zaměřených na vzácné malignity. V rámci kliniky vede lymfomovou a sarkomovou skupinu a je zástupkyní pro vědu a výzkum. Méně lidí již ví, že se významným způsobem aktivně podílí na vývoji nových onkologických léčiv nejen v rámci běžných klinických studií, ale i v úzké spolupráci s technologickými univerzitními pracovišti, zejména v oblasti nanotechnologií – nových nosičů cytostatik. Zúčastnila se řady zahraničních stáží, především v německy mluvících zemích (Německo, Švýcarsko, Rakousko). Podstatným způsobem zvyšuje kulturní



úroveň pracoviště – je velkou milovnicí a znalkyní umění, hlavně klasické smyčcové hudby (zkuste jí někdy zavolat na mobil). Neobejdou se bez ní četné verisáže výtvarného umění v Praze a okolí.

Katka je průkopnicí spolupráce s organizacemi onkologických pacientů. Je členkou správní rady Aliance žen s rakovinou prsu a zakládajícím členem České asociace pro vzácná onemocnění. Hlavně je ale oblíbená a vážená pro svůj postoj k pacientům. Do její vždy plné ambulance kromě nových a aktivně léčených nemocných dochází četná a oddaná klientela těch, kteří se díky jejím schopnostem a vědomostem vyléčili, často z malignit mladého dospělého věku.

Milá Katko, jménem Tvé kliniky Ti přejeme všechno nejlepší.

*Tomáš Büchler, Zdeněk Linke*

*Onkologická klinika  
2. LF UK a FN Motol*

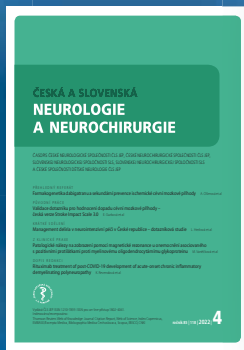


# Care Comm s.r.o.

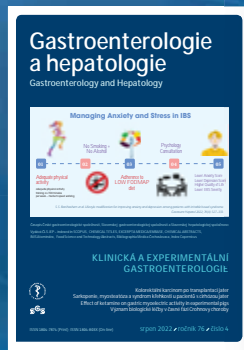
nabízí předplatné následujících odborných titulů:



**Florence**  
450 Kč/rok  
(6 čísel)



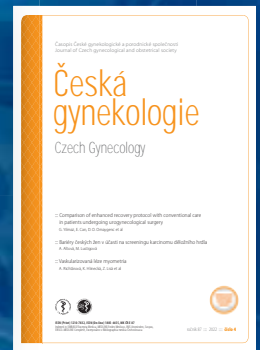
**Cesk Slov  
Neurol N**  
875 Kč/rok  
(6 čísel)



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



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



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



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



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



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



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

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



**Care Comm**  
we care...

# Spomienka na akademika

## MUDr. Viliama Ujházyho, DrSc. (1926–2023)

S hlbokým zármutkom sme prijali správu, že dňa 18. apríla 2023 nás vo veku 97 rokov navždy opustila medzinárodne uznávaná osobnosť, vedec, lekár, nestor slovenskej onkológie, akademik MUDr. Viliam Ujházy, DrSc.

Viliam Ujházy sa narodil 18. apríla 1926 v obci Likier (v súčasnosti časť mesta Hnúšťa v okrese Rimavská Sobota) ako druhý syn Karola Ujházyho (1897–1972) a Márie rod. Feješovej (1900–1975). Otec pracoval ako vedúci Robotníckeho domu v Hnúšti, podniku, v ktorom sa nachádzalo pohostinstvo-reštaurácia, divadlo, hotel a kino. So starším bratom Karolom, s ktorým zdieľal lásku k hudbe a muzicírovaniu, vyštudoval základnú školu v Hnúšti (1937), ďalej študoval jeden a pol roka v Rimavskej Sobote a neskôr na známom gymnáziu v Tisovci, kde v roku 1945 zmaturoval.

