

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Přehled histiocytárních a dendritických neoplazií dle 5. verze WHO klasifikace krevních chorob z roku 2022

Results of the study of factors predicting the risk of the development of grade III radiation-induced mucositis during radiation or chemoradiation therapy in patients with oral cavity and oropharynx cancer

Monoklonální gamapatie klinického významu s osteosklerotickými ložisky – popis případu a přehled literatury



DALŠÍ PERSPEKTIVY v léčbě onkologických onemocnění.¹

každých 6 týdnů
400 mg

každé 3 týdny
200 mg

KEYTRUDA®
- možnost flexibilního dávkování¹

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 100 mg pembrolizumabu. *Pomocné látky:* Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát histidinu-hydrochloridu, voda pro injekci. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je indikován: 1. v monoterapii u 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 kombinaci s chemoterapií obsahující platinu v neoadjuvantní léčbě a následně v monoterapii v adjuvantní léčbě u resekovatelného nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) s vysokým rizikem recidivy u dospělých; 4. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s NSCLC, kteří mají vysoké riziko recidivy po kompletní resekci a léčbě chemoterapií na bázi platinu; 5. v monoterapii v první linii u metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 se skóre nádorového podílu (TPS) $\geq 50\%$ bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 6. v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou v první linii u metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory nevykazují pozitivní mutace EGFR nebo ALK; 7. v kombinaci s karboplatinou a (nab)paklitaxelem v první linii u metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých; 8. 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; 9. v monoterapii u dospělých a pediatrických pacientů od 3 let s relabujícím nebo refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem, u nichž selhalo autologní transplantace kmenových buněk (ASCT), nebo byli léčeni alespoň dvěma předchozími terapiemi, přičemž ASCT není možností léčby; 10. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu; 11. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, u kterých není chemoterapie obsahující cisplatinu vhodná a u kterých nádory vykazují expresi PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS) ≥ 10 ; 12. v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluorouracilem (5-FU) v první linii u metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 13. v monoterapii u recidivujícího nebo metastazujícího HNSCC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 50\%$ a kteří progredují při chemoterapii obsahující platinu nebo po ní; 14. v kombinaci s axitinibem v první linii u pokročilého renálního karcinomu (RCC) u dospělých; 15. v kombinaci s lenvatinibem v první linii u pokročilého RCC u dospělých; 16. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s RCC se zvýšeným rizikem recurence po nefrektomii nebo po nefrektomii a resekci metastatických lézí; 17. Nádory MSI-H/dMMR. *Kolorektální karcinom (CRC), v monoterapii pro dospělá s MSI-H nebo dMMR CRC:* - v první linii metastazujícího CRC, - po předchozí kombinované léčbě založené na fluoropyrimidinu u neresekovatelného nebo metastazujícího CRC; *Nádory kromě CRC, v monoterapii u 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, - neresekovatelný nebo metastazující nádory žaludku, tenkého střeva nebo žlučových cest, u kterých došlo k progresi onemocnění během nebo po alespoň jedné předchozí léčbě; 18. v kombinaci s chemoterapií na bázi platinu a fluoropyrimidinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího karcinomu jícnu u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 10 ; 19. v kombinaci s chemoterapií v neoadjuvantní léčbě a následně po chirurgické léčbě v monoterapii v adjuvantní léčbě u dospělých s lokálně pokročilým nebo časným stadiem triplenegativního karcinomu prsu (TNBC) s vysokým rizikem recidivy; 20. v kombinaci s chemoterapií u lokálně rekurentního neresekovatelného nebo metastazujícího TNBC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 10 a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění; 21. 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 kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii; 22. v kombinaci s chemoterapií s nebo bez bevacizumabu u perzistentního, recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 23. v kombinaci s trastuzumabem, fluoropyrimidinem a chemoterapií obsahující platinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-*pozitivního* adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junky u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 24. v kombinaci s chemoterapií obsahující fluoropyrimidin a platinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-*negativního* adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junky u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 25. v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího karcinomu žlučových cest u dospělých. **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 vyše s cHL nebo pacientů od 12 let vyše 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 uvažá Souhrn údajů o přípravku (SPC). **Dávkování přípravku v kombinaci s pembrolizumabem viz SPC pro souběžně použitá léčiva. **Zvláštní upozornění:** Vyhodnocení stavu PD-L1: Při hodnocení stavu tumoru s ohledem na PD-L1 je důležité zvolit dobře validovanou a robustní metodiku. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. **Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky:** U pacientů, kterým byl podáván pembrolizumab, se vyskytly imunitně zprostředkované nežádoucí účinky, včetně závažných a fatálních, většina z nich byla reverzibilní a zvláda se přerušením podávání pembrolizumabu, podáním kortikosteroidů a/bo podáním léčby. 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 vyloučen 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 substituicí. Pembrolizumab může být znovu nasazen během 12 týdnů po poslední dávce přípravku KEYTRUDA, pokud se nežádoucí účinek zlepšil na stupeň ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. Léčba pembrolizumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce, je nutné zvážit 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, hypotyreóza, snížení chuti k jídlu, hypokalémie, insomnie, bolest hlavy, 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, leukopenie, lymfopenie, febrilní neutropenie, reakce spojená s infúzí, hypertyreóza, tyreoiditida, adrenální insuficience, hypokalcemie, hyponatremie, závrať, letargie, suché oko, srdeční arytmie (včetně fibrilace síní), pneumonitida, kolitida, pankreatitida, gastritida, suchá ústa, hepatitida, těžké kožní reakce, suchá kůže, erytém, vitiligo, ekzém, akneiformní dermatitida, artritida, nefritida, akutní poškození ledvin, onemocnění podobné chřipce, zimnice, hyperkalciemie, zvýšení ALP, bilirubinu a amylázy v krvi. Udána vždy nejvyšší frekvence výskytu. Přípravek KEYTRUDA, v monoterapii nebo v kombinované terapii, je nutno trvale vysadit při nežádoucích účincích stupně 4 nebo recidivujících imunitně zprostředkovaných nežádoucích účincích stupně 3, pokud není v tabulce 1 SPC uvedeno jinak. Podrobnější informace o výskytu a úpravě 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 nafil, 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 10ml injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje 100 mg pembrolizumabu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/002. **Datum poslední revize textu:** 25. 3. 2024. RCN 000026586-CZ; 000026601-CZ. **Způsob výdeje:** Vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (indikace 1,2,5,6,7,10,12,15,16,17-pouze MSI-H/dMMR metastazující CRC v 1. linii,19,20,21,22) více na www.sukl.cz.**

*Věnujte prosím pozornost změnám v informaci o léčivém přípravku.

Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku, který naleznete na stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://ema.europa.eu/> nebo u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Merck Sharp & Dohme s.r.o., Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5 - Česká republika, Tel.: +420 233 010 111, dproc_czechslovak@merck.com, www.msd.cz

Reference: 1. SPC přípravku KEYTRUDA® na www.sukl.cz.

Editorial

Aktuální číslo klinické onkologie přináší zajímavé články zabývající se tematikou nádorů hlavy a krku. Radioterapie je u nádorů hlavy a krku jednou se základních léčebných modalit v léčbě těchto závažných onemocnění, která jsou ale navzdory lokálně pokročilému nálezu často léčena s kurativním záměrem. V poslední době přináší výsledky zajímavých deeskalačních studií s využitím FMISO PET/CT detekce hypoxie u HPV asociovaných nádorů orofaryngu, nebo naopak probíhají studie s významnou dávkovou eskalací na oblast hypoxických oblastí stanovených dle FMISO PET/CT nebo multiparametrického MR zobrazování u HPV neasociovaných nádorů hlavy a krku. Tyto metody využívají moderní ozařovací techniky s modelováním dávky s využitím simultánního integrovaného boostu (SIB), který umožňuje plastické rozložení dávky v ozařovaném objemu a šetření přilehlých rizikových oblastí. Právě využitím techniky SIB se zabývá v tomto čísle Klinické onkologie publikovaná retrospektivní stu-

die indických autorů s vysokým počtem pacientů (jeden z největších souborů z asijské části světa) s tumory orofaryngu. Práce potvrzuje fakt, že moderní techniky radioterapie jsou bezpečné a účinné, a v diskusi přináší i rozsáhlý přehled již publikovaných prací zabývajících se touto tematikou. Dalším zajímavým článkem je práce autorů z Ukrajiny, která je mimo jiné zajímavá využitím velmi jednoduché ozařovací techniky, která se dosud využívá v různých částech světa zejména z ekonomických důvodů a pro nedostatek lidských zdrojů. I přes tuto pro některé čtenáře již archaickou techniku nelze práci upřít zajímavá vědecká zjištění, která mohou být přínosem i při využití moderních technik radioterapie, a zvláště těch s navýšením dávky, kde je riziko nežádoucích účinků znatelně vyšší. Práce se zabývá monitorací změn v imunitní odpovědi v souvislosti s radioterapií indukovanou mukozitidou. Paradoxně využití starších technik s rovnoměrným rozložením dávky v ozařované oblasti může umožňovat dů-

kladnější monitorování změn v imunitní odpovědi na radioterapii. Publikace naznačuje, že alfa/beta defenziny mohou ovlivňovat imunitní odpověď ve smyslu změny vzájemných poměrů mezi T-help lymfocyty typu 1 a 2, což může ovlivnit závažnost radioterapií indukovaných zánětlivých reakcí sliznice orofaryngeální oblasti. Tyto poznatky mohou přispět k dalšímu porozumění interakcí mezi imunitním systémem a radioterapií a mohou vést k vývoji nových terapeutických strategií. Kombinace moderních technik radioterapie s imunoterapií a využití nových poznatků o imunitní odpovědi na radioterapii jsou klíčové při otevírání nových perspektiv a větší personalizaci v léčbě nádorů hlavy a krku v budoucnu.

Vypracováno s grantovou podporou MZ ČR s registračním číslem NU22-03-00435.

*MUDr. Marek Slávik, Ph.D.
Masarykův onkologický ústav Brno*

Obsah | Contents

Editorial 159

PŘEHLEDY | REVIEWS

Přehled histiocytárních a dendritických neoplazií dle 5. verze WHO klasifikace krevních chorob z roku 2022 164

Overview of histiocytic and dendritic disorders by the 5th version of WHO Classification of Hematolymphoid Tumours from 2022

Adam Z., Hermanová M., Horváth T., Pour L., Ševčíková S., Starý K., Dastych M., Řehák Z., Adamová Z., Král Z.

Překážky a podpůrné faktory při zapojení onkologických pacientů do programů pohybové aktivity – literární přehled 178

Barriers and supportive factors in engaging cancer patients in physical activity programmes – a literature review

Burešová I., Halámková J., Kiss I., Kapounková K., Hrnčířková I.

A novel approach to cancer screening using the nematode *Caenorhabditis elegans*-based detection assays 184

Nový přístup ku skríníngu zhubných nádorov pomocou detekčných testov použitím nematódy *Caenorhabditis elegans*

Kaiglová A., Kucharíková S.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

Results of the study of factors predicting the risk of the development of grade III radiation-induced mucositis during radiation or chemoradiation therapy in patients with oral cavity and oropharynx cancer 189

Výsledky studie faktorů predikujících riziko vzniku poradiační mukozitidy stupně III během radioterapie nebo chemoradioterapie u pacientů s karcinomem ústní dutiny a orofaryngu

Hirna H. A., Maltsev D. V., Kostyshyn I. D., Holotiuk V. V.

Survival outcomes and failure patterns for oropharyngeal cancers treated with simultaneous integrated boost in intensity modulated radiotherapy (SIB-IMRT) and concurrent chemotherapy 202

Výsledky přežití a vzorce selhání léčby u orofaryngeálních karcinomů léčených radioterapií s modulovanou intenzitou svazku se simultánním integrovaným boostem (SIB-IMRT) a souběžnou chemoterapií

Shivhare V., Rath S., Shah I. B., Dash N. K., Parikh A., Kunikullaya U. S.



OPDIVO[®]
(nivolumab)

VELKÉ PLUS PRO ONKOLOGICKÉ PACIENTY v monoterapii nebo jako kombinovaná léčba



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Nivolumabum 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace:** **Melanom:** v monoterapii i kombinaci s ipilimumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let. **Adjuvantní léčba melanomu:** monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých a dospívajících ve věku od 12 let s melanomem stadia IIB nebo IIC nebo s melanomem s postižením lymfatických uzlin nebo metastázami po kompletní resekci. **Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC):** monoterapie lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny v první linii u dospělých bez EGFR nebo ALK. **Neoadjuvantní léčba NSCLC:** v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k neoadjuvantní léčbě dospělých s resekovatelným NSCLC s vysokým rizikem recidivy, jejichž nádory mají expresi PD L1 $\geq 1\%$. **Maligní mezoteliom pleury (MPM):** v kombinaci s ipilimumabem k léčbě neresekovatelného MPM u nepředléčených dospělých. **Renální karcinom (RCC):** monoterapie pokročilého RCC po předchozí terapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých se středním nebo vysokým rizikem; v kombinaci s kabozantinibem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých. **Klasický Hodgkinův lymfom (cHL):** monoterapie recidivujícího nebo rezistentního cHL po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) a léčbě brentuximab vedotinem. **Skvamózní karcinom hlavy a krku (SCCHN):** monoterapie rekurentního nebo metastazujícího SCCHN progresujícího při nebo po léčbě platinovými deriváty u dospělých. **Kolorektální karcinom s fenotypem dMMR/MSI-H (dMMR/MSI-H CRC):** v kombinaci s ipilimumabem terapie dMMR/MSI-H CRC po kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu u dospělých. **Uroteliální karcinom (UC):** monoterapie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího UC u dospělých po selhání léčby platinovými deriváty. **Adjuvantní léčba uroteliálního karcinomu:** monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s uroteliálním karcinomem postihujícím svalovinu (MIUC) s expresí PD-L1 na nádorových buňkách $\geq 1\%$. **Skvamózní karcinom jícnu (ESCC):** monoterapie neresekovatelného pokročilého, rekurentního nebo metastazujícího ESCC u dospělých po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu a platiny, v kombinaci s ipilimumabem nebo chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platiny k léčbě v první linii u dospělých s neresekovatelným pokročilým, rekurentním nebo metastazujícím ESCC s expresí PD-L1 na nádorových buňkách $\geq 1\%$. **Adjuvantní léčba karcinomu jícnu nebo gastroezofageální junctce (EC nebo GEJ):** monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s EC nebo GEJ po předchozí neoadjuvantní chemoradioterapii. **Adenokarcinom žaludku, gastroezofageální junctce (GE) nebo jícnu:** jejichž nádory exprimují PD L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS) ≥ 5 . **Dávkování:** Monoterapie: buď 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny (všechny indikace), nebo 480 mg i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny (pouze indikace melanom, renální karcinom a MIUC), u adjuvantní léčby melanomu 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny, u adjuvantní léčby EC nebo GEJ 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny po dobu prvních 16 týdnů a následně 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny. **Zvláštnosti dávkování u dospívajících viz SmPC. Kombinace s ipilimumabem: Melanom:** 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg), resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **Zvláštnosti dávkování u dospívajících viz SmPC. MPM:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů. **RCC:** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg), resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **dMMR/MSI-H CRC:** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny. **ESCC:** 3 mg/kg nivolumabu každé 2 týdny, resp. 360 mg nivolumabu každé 3 týdny i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů. **Kombinace s kabozantinibem: RCC:** 240 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg nivolumabu i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny s kabozantinibem 40 mg perorálně každý den. **Kombinace s ipilimumabem a chemoterapií: NSCLC:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny každé 3 týdny. **Kombinace s chemoterapií: Neoadjuvantní léčba NSCLC:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s chemoterapií na bázi platiny ve 3 cyklech. **ESCC:** 240 mg každé 2 týdny nebo 480 mg každé 4 týdny i.v. infuzí (30 min) s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platiny. **Adenokarcinom žaludku, GE) nebo jícnu:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platiny nebo 240 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platiny. Léčba vždy pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší, u adjuvantní léčby po dobu max. 12 měsíců a u léčby NSCLC v kombinaci, MPM v kombinaci, adenokarcinomu žaludku, GE) nebo jícnu v kombinaci a RCC v kombinaci s kabozantinibem po dobu max. 24 měsíců. Léčba kabozantinibem pokračuje do progresu nebo nepřijatelné toxicity. Další podrobnosti dávkování viz SmPC. **Způsob podání:** Pouze jako i.v. infuze. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Nivolumab je spojen s imunitní podmíněnými nežádoucími účinky. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. do 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ se nivolumab vysadí a podají se kortikosteroidy. Po zlepšení se musí dávka kortikosteroidů snižovat postupně po dobu min. 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím ECOG ≥ 2 , s aktivními mozgovými metastázami, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním procesem a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka a nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce enzymů cytochromu P450 (CYP) nebo jiných enzymů metabolizujících léky současně podávanými přípravky bude mít dopad na jeho farmakokinetiku. Vzhledem k potenciální interferenci systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv s farmakodynamikou nivolumabu je třeba se jejich podávání na počátku, před zahájením léčby, vyhnout. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a fertilitním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky: Velmi časté:** infekce horních cest dýchacích, lymfopenie, anémie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, bolest hlavy, dyspnoe, kašel, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa, vyrážka, svědění, únava, horečka, zvýšený AST, ALT, alkalické fosfatázy, kreatininu, lipázy, amylázy, a dále také hyponatémie, hypalbuminémie, hyperkalcémie, hypokalcémie, hypomagnezémie, hypokalémie a hyperkalcémie. **Více podrobností k NÚ, zvláště v kombinaci s dalšími léčivými přípravky, viz SmPC. Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávaní:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Balení:** 4 ml nebo 10 ml koncentrátu v 10ml injekční lahvičce s uzávěrem a tmavě modrým, resp. sedým odtrhovacím víčkem; 12 ml nebo 24 ml koncentrátu ve 25ml injekční lahvičce s uzávěrem a modrým, resp. červeným odtrhovacím víčkem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEEG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-004. **Datum první registrace:** 19. 06. 2015. **Datum poslední revize textu:** únor 2024.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v těchto indikacích: pokročilý maligní melanom v monoterapii, v kombinaci s ipilimumabem a v adjuvanci, pokročilý renální karcinom v monoterapii i kombinaci s ipilimumabem, nemalobuněčný karcinom plic v monoterapii i v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií, klasický Hodgkinův lymfom, skvamózní karcinom hlavy a krku, maligní mezoteliom pleury v kombinaci s ipilimumabem, kolorektální karcinom v kombinaci s ipilimumabem, karcinom jícnu nebo GE) v adjuvanci, uroteliální karcinom postihující svalovinu v adjuvanci, pokročilý skvamózní karcinom hlavy a krku v kombinaci s ipilimumabem nebo chemoterapií a adenokarcinom žaludku, GE) nebo jícnu v kombinaci s chemoterapií. Před předepsáním se seznatme s úplnou informací o přípravku. Podrobné informace o tomto přípravku jsou dostupné na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.bms.com/cz.