Počas štúdiá na Lekárskej fakulte UK v Bratislave sa zoznámil so svojou budúcou manželkou Dagmar Králikovou (1925–1983). Počas štúdií pracoval pod vedením profesora MUDr. Ladislava Déreera, DrSc. (1897–1960) na vedeckej práci v oblasti klinickej biochémie, kde sa zoznámil so svojim budúcim nadriadeným, MUDr. Alojzom Winklerom, DrSc. (1919–1981).

Po promócií (1951) nastúpil na povinnú vojenskú službu do Čiech (1951–1953), pracoval na chirurgickom odd. Posádkovej nemocnice v Tábore. Po vojenčine pokračoval v rokoch 1954–1955 v práci na chirurgickom oddelení Krajskej nemocnice v Banskej Bystrici u primára MUDr. Daniela Petelena (1904–1969). V roku 1955 získal špecializáciu z chirurgie I. stupňa.

V roku 1955 prijal ponuku pracovať vo vtedajšom Štátnom oblastnom ústave pre výskum a liečbu nádorov, ktorý bol zriadený v Nemocnici sv. Alžbety v Bratislave. Ústav sa vtedy delil na sku-

pinu experimentálnych pracovísk (onkovirológia, cytológia, patológia) a diagnostických a terapeutických pracovísk (rádiologické, rádioterapeutické, chirurgické a interné, resp. chemoterapeutické odd.). Dr. Ujházy pracoval na oddelení chemoterapie nádorov pod vedením MUDr. Alojza Winklera a MUDr. Vlada Černého (1924–1993), ako vedecký pracovník pracoval v laboratóriu na vývoji liekov proti nádorom. Získal špecializáciu I. stupňa z vnútorného lekárstva (1959) a neskôr aj v odbore klinická biochémia (1964).

V roku 1966 vznikol samostatný, klinicky zameraný Onkologický ústav pre Slovensko (dnes Onkologický ústav sv. Alžbety) a výskumná časť ústavu bola začlenená do SAV ako Ústav experimentálnej onkológie SAV (ÚEO SAV), ktorého prvým riaditeľom bol prof. MUDr. Viliam Thurzo, DrSc. (1912–1984). Od roku 1968 tu MUDr. Viliam Ujházy viedol Oddelenie experimentálnej chemoterapie nádorov. Vedecky sa zameril na cytostatiká, na mechanizmus ich účinku a na štúdium získanej rezistencie voči týmto protinádorovým liekom. V tejto oblasti dosiahol významné výsledky: popisovanie vlastností a klinického účinku niektorých nových látok s protinádorovým účinkom, príprava originálneho experimentálneho modelu pre výskum rezistencie nádorov na cytostatiká, popisovanie mechanizmu účinku niektorých cytostatík, zistenie mechanizmu vývoja rezistencie nádorov voči vybraným látkam s cytostatickým účinkom, štúdium energetického metabolizmu nádorových buniek, popisovanie heterogenity nádorových buniek.

Titul kandidáta lekárskych vied (CSc.) získal za prácu „Štúdiá modelového systému rezistencie nádoru na cytostatiká“ (1966) a titul doktora vied (DrSc.) po obhajobe práce „Problémy získanej rezis-



tencie v chemoterapii nádorov“ vo vednom odbore všeobecná biológia (1979) na SAV.

Za svoju vedecko-výskumnú prácu dostal významné ocenenia: Šiklova cena za najlepšiu publikáciu v oblasti onkológie (1965), Čestná plaketa SAV Jána Jessenia za zásluhy v lekárskejších vedách (1975), Pamätná plaketa Slovenskej lekárskej spoločnosti J. E. Purkyňu (1976), Čestná zlatá plaketa ČSAV za zásluhy v biologických vedách (1982), Národná cena SSR (1983), Strieborná medaila SAV (1986), Medaila 150. výročia založenia Spoločnosti lekársko-slovenskej (2001), Čestné členstvo Slovenskej lekárskej spoločnosti (2006).

Zaslúžil sa, okrem iného, aj o to, aby onkológia bola uznaná ako samostatný vedecký odbor a patril k prvým koordinátorom medzinárodnej spolupráce štátov východného bloku v boji proti rakovine. Jeho vedecká aktivita bola účinne využitá počas zahraničných pobytov na významných svetových onkologických pracoviskách: Chester Beatty Cancer Research Institute v Londýne, UK (1965, 1967) a Roswell Park Memorial Institute v Buffale, USA (1971–1972). Prednášal v Anglicku, USA, Argentíne a samozrejme na Lekárskej fakulte UK v Bratislave.