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

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

**Monoklonální gamapatie klinického významu s osteosklerotickými ložisky –
popis případu a přehled literatury** 209

Monoclonal gammopathy of clinical significance with osteosclerotic lesions – a case report and a literature review
Adam Z., Řehák Z., Keřkovský M., Povýšil C., Ezer E., Buliková A., Pour L., Doubek M., Stavařová Y., Zdražilová Dubská L.,
Szutyany P., Ševčíková S., Král Z.

AKTUALITY V ONKOLOGII | ONCOLOGY HIGHLIGHTS

Novinky v léčbě renálního karcinomu a metastatického uroteliálního karcinomu 220

Poprach A., Büchler T.

AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU | REPORTS FROM THE LITERATURE 226

AKTUALITY Z NÁRODNÍHO ÚSTAVU PRO VÝZKUM RAKOVINY

NÚVR se představuje 230

Šedo A., Slabý O., Hajdúch M.

**MOJE LÉČBA VOLBY
U PACIENTŮ S mCRC* RAS WT:**
ERBITUX®****ERBITUX® – ANTI-EGFR LÉČBA:**

- ✓ podložená daty a rozsáhlou klinickou zkušeností¹⁻⁵
- ✓ s prokázanou dlouhodobou účinností⁶⁻⁷
- ✓ cílená léčba zvyšující naději na přežití⁸

* mCRC = metastatický kolorektální karcinom RAS WT.**

** RAS WT = gen kódující proteinovou RAS kinázu/GTP-ázu divokého typu.

**KLINICKY
OVĚŘENÝ
STAN
DARD
V LÉČBĚ
mCRC*⁹**

Reference: 1. Van Cutsem E, et al. J Clin Oncol 2015;33:692–700. 2. Qin S, et al. J Clin Oncol 2018;36:3031–3039. 3. Stintzing S, et al. ASCO 2018 (Abstract No. 3508 –poster). 4. Venook A, et al. JAMA 2017;317:2392–2401. 5. Venook AP, et al. Oral presentation at ESMO 2016. 6. Yoshino T, et al. Ann Oncol 2018;29:44–70. 7. Holch JW, et al. Eur J Cancer 2017;70:87–98. 8. Heinemann V, et al. Br J Cancer. 2021;124:587–594. 9. Anti-EGFR léčba, např. ERBITUX® je doporučována českými guidelines pro léčbu metastatického kolorektálního karcinomu RAS WT*, Modrá kniha České onkologické společnosti (29. aktualizace, vydáno 1. 3. 2023).

ERBITUX® 5 mg/ml infuzní roztok - Zkrácená informace o přípravku

Léčivá látka: cetuximabum. **Indikace:** K léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím geny RAS divokého typu. Používá se v kombinaci s chemoterapií na základě irinotekanu, v první linii léčby v kombinaci s FOLFOX, a/nebo jako samostatná látka k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu a u pacientů, kteří nesnáší irinotekan. V kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku a/nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě relabujícího a/nebo metastazujícího onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** ERBITUX® je podáván 1x týdně. Úvodní dávka je 400 mg/m², následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy nejméně 1 hodinu před podáním cetuximabu. **Kontraindikace:** U pacientů se známou těžkou hypersenzitivní reakcí na cetuximab. Kombinace s chemoterapií zahrnující oxaliplatinu je u metastazujícího kolorektálního karcinomu kontraindikována u pacientů s mutovanými geny RAS nebo u pacientů, u nichž není mutační stav genů RAS znám. Nutno vzít v úvahu i kontraindikace pro současně užívané chemoterapeutické látky nebo radiační terapii. **Zvláštní upozornění:** Často se mohou objevit těžké reakce spojené s infuzí, včetně anafylaktických reakcí, které mohou ve vzácných případech vést až k úmrtí. Výskyt těžké reakce spojené s infuzí vyžaduje okamžité a trvalé přerušování léčby cetuximabem a může být nutná pohotovostní léčba. Příznaky se mohou objevit v průběhu první infuze a až několik hodin poté. Mezi příznaky patří bronchospasmus, kopřivka, zvýšení nebo snížení krevního tlaku, ztráta vědomí nebo šok. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (≥ 1/10): hypomagnesemie, zvýšení hladin jaterních enzymů, reakce spojené s infuzí. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky jako mukozitida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. Mezi kožní reakce patří akneiformní vyrážka, poruchy nehtů (paronychium). **Interakce:** V kombinaci s infuzemi fluoropyrimidinů se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka - noha. **Těhotenství a kojení:** Podání v průběhu těhotenství pouze v případě, že potenciální přínos léčby pro matku převáží možné riziko pro plod. Je doporučeno, aby ženy 2 měsíce po poslední dávce nekojily. **Léková forma a balení:** Infuzní roztok. Balení obsahuje jednu 20 ml nebo 100 ml lahvičku s obsahem 5 mg/ml cetuximabu. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 – 8 °C). **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/04/281/003, EU/1/04/281/005. **Datum poslední revize textu:** 05/2022. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese: Merck spol. s r.o., Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4, Tel.: +420 272 084 211, Fax: +420 272 084 307.