MUDr. Viliam Ujházy, DrSc. bol v rokoch 1983–1991 riaditeľom Ústavu experimentálnej onkológie SAV. Jeho veľkou zásluhou bolo to, že na ústave vytvoril priateľskú vnútornú atmosféru a prostredie, ktoré umožnilo aj v minulých dobách, kedy to nebolo také samozrejmé, vyrásť ďalším vedeckým osobnostiam, napriek ich politickým názorom. V rokoch 1990–1994 pôsobil ako člen predsedníctva SAV a člen Ve-

deckého kolégia SAV pre lekárske vedy. Bol členom-korešpondentom ČSAV. Významne reprezentoval SAV v zahraničí ako člen štipendijnej komisie Medzinárodnej únie boja proti rakovine (UICC), Európskej akadémie pre vedy a umenie (EASA), v Európskej asociácii pre výskum rakoviny (EACR) a v Organizácii európskych onkologických centier (OECI). Reprezentoval Československo vo Svetovej zdravotníckej organizácii (WHO) a v medzinárodnej organizácii International Physicians for the Prevention of Nuclear War (IPPNW), ktorá v roku 1985 dostala Nobelovu cenu mieru. Po roku 1990 bol aktívnym členom Ligy proti rakovine SR.

Dr. Viliam Ujházy bol pri založení vedeckého onkologického časopisu *Neoplasma* v roku 1957. Dlhodobý a vynikajúco vykonával úlohu hlavného redaktora, a to nepretržite až do roku 2017. Pod jeho vedením sa časopis *Neoplasma* stal medzinárodne uznávaným onkologickým časopisom s neustále sa zvyšujúcou kvalitou a impact faktorom. Tento „karentovaný“ časopis je indexovaný v medzinárodných časopiseckých databázach (najmä Web of Science), uverejňujú sa v ňom články z oblasti experimentálnej i klinickej onkológie a epidemiológie nádorov. Časopis tak úspešne reprezentuje Ústav experi-

mentálnej onkológie SAV a Biomedicinske centrum SAV doma i vo svete. Dr. Ujházy bol členom ďalších redakčných rád viacerých domácich i medzinárodných odborných a vedeckých časopisov vrátane Klinickej onkológie.

Okrem 87 publikovaných vedeckých článkov pravidelne publikoval populárno-vedecké články o rakovine, napr. v roku 1996 spolu s MUDr. Jánom Sirackým, DrSc. (1925–2017) napísal knihu „O rakovine, stručne, užitočne a pravdivo“. V populárno-náučnej oblasti spolupracoval aj s rozhlasom a televíziou.

S manželkou MUDr. Dagmar Ujházovou vychovali dve deti – syna MUDr. Petra Ujházyho, PhD. (\*1957), ktorý sa venuje translačnému vedeckému programu v National Cancer Institute v americkej Bethesde a dcéru PhDr. Dagmar (\*1959), ktorá vyštudovala teóriu kultúry na FF UK v Bratislave, kde neskôr pôsobila ako vysokoškolský pedagóg na Katedre estetiky a vied o umení (neskôr vyštudovala aj divadelnú a filmovú vedu na VŠMU). Týmto deťom (ako sami spomínajú) sa napriek pracovnej vyťažnosti, keď kus života venovali svojej kariére, vždy snažili venovať počas voľného času a dovoleníek, veľa spolu cestovali aj do zahraničia, čo nebolo

v tom čase také bežné. Neskôr, keď si založili rodiny, tak sa tešil z celkovo štyroch vnúčat a napokon aj šiestich pravnúčat. Viliam Ujházy rád čítal knihy, chodil do divadla, na koncerty a bol milovníkom klasickej hudby.