CZ-ERBMCRC-00239

Merck spol. s r.o. | Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4
tel.: +420 272 084 211 | fax: +420 272 084 307 | www.merck.cz | www.merck.cz

MERCK

Přehled histiocytárních a dendritických neoplazií dle 5. verze WHO klasifikace krevních chorob z roku 2022

Overview of histiocytic and dendritic disorders by the 5th version of WHO Classification of Hematolymphoid Tumours from 2022

Adam Z.¹, Hermanová M.², Horváth T.³, Pour L.¹, Ševčíková S.⁴, Starý K.⁵, Dastyh M.⁵, Řehák Z.⁶, Adamová Z.^{7,8}, Král Z.¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² I. ústav patologie, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

³ Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

⁴ Ústav patologické fyziologie, LF MU Brno

⁵ Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

⁶ Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno

⁷ Chirurgické oddělení, Nemocnice ve Frýdku-Místku

⁸ Chirurgické oddělení, Vsetínská nemocnice

Souhrn

Východiska: Histiocytózy jsou dle WHO klasifikace vzácné choroby charakterizované akumulací makrofágů a dendritických buněk nebo buněk odvozených z monocytů v různých orgánech a tkáních. Histiocytární choroby se vyskytují jak u dětí, tak u dospělých. Jejich klinická manifestace a morfoloické formy jsou obvykle velmi divergentní. Histiocytózy je možné klasifikovat jak dle WHO klasifikace, poslední verze byla zveřejněna v roce 2022, tak dle klasifikace Histiocyte Society s poslední verzí z roku 2016. **Cíl:** V textu přikládáme přehled histiocytóz dle WHO klasifikace z roku 2022.

Klíčová slova

5. verze WHO klasifikace histiocytárních a dendritických chorob – klasifikace histiocytárních chorob dle Histiocyte Society

Summary

Background: Histiocytoses are rare disorders characterized by the accumulation of macrophages, dendritic cells, or monocyte-derived cells in various tissues and organs of children and adults, with a wide range of clinical manifestations, presentations, and histology. The histiocytoses are classified according to the WHO Classification, the last version of which was published in 2022, or according to the Histiocyte Society Classification, with the last version published in 2016. **Purpose:** This text provides an overview of histiocytoses as described in the WHO Classification 2022.

Key words

5th version of WHO Classification of histiocytic and dendritic neoplasms – Histiocyte Society classification of histiocytic disorders

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

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

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

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



prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

Interní hematologická
a onkologická klinika

LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

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

Obdrženo/Submitted: 22. 11. 2023

Přijato/Accepted: 20. 2. 2024

doi: 10.48095/ccko2024164

Úvod

V roce 2022 byla vydána v pořadí 5. verze WHO klasifikace histiocytárních a dendritických chorob [1], která mnohé mění a nově definuje kategorii ALK-pozitivních histiocytóz, tedy kategorii definovanou molekulárně biologickým vyšetřením a nikoliv morfologií. A proto vznikl tento text, jehož cílem je:

- předložit čtenáři přehled změn klasifikace;
- stručně charakterizovat diagnózy;
- informovat o léčbě dle posledních mezinárodních doporučení.

Klasifikace histiocytárních chorob

Histiocytózy neboli nemoci odvozené od histiocytárních a dendritických buněk se vyskytují velmi vzácně, podstatně vzácněji než nemoci odvozené z buněk myeloidní nebo lymfocytární linie či nemoci odvozené od buněk plazmocytárních. Nejčastější nemocí z této skupiny je histiocytóza z Langerhansových buněk (Langerhans cell histiocytosis – LCH). Podobně jako u jiných krevních chorob, i v oblasti histiocytárních nemocí existují vedle sebe dvě odborné skupiny, které tvoří své vlastní klasifikace:

- WHO klasifikace krevních chorob, která obsahuje také kapitolu věnovanou histiocytárním chorobám. Recentní WHO klasifikace histiocytárních chorob je z roku 2022 a navazuje na předchozí z roku 2017 [1,2].
- klasifikace mezinárodní odborné společnosti Histiocyte Society. Poslední verze této klasifikace byla zveřejněna v roce 2016 a do listopadu 2023 nebyla aktualizována [3].

WHO klasifikace se dívá na novotvary z pohledu morfologického a molekulárně biologického. Klasifikace Histiocyte Society popisuje sice také morfologii, ale převažuje pohled klinický, takže jejich pojetí obsahuje i reaktivní histiocytární procesy, které ve WHO klasifikaci nejsou uvedeny. V běžném životě se setkáváme s popisy a s termíny vycházejícími z obou klasifikací, a proto je zde zmíníme.

WHO klasifikace dendritických a histiocytárních chorob

WHO klasifikace dendritických a histiocytárních chorob z roku 2022 doku-

mentuje vznik histiocytárních neoplazií z buněk odvozených ze společného myeloidního progenitoru, z něhož vznikají buňky monocytární, histiocytární a dendritické linie. V 5. verzi WHO klasifikace proběhly oproti předchozí následující změny:

- do histiocytárních chorob byly nově přiřazeny neoplazie odvozené z klonálních plazmocytoidních dendritických buněk;
- neoplazie a sarkomy, které vznikají ze stromální lymfoidní buňky, jako je sarkom z folikulárních dendritických buněk a fibroblastický retikulární tumor, jsou nyní nově řazeny do zcela nové separátní kategorie stroma-derived neoplasms of lymphoid tissues;
- do kapitoly histiocytóz byla nově přiřazena Rosai-Dorfmanova choroba (Rosai-Dorfman disease – RDD);
- nově byla vytvořena kategorie ALK-pozitivní histiocytózy.

Nemoci typu LCH nebo sarkomu z Langerhansových buněk, ECD, juvenilní xantogranulom, RDD a histiocytární sarkom velmi často vykazují mutace genů signální dráhy MAPK, jako je *BRAF*, *ARAF*, *MAP2K1*, *NRAS* a *KRAS*, i když s různou frekvencí. To znamená, že vývojová linie těchto morfologicky odlišných histiocytárních neoplazií je společná s ALK-pozitivními histiocytózami. Průkaz těchto genetických změn má léčebnou implikaci pomocí inhibitorů signálních drah BRAF a MEK.

U RDD, která byla vždy charakterizována S100-pozitivními velkými histiocyty, které vykazovaly známky emperipolýzy, jsou taktéž často přítomny mutace v signální dráze MAPK. To opravňuje zařazení RDD nemoci mezi neoplastické choroby. Průkaz mutací signálních drah BRAF a MEK otevírá prostor pro cílenou léčbu novými léky.

ALK-pozitivní histiocytózy vykazují velmi pestré klinickopatologické spektrum, s jednou společnou změnou – translokací na genu *ALK* (nejčastěji *KIF5B:ALK*). Proto je u nich úspěšná ALK-inhibiční terapie. Jsou diagnostikovány nejčastěji u dětí a postihují játra, slezinu a kostní dřeň. Jejich průběh je protrahovaný, výjimečně se objevují spontánní či léčbou indukované remise.

Také mezi juvenilním xantogranulomem a RDD existují přesahy. Proto by u všech nejasných proliferací mělo být vždy provedeno vyšetření ALK-pozitivní. Pozitivní výsledek může případy začlenit do ALK-pozitivních histiocytóz, a otevřít tak cestu k cílené léčbě [1]. Terminologie 4. verze a poslední, 5. verze WHO klasifikace histiocytárních chorob je uvedena v tab. 1.

Molekulárně biologická funkce uvedených mutací

Signální dráha MAPK (mitogen-aktivovaná protein kináza) spojuje extracelulární a intracelulární procesy, které kontrolují proliferaci, migraci a apoptózu buněk. Jakékoliv abnormality v této signální dráze vedou k progresi nebo vývoji nádorů. Somatické mutace v této dráze hrají roli v diferenciální diagnostice ECD a jiných histiocytóz. Mutace v genech *RAS* a *BRAF* jsou kritické u ECD, protože ovlivňují terapii inhibitory MAPK.

ALK (anaplastic lymphoma kinase) je receptorová tyrozinkináza. Jako její aktivující ligandy byly zatím identifikovány dva proteiny, pleiotrofin a midkin, které ale nejsou specifické pro ALK. Kináza ALK aktivuje několik signálních drah (mTOR, JAK/STAT, MAPK a jiné), které ovlivňují proliferaci, transformaci a antiapoptotické dráhy. Zatím bylo identifikováno 21 genů, které jsou translokačními partnery ALK. Všechny tyto translokace vedou k aktivaci proteinkinázové domény ALK, a tedy k tumorigenitě, u buněk ovlivňují různé procesy, např. proliferaci, přežití, diferenciaci a migraci.

V některých případech se u stejného pacienta mohou nacházet lymfatické neoplazie se stejnou genetickou změnou. Pro tento jev byl vytvořen termín transdiferenciace.

Klasifikace Working Group of the Histiocyte Society z roku 2016

Klasifikace tvořená Histiocyte Society obsahuje více klinických pohledů a zaměřuje se na ty čtenější, ale méně agresivní nemoci a obsahuje definice některých jednotek, které ve WHO klasifikaci nejsou, neboť jsou spíše reaktivní než neoplastické etiologie, např. hemofagocytující lymfocytóza, skupina mukokutánních histiocytárních proliferací.

Tab. 1. Názvy neoplazií z dendritických a histiocytárních buněk dle 4. a 5. verze WHO klasifikace z roku 2017 a 2022.

WHO klasifikace z roku 2022 [1]	WHO klasifikace z roku 2017 [2]
1. Neoplazie z plazmocytárních dendritických buněk (plasmacytoid dendritic cell neoplasms)	
1.1. Proliferace zralých plazmocytoidních dendritických buněk asociovaná s myeloidní neoplazií (mature plasmacytoid dendritic cell proliferation associated with myeloid neoplasm)	
1.2. Neoplazie z blastických plazmocytoidních dendritických buněk (blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm)	
2. Neoplazie z Langerhansových buněk a další dendritické neoplazie	
2.1. Neoplazie z Langerhansových buněk	
2.1.1. Histiocytóza z Langerhansových buněk	Histiocytóza z Langerhansových buněk
2.1.2. Sarkom z Langerhansových buněk	Sarkom z Langerhansových buněk
2.2. Jiné neoplazie z dendritických buněk*	
2.2.1. Indeterminate dendritic cell tumour	Indeterminate cell tumor
2.1.2. Interdigitating dendritic cell sarcoma	Interdigitating dendritic cell sarcoma
3. Histiocytární neoplazie	
Juvenilní xantogranulom	Diseminovaný juvenilní xantogranulom
Erdheimova-Chesterova choroba	Erdheimova-Chesterova choroba
Rosaïova-Dorfmanova choroba	
ALK-pozitivní histiocytózy	
Histiocytární sarkom	Histiocytární sarkom
Neoplazie, které ve 4. verzi klasifikace patřily do kapitoly histiocytární choroby a nyní je pro ně v rámci 5. verze definována nová kategorie odděleně od histiocytárních a dendritických neoplazií*	
	Fibroblast dendritic cell sarcoma
	Fibroblastic reticular cell tumor
	Follicular dendritic cell sarcoma

*zde ponecháváme anglické termíny, neboť české verze nejsou ustálené

Jednotlivá onemocnění tato klasifikace odvozuje od koncových zralých buněk s odpovídajícím imunofenotypem.

První klasifikace histiocytóz zveřejněna v roce 1987 skupinou Working Group of the Histiocyte Society definovala tři zásadní kategorie: 1) LCH; 2) non-Langerhansovy histiocytózy; 3) maligní histiocytózy.

V roce 2016 navrhla Working Group of the Histiocyte Society novou klasifikaci. Tato nová klasifikace dělí histiocytární choroby do celkem pěti velkých skupin:

- skupina LCH;
- skupina kožních a mukokutánních histiocytóz;
- skupina maligních histiocytóz;

- skupina RDD;
- skupina hemofagocytujících lymfohistiocytóz a syndrom aktivace makrofágů [3].

Autoři klasifikace Histiocyte Society do první skupiny k LCH již tehdy přiřadili i ECD, kterou poslední WHO klasifikace krevních chorob řadí jako samostatnou jednotku, zatímco předposlední WHO klasifikace ji řadila pod kapitolu juvenilní xantogranulom. Autoři Histiocyte Society klasifikace uvádějí, že v histologických vzorcích se často podařilo identifikovat současně obě nemoci a že obě nemoci mají některé společné vlastnosti: postihují stopky hypofýzy a způsobují

diabetes insipidus. Při dlouhém trvání obou těchto nemocí se jako pozdní komplikace vyskytuje neurodegenerativní onemocnění mozku. Tyto přesuny jen ilustrují, jak málo o této skupině nemocí víme. Klasifikaci Histiocyte Society uvádí tab. 2. A k této základní tabulce klasifikace Histiocyte Society patří ještě následující formy kožních a mukokutánních histiocytóz. Working Party of Histiocyte Society definuje kožní a mukokutánní formy a vytváří označení kožní formy xantogranulomových chorob (tab. 3).

Ač termíny klasifikace Histiocyte Society jsou starší než 4. a 5. verze WHO, tak je považujeme za stále živé, protože v závěrech patologů se často objevují

Tab. 2. Klasifikace histiocytárních chorob dle Histiocyte Society z roku 2016.**Histiocytózy a neoplazie odvozené od makrofágových a dendritických buněk linií [3]****1. skupina: Histiocytózy z Langerhansových buněk**

LCH postihující jeden systém (orgán)

LCH postihující plíce

LCH postihující více systémů (orgánů) vyjma rizikových, kterými jsou kostní dřev, slezina a játra

LCH postihující více systémů (orgánů) vč. postižení rizikových

1. skupina: Erdheimova-Chesterova choroba a její formy

ECD klasická forma

ECD bez postižení kostí

ECD asociovaná s jiným myeloproliferativním / myelodysplastickým syndromem

extrakutánní nebo diseminovaná forma juvenilního xantogranulomu s mutací aktivující dráhu MAPK nebo s translokací ALK

smíšená forma ECD a LCH

2. skupina: Non-LCH histiocytózy kůže a sliznic

skupina xantogranulomu

non-xantogranulomové morfy

kožní non-LCH histiocytózy s výraznou systémovou komponentou, viz tab. 3

3. skupina: Maligní histiocytózy*

Primární

- indetermined dendritic cell tumor
- indeterminate cell sarcoma
- Langerhans cell sarcoma
- histiocytic sarcoma
- malignant histiocytosis

Sekundární maligní histiocytózy provázející maligní lymfoidní či myeloidní neoplazie

4. skupina: Rosaiova-Dorfmanova choroba

• bez nebo s IgG4-related onemocněním a její formy

5. skupina: Hemofagocytující lymfohistiocytóza a syndrom aktivace makrofágů

*zde ponecháváme anglické termíny, neboť české verze nejsou ustálené

ECD – Erdheimova-Chesterova choroba, LCH – histiocytóza z Langerhansových buněk

stížení platí stále původní členění, uvedené v tab. 4.

Jednotlivé klinické projevy**Kostní projevy LCH**

LCH v dospělosti postihuje dominantně skelet, vytváří osteolytická ložiska podobná osteolýze při mnohočetném myelomu. Nejčastěji je uváděno postižení kalvy, následuje osteolytické postižení žeber. S menší frekvencí bývají postiženy další části skeletu. U některých pacientů jsou kostní ložiska různého stáří, hojící se místa mají sklerotický lem. Ne všechna musí bolet. Zduření tkání přiléhajících ke kosti signalizuje, že choroba prorůstá do okolí a mnohdy zduření nad kostí upozorní na ložisko. Klasickou metodou průkazu ložisek je rentgenový snímek. Kostní ložiska mohou a nemusí mít dostatečně zvýšenou osteoneogenezu, takže podobně jako mnohočetný myelom nemusí být detekovatelná scintigrafií skeletu pomocí technecium-pyrofosfátu, zato ¹⁸FDG-PET/CT je vykreslí vždy.

Izolované kostní ložisko lze léčit lokální metodou, kyretáží do zdravé tkáně nebo radioterapií, příp. instilací depotních glukokortikoidů do ložiska, v případě vícečetných ložisek se doporučuje po určitou dobu podávat bisfosfonáty.