Po smrti prvej manželky Dagmar našiel Viliam Ujházy spriaznenú dušu vo vdove po svojom spolupracovníkovi Dr. Alojzovi Winklerovi – Irene, rod. Kováčovej (1926–2023), s ktorým žila vyše 10 rokov v Ženeve počas jeho expertízy na Onkologickom odd. WHO. Do vysokého veku sa starala o svojho manžela Viliama, kým neostal imobilný a nevyžadoval trvalú opatrovateľskú starostlivosť.

Akademik Ujházy, napriek svojmu úctyhodnému veku, spôsobil svojím odchodom veľkú stratu pre svojich bývalých spolupracovníkov, kolegov, priateľov i študentov, ktorým odovzdával kus seba. Pre slovenskú, ale i českú akademickú obec ostal akademik MUDr. Viliam Ujházy, DrSc., človek vysokých odborných, morálnych, ľudských parametrov, symbolom vedy a výskumu v onkológii, jej kvality, medicínskej významnosti a potreby.

Češť jeho pamiatke!

*prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc.*

# NEJVĚTŠÍ DISTRIBUTOR VAKCÍN DO ORDINACÍ

S námi máte o starost méně.



## Pečujeme o Vás

- Zákaznická linka zdarma
- Objednávání online



## Jsme profesionální

- Odborně a spolehlivě
- Individuální přístup



## Dodáváme

- Po celé ČR
- Pravidelně a zdarma

NA TRHU  
OD ROKU  
**2007**

Objednávejte ještě dnes:



[vakciny.avenier.cz](https://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](http://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 Stanič, Ph.D., Brno  
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava  
prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc., Brno  
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D., Brno  
prof. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., Brno  
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno  
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice  
prof. MUDr. Stanislav Špánek, CSc., Bratislava

### Čestní členové redakční rady

doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava  
prof. MUDr. Jan Klášterský, Brusel  
prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha  
doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., Bratislava

prof. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno  
MUDr. Jaroslav Němec, CSc., Brno  
prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D., Brno  
MUDr. Viliam Ujházy, DrSc., Bratislava

prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr.h.c., Brno  
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2023

## KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Toto číslo vychází 15. 10. 2023



Váš partner  
v personalizované léčbě  
onkologických pacientů

AstraZeneca 

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

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

ÚHRADA od 1. 4. 2023  
v NEOADJUVANTNÍ  
léčbě HER2+ eBC<sup>5</sup>

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 městnatého 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/m<sup>2</sup> doxorubicinu nebo jeho ekvivalentu; dále nebyl studován u pacientů s poklesem ejekční frakce levé srdeční komory na < 50 % během předchozí adjuvantní léčby trastuzumabem. LVEF má být kontrolována před zahájením léčby přípravkem Phesgo a v pravidelných intervalech během léčby. Při poklesu LVEF má být postupováno dle doporučení v Souhrnu údajů o přípravku. Podání přípravku Phesgo bylo spojeno s reakcemi souvisejícími s injekcí definovanými jako 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>. **Vydej 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](http://www.sukl.cz). **Varování pro těhotné a potenciálně těhotné ženy:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Phesgo a 7 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Používání přípravku Phesgo se nedoporučuje během těhotenství, pokud možný přínos pro matku nepřevyšuje možné riziko pro plod. Pacientky, které otěhotní, je třeba poučit o možnosti poškození plodu. V případě léčby těhotné pacientky přípravkem Phesgo nebo otěhotnění pacientky během léčby přípravkem Phesgo nebo do 7 měsíců od poslední dávky přípravku Phesgo je žádoucí, aby pacientku pečlivě sledoval multidisciplinární tým. Jestliže byl přípravek Phesgo užíván během těhotenství nebo pacientka během léčby nebo 7 měsíců od poslední dávky otěhotněla, je nutné bezprostředně ohlásit expozici na Roche linku +420 602 298 181. Budou požadovány další informace v souvislosti s expozicí přípravku Phesgo během těhotenství a dále v prvním roce života 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](http://www.sukl.cz)/nahlasit-nejzaduuci-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](http://www.sukl.cz). 2. SPC Perjeta v aktuálním znění na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz). 3. SPC Herceptin v aktuálním znění na [www.sukl.cz](http://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](http://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](http://www.roche.cz)

MACZ-100002981