Za zvláště riziková kostní ložiska jsou považovány kostní defekty v oblasti orbitální se supraorbitálními infiltráty a obecně postižení obličejových kostí. Uvedené postižení je spojené s vyšší pravděpodobností pozdějšího postižení CNS.

Kožní projevy LCH

Kožní manifestace jsou u LCH velmi časté a mohou být vůbec prvními zachytitelnými projevy nemoci. Infiltrace kůže buňkami LCH často postihuje intertriginózní oblasti (perianální oblast, vulva, třísla, pupek). Typickou morfovou je hnědorůžová papula velikosti 1–5 mm s tendencí ke splývání. Zvláště v oblasti kůže křtice se objevuje i tvorba šupinek (šupení). Popisovány jsou i vezikuly a pustuly. Papulózní projevy jsou často hodnoceny jako nespecifické či ekzémové. Šupící plošky jsou zaměňovány se seboroickou dermatitidou, zvláště u kojenců a malých dětí při postižení vlasaté

právě tyto termíny, pokud jde o kožní formy histiocytóz, jak ilustruje recentní případ kožní histiocytózy (obr. 1). V dalším textu uvedeme charakteristiku jednotlivých jednotek v pořadí dle poslední verze WHO klasifikace.

Histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH)

LCH lze stanovit pouze histologickým vyšetřením a rozbor morfologických znaků necháme patologům. Zde naopak zmíníme klinické projevy. Pro rozsah po-

Tab. 3. Non-LCH histiocytózy kůže a sliznic dle klasifikace Histiocyte Society.

Skupina xantogranulomových onemocnění	juvenilní xantogranulom
	xantogranulom dospělých
	solitární retikulohistiocytom
	benigní cefalická histiocytóza
	generalizovaná erupivní histiocytóza
	progresivní nodulární histiocytóza
Nexantogranulomová skupina	kožní Rosaiova-Dorfmanova choroba
	nekrobiotický xantogranulom
	kožní histiocytóza nespecifikovaná
Kožní non-Langerhansovy histiocytózy se systémovým postižením	xantogranulom
	multicentrická retikulohistiocytóza

Tab. 4. Klasifikace histiocytózy z Langerhansových buněk u dospělých.

Postižení jednoho systému	
Lokalizované postižení jednoho systému	monoostotické kostní ložisko
	izolované kožní postižení
	izolované postižení lymfatické uzliny
Mnohočetné postižení jednoho orgánu či systému	polyostotické postižení
	mnohočetné postižení lymfatických uzlin
	plicní forma
Postižení s vysokým rizikem následného postižení CNS	postižení obličejových kostí, sinusů, maxily, temporální, mastoideální, sfenoidální, etmoideální, zygomatické kosti a orbitální krajiny s propagací tumoru do nitra lebky
Multisystémová choroba	
Nízké riziko	diseminované postižení více orgánů, ale nejsou postiženy rizikové orgány
Vysoké riziko	diseminované postižení více orgánů s postižením alespoň jednoho rizikového orgánu (hematopoetický systém, plíce, játra, slezina)

části hlavy. To, že jde o kožní projev LCH, nelze rozpoznat při makroskopickém pohledu, ale pro rozpoznání je vždy potřeba provést excizi a histologické hodnocení vzorku. Kožní projevy se mohou sdružovat s kostním či viscerálním postižením, může však jít také o izolovanou morfu, která často spontánně regreduje.

Plicní projevy LCH

Klinické projevy a příznaky LCH se s výjimkou plicních komplikací vyvíjejí pozvolně, pouze pneumotorax je akutním problémem, a proto mu zde věnujeme více pozornosti.

Respirační cesty jsou postiženy častěji u dospělých než u dětí, 60–100 % pacientů s plicní formou jsou kuřáci. In-



Obr. 1. Kožní histiocytóza – multicentrická retikulohistiocytóza. Morfy vykazovala zvýšenou akumulaci FDG a jejich lokalizace byla dle FDG-PET/CT limitována na kůži. Po čtyřech cyklech léčba kladribinem zůstala na kůži po morfách jen pigmentace. FDG – fluorodeoxyglukóza

cidence plicního postižení mezi všemi pacienty s LCH se udává kolem 20 %. Pacienti přicházejí s dušností a bolestí na hrudníku, neproduktivním kašlem, někdy udávají teploty a úbytek hmotnosti.

Infiltrace plic vyvolává restriktivní změny, které předcházejí rentgenologickým změnám. Radiografický nálezn je tvořen cystami a intersticiálními nodulár-

ními opacitami, uloženými obvykle blíže hilům. Optimálním prostředkem pro diagnostiku plicní formy histiocytózy je high-resolution CT (HRCT), s jehož pomocí je možno rozpoznat tenkostěnné cysty, mikronoduly, opacity a zesílení intersticiálních prostorů. Cysty jsou častěji v horních lalocích, méně jich je ve středních lalocích a vynechávají kostodиаfragmatický úhel. Zesílení intersticia je při HRCT vyšetření zřetelné hlavně bazálně. Prasknutí cyst a jejich komunikace s pleurální dutinou způsobují spontánní pneumotorax. Cysty představují i problém pro cestování letadlem, protože při sníženém tlaku mohou cysty prasknout a způsobit pneumotorax.

Pneumotorax – komplikace plicní formy LCH

Lékař musí přílehavým způsobem poučit pacienta o klinických projevech nastoupivšího spontánního pneumotoraxu (SPNO) – bolest, neproduktivní kašel a dyspnoe – často v souvislosti s výkyvy atmosférického tlaku, zejména s jeho poklesy, které přicházejí s přirozenými změnami počasí anebo arteficiálně v kabině letadla. Pokles atmosférického tlaku znamená jak zhoršení počasí, tak větší pravděpodobnost vzniku SPNO [4].

V rozpoznání SPNO v mimonemocniční péči hraje prim klinická symptomatologie: je-li SPNO značného rozsahu, pozorujeme již aspekty zřejmé omezení dýchacích pohybů příslušného hemitoraxu. Diagnózu pak potvrdíme perkusí a auskultací. Od ní je pak již jenom krok k urgentnímu řešení. Je-li SPNO malého rozsahu, jeho subjektivní i fyzikální známky jsou minimální. Zásadně je však potřeba myslet na jeho potenciální rozvoj v čase.

Ideálem je vybavení nemocného nejenom základní informací a kartičkou s laickou informací o klinických projevech nástupu SPNO, ale také o jeho jednoduchém řešení za pomoci portabilního jednorázového vybavení pacienta, které nosí s sebou, jakým je např. Cook Emergency Pneumothorax Set, jehož součástí je Heimlichova chlopeč [5].

První ataka SPNO má být léčena videoasistovaně torakoskopicky ve spojení s resekci bulózně změněných částí plic a pleurální abrazí. Tím se řeší neje-

nom příčina jejího vzniku, ale získává se i biologický materiál pro vyšetření histologických a molekulárně biologických charakteristik LCH, k rozvaze o dalším postupu léčby nebo dispenzarizace. S ohledem na potenciální diverzifikaci změn je optimální odebrat vzorky z několika různých míst plicního parenchymu. Recidivy jsou nepříjemné. Zejména v případě oboustranného SPNO mohou nastat vysoce dramatické okolnosti, které nemusí vždycky vyústit v happy end. U recidiv je žádoucí preferovat maximalistické řešení otevřeným přístupem s pečlivou sanací všech zřejmě bulózně změněných částí plic, vč. těch z patologie suspektních ve spojení s parietální i viscerální pleurektomií. V případě ne realizovatelnosti viscerální pleurektomie je indikována plošná abrazie. V případě relativně symetrických změn volíme k řešení rozhodně nejprve pravou stranu a v konstelaci nesymetrických změn samozřejmě stranu více postiženou.

Ve speciálních případech má ve zkušených rukách sehraného týmu své místo nechirurgická léčba rekurencí: intrapleurální aplikací 150 ml autologní krve [6]. Na původní metodu podání 500 mg až 1 g tetracyklinu v 250 ml fyziologického roztoku (FR) [7] navázalo intrapleurální podání 100 mg tetracyklinového analogu tigecyklinu [8]. Další možnost představuje intrapleurální aplikace 2–5 g azbestu prostého purifikovaného talku [15] ve formě talkové kaše (talc slurry) per drainagem v 50 ml FR [9,10]. Aplikace tetracyklinu i talku má být posílena submaximální dávkou lidokainu k umenšení pleurální bolesti. V současnosti jsou tyto a podobné postupy vysoce individuálními delikátními otázkami precizní personalizované medicíny [11].

Plicní formu lze diagnostikovat nejen histologicky po odběru vzorku torakoskopicky, ale také metodou bronchoalveolární laváže s flowcytometrickou detekcí patologických buněk exprimujících znaky CD1a, ale i protein S-100 [12,13].

Postižení endokrinního systému a CNS u LCH

LCH, podobně jako jiné histiocytózy, má afinitu k hypotalamu a hypofýze, které často postihuje. Nejznámější endokrino-

logický projev LCH je diabetes insipidus. Zvláště v dětském věku však deficit nepostihuje pouze sekreci adiuretinu, ale občas dochází v důsledku nemoci k deficitu i dalších hormonů, vč. poškození tvorby somatotropinu. Defekt tvorby somatotropinu vzniklý v dětství má za následek nejen malý vzrůst, ale nedostatek somatotropinu může být i příčinou neúspěchu *in vitro* fertilizace, protože přiměřená tvorba somatotropinu či jeho substituce jsou podmínkou úspěšného dokončení gravidity.

Lymfadenopatie

Histiocytóza obvykle nezpůsobuje výraznou lymfadenopatii. Pokud ano, jde spíše o ložiskové než generalizované postižení. U našich pacientů jsme se setkali jak s případem lokalizované lymfadenopatie, kterou vyléčil operační výkon, tak s případem generalizované lymfadenopatie, která měla stejný obraz při ¹⁸FDG-PET/CT zobrazení jako generalizovaný ne Hodgkinský lymfom.

Uši a zevní sluchovod

Poruchy sluchu mohou nastat jak postižením zevního sluchového kanálu, tak poruchou středního či vnitřního ucha propagační choroby z processus mastoideus. Infiltrace je nebolestivá a postupně vede k hluchotě. Časté jsou sekundární infekce, které jsou příčinou záměny za chronickou otitidu. Proto by u každé dlouhodobé afekce připomínající zánět zevního zvukovodu mělo být histologicky ověřeno, zda se nejedná o první projev LCH. Nemoc totiž dále progreduje do vnitřního ucha a bohužel je často diagnostikována až při operaci pro proces, který destruuje celé vnitřní ucho.

Oči

Intraokulární postižení je vzácné, zatímco infiltrace orbitálního prostoru je relativně častá. Dětská lékařská se s ní setkávají u 20–30 % nemocných s LCH. Projevuje se ptózou víčka, edémem papily a poruchou funkce VII. nervu. Může být poškozen i optický nerv, což si někdy kromě systémové léčby vynutí i akutní léčbu nitroložiskovou aplikací kortikosteroidů a radioterapii. Sami jsme se setkali pouze s případy postižení zevní stěny orbity, které vyřešil operační výkon.

Játra a slezina

Játra i slezina mohou být touto chorobou také postiženy, což se projeví jejich zvětšením. Infiltrace jater může vyvolat příznaky jaterního selhání (pokles koncentrace albuminu, snížení aktivity koagulačních faktorů, žloutenka bez výrazného zvýšení jaterních enzymů). U chronických forem může vzniknout periportální fibrotizace s příznaky shodnými se sklerotizující cholangitidou a obstrukční biliární žloutenkou, kterou je nutno na základě biopsie odlišit od primární sklerotizující cholangitidy a adekvátně léčit.

Ústní dutina

Počínající infiltrace se v dutině ústní projevuje zduřením dásní a sliznice patra. Může dojít i k postižení kostí a uvolňování zubů či k hypertrofií dásní. Progrese infiltrátů pak vytváří ulcerace v ústech. Někdy je projev LCH v ústech bez histologie nerozeznatelný od paradentózy, projevuje se zánětem dásní a někdy proces přechází i na kostní strukturu čelisti. Diagnostické je až histologické vyšetření.

Trávicí trakt

Sliznice střevního traktu je postižena jen zřídka. Prvními příznaky je celkové neprospívání a hubnutí. Klasické projevy malabsorpce se objevují až při rozsáhlejších postižení trávicího traktu. Anální kanál a perianální oblast jsou infiltrovány často, a tvoří tak součást kožního postižení. Infiltrace kůže perianálně je makroskopicky nerozeznatelná od ekzému, pouze histologické vyšetření kůže může identifikovat LCH. Někdy má nemoc v této oblasti podobu verukovitých výrůstků podobných kondylomatům [14–18].

Léčba

V dospělém věku je tato nemoc vzácnější, a tak i léčebných doporučení garantovaných odbornými společnostmi je méně. Před 10 lety, v roce 2013, vzniklo první Evropské doporučení, které však dlouho nemělo reedici [14].

Před několika lety vznikla publikace Mayo Clinic Histiocytosis Working Group, která taktéž shrnuje léčebné postupy [15]. Až v roce 2022 bylo konečně zveřejněno doporučení vytvořené mezinárodní skupinou expertů. Léčba se liší

dle míry postižení organismu. Toto doporučení analyzuje veškeré dosavadní zkušenosti a v roce 2023–2024 představuje nejpropracovanější instrukce pro léčbu, kterými bychom se měli řídit [16].

Radioterapie

Nejčastěji se její použití popisuje u unifokálního či multifokálního kostního postižení. Počty léčebných odpovědí se pohybují kolem 79–100 %. Není zcela jednota v doporučené dávce a je poměrně značný rozptyl publikovaných dávek 1,4–45 Gy. Ale obecně je považováno za optimální dávku 10–20 Gy pro dospělé při klasickém frakcionování à 10 Gy pro děti.

Léčba izolovaného postižení kůže

Kožní excize lze limitovat na solitární nevelká ložiska, ale neměla by se provádět v žádném případě mutilující operace. V případě multisystémového postižení reagují kožní morfy obvykle na systémovou léčbu. V případě „single system“ postižení omezeného na kůži lze použít fototerapie, psoralen a ultrafialové záření (PUVA) nebo ozáření úzkým pásmem ultrafialového světla (UVB). Při postižení kůže lze však s úspěchem použít i ozáření nízké energetickými elektrony (electron beam irradiation).

Léčba izolované plicní formy LCH

Prognózu izolované formy LCH není možné v době stanovení diagnózy dostupnými metodami stanovit. Asi u 40–50 % pacientů dojde k částečnému či úplnému vymizení abnormalit na vyšetření HRCT bez terapeutického zásahu. Spontánní vymizení plicní formy se však popisuje pouze v souvislosti s ukončením kouření, vyléčením závislosti na cigaretovém kouři. Pacienty je potřeba komplexně sledovat, vč. funkčních plicních vyšetření, a myslet na možnost rozvoje plicní hypertenze.

Pokud vyloučení cigaretového kouře ze života pacienta s plicní formou nevede k regresi v průběhu několika měsíců, pokud je nemoc stále aktivní a jsou zřetelné nové plicní noduly na HRCT plic, je nutno zvážit medikamentózní léčbu.

Za léčbu 1. linie u primární plicní formy LCH se stále považují glukokortikosteroidy. Účinnost glukokortikosteroidů je

sice popisována, ale nebyla prokázána klinickými studii. Za standardní se považuje podávání prednisonu v dávce 1 mg/kg/den po dobu 1 měsíce s následující redukcí dávky v průběhu několika dalších měsíců.

Intolerance prednisonu nebo nedostatečná léčebná odpověď na léčbu prednisonem je indikací k léčbě 2-chlorodeoxyadenozinem neboli kladribinem (preparát Litak). Lék se podává v dávce 5 mg/m² ve formě podkožní injekce 5 dní po sobě v 4–5týdenních intervalech. Obvykle se podávají čtyři, maximálně šest cyklů.

Léčba multisystémového postižení

Lékem volby pro multisystémové postižení se stal kladribin. A i když se píše, že kladribin se aplikuje pacientům starším 18 let, tak v mnoha z citovaných publikací byl použit pro léčbu dětských pacientů s LCH. Obvykle se podává v monoterapii v počtu 4–6 cyklů. Střední dávky cytozin-arabinozidu jsou další účinnou léčbou, ale jejich použití se popisuje častěji u dětských než u dospělých pacientů.

Intenzivní polychemoterapeutické režimy používané pro lymfomy, obsahující etoposid, např. CHOEP či MACOB B, jsou sice efektivní, ale měly by se používat jen ve vzácných případech agresivních forem LCH.

V roce 2010 byla prokázána mutace BRAF-V600E u pacientů s LCH a bylo prokázáno, že proliferace těchto buněk je závislá na aktivační dráze MAPK. U 25–65 % případů LCH je nalézána patogenní varianta BRAF-V600E. Protein BRAF hraje důležitou roli v MAPK signální dráze.

Proto americká agentura Food and Drug Administration (FDA) schválila dva inhibitory BRAF-V600E kinázy, vemurafenib a dabrafenib pro léčbu ECD, jejíž buňky obsahují uvedenou mutaci, a používá se i pro léčbu LCH, pokud mají tuto mutaci [14–18].

Pro průkaz mutace BRAF-V600E lze využít pro diagnostické i prediktivní účely standardní formoloparafinový materiál biopsie. Pro účely prediktivní onkologie při indikaci biologické léčby pak musí být mutační status *BRAF* vyšetřen v referenční laboratoři na žádost onkologa.

Sledování po léčbě

LCH může přejít do chronického stadia, ale může také recidivovat i po dosažení remise nemoci. Proto je třeba pacienty po ukončené léčbě sledovat. A protože LCH je také spojena s vyšším rizikem dalších malignit ve srovnání s průměrnou populací, je cílem kontrol jak včasné podchycení recidivy této nemoci, tak i časná diagnostika jiných maligních onemocnění [16].

Histiocytóza z indeterminovaných buněk

Histiocytóza z indeterminovaných buněk (indeterminate cell tumor) je choroba morfoloicky podobná LCH, odlišit ji lze na základě imunofenotypu. Je podstatně vzácnější než LCH a postihuje dominantně kůži ve formě makul a papul. Nemoc je odvozená od indeterminovaných buněk, které jsou považovány za prekursorů Langerhansových buněk. Nejčastěji je postižena kůže morfami typu papulí, nodulů a plaků. Méně často nemoc postihuje lymfatické uzliny či slezinu. Pro léčbu lze použít kladribin, podobně jako pro léčbu LCH [19–25].

Juvenilní xantogranulom

Juvenilní xantogranulom je nejčastější non-Langerhansovou histiocytózou, která je dominantně diagnostikována v dětském věku.

Benigní forma je charakterizována solitárními či vícečetnými kožními ložisky, které se objevují obvykle v prvních letech života. Kožní morfy mají barvu od červené po žlutou a většinou tvoří noduly či papuly, které se objevují na obličeji, krku, trupu. Diagnostická pro tuto chorobu je imunohistochemie. Kožní morfy u dětí obvykle spontánně regresují, pokud však juvenilní xantogranulom má mimokožní ložiska (viscerální či v CNS), pak se pro tuto chorobu používá termínu systémový juvenilní xantogranulom. Ten může postihovat v rámci mimokožní lokalizace centrální nervový systém a také játra a slezinu.

Pro léčbu systémového juvenilního xantogranulomu nebyla zatím publikována oficiální mezinárodní doporučení, v jednotlivých případech byl přínosem kladribin anebo klofarabin [26–33].

Erdheimova-Chesterova choroba (ECD)

Projevy a diagnostika

Erdheimova-Chesterova choroba (Erdheim-Chester disease – ECD) je histiocytární onemocnění, které patřilo ve 4. verzi WHO klasifikace do skupiny juvenilního xantogranulomu, zatímco v 5. verzi tvoří samostatnou jednotkou. Choroba se projevuje symetrickou osteosklerózou postihující diafýzu i metafýzu dlouhých kostí, šetřící epifýzy. Radiologický nálezný pro tuto nemoc patognomický. Nicméně 5–8 % pacientů může mít také postiženy ploché kosti. ECD představuje vlastně systémovou formu xantogranulomatózního onemocnění. Často je chronicky zvýšená hodnota C-reaktivního proteinu (CRP) při normálním prokalcitoninu.

Patologické infiltráty tvoří pěníte histiocyty, histiocyty s eozinofilní cytoplazmou a příměs malých reaktivních lymfocytů, plazmocytů a neutrofilů. Jsou i případy, kdy dominuje neurčitá fibróza. Nález připomíná zánět nebo reparativní změny. Diagnosticky cenné jsou vícejaderné buňky Toutonova typu s věnečkem jader kolem eozinofilního středu a lemem pěníte cytoplazmy na periferii. Histiocyty vykazují pozitivitu CD68, CD163 a faktoru XIIIa a jsou negativní při barvení na S100, CD1a a na langerin. Nemoc je považována za blízkou formu juvenilního xantogranulomu, histologicky mohou být obě jednotky neodlišitelné.

Mimokostní postižení je u této nemoci popisováno v 50 % případů. Byly popsány následující komplikace:

- postižení hypotalamu s následným diabetem insipidem a hypopituitarizmem;
- retroperitoneální infiltrace s postižením ledvin s perirenální fibrózou;
- ložiska na očních víčkách vzhledu xantalezmat a xantomů, exoftalmus;
- postižení plic, plicní fibróza;
- zesílení cévních stěn velkých cév (periaortitida);
- infiltrace CNS způsobující ataxii či parézy;
- infiltrace viscerálních orgánů, kostí;
- infiltráty na kůži, v orbitě a v paranasálních dutinách.

Klinicky se nemoc projevuje bolestmi končetin a může způsobit klasické zánětlivé projevy zvané v tomto případě B-

-symptomy, úbytek hmotnosti, subfebrilie či febrilie, noční pocení, patologickou únavu. Laboratorně tomu odpovídají vysoké hodnoty CRP obvykle s normální hodnotou prokalcitoninu.

Průběh nemoci je velmi individuální a odpovídá stupni poškození organismu, nezdědka byl popsán fatální konec (34–44). Četnost projevů ilustruje graf 1.

Léčba ECD

Pohled na léčbu se neustále vyvíjí, v tomto textu se přidržíme posledního mezinárodního doporučení.

- Pro pacienta s multisystémovým onemocněním s prokázanou mutací *BRAF-V600* a život ohrožujícím průběhem, zejména s postižením kardiovaskulárním či neurologickým, se dnes pro léčbu 1. linie doporučují inhibitory *BRAF*, vemurafenib nebo dabrafenib. Výběr inhibitoru *BRAF* by se měl řídit dle nežádoucích účinků preparátů a dle zkušeností ošetřujícího lékaře s preparátem.
- U případů s mutací *BRAF-V600* bez závažného orgánového poškození je na zvážení, zda použít inhibitor *BRAF*, nebo imunosupresivní či cytostatickou léčbu dle závažnosti ECD a dle závažnosti nežádoucích účinků zvolené léčby.
- Pro pacienta bez prokázání mutace *BRAF* se dnes doporučuje využít metod molekulární biologie (sekvenování nové generace) a ke zjištění jiných alterací signální dráhy MAPK-ERK, které by byly ovlivnitelné inhibitory MEK.
- Empirická léčba inhibitory MEK nemutovaných *BRAF-V600* případů s nevyšetřenou signální dráhou MAPK se považuje za přijatelnou v akutních případech se závažným kardiálním či neurologickým postižením.
- Pro pacienty s postižením CNS se doporučuje použít vyšších dávek (inhibitorů *BRAF* nebo MEK) nebo duální terapie, pokud by byla tolerována pacientem, ale i plátcem zdravotní péče.
- Pro pacienty, kteří nespĺňují podmínky pro podání cílené léčby, se doporučuje stále interferon alfa (*IFN-α*) nebo lépe PEG-*IFN-α*, který je lépe tolerován. Retrospektivní studie 165 pacientů s ECD z francouzského registru potvrdila benefit léčby pomocí *IFN-α*.

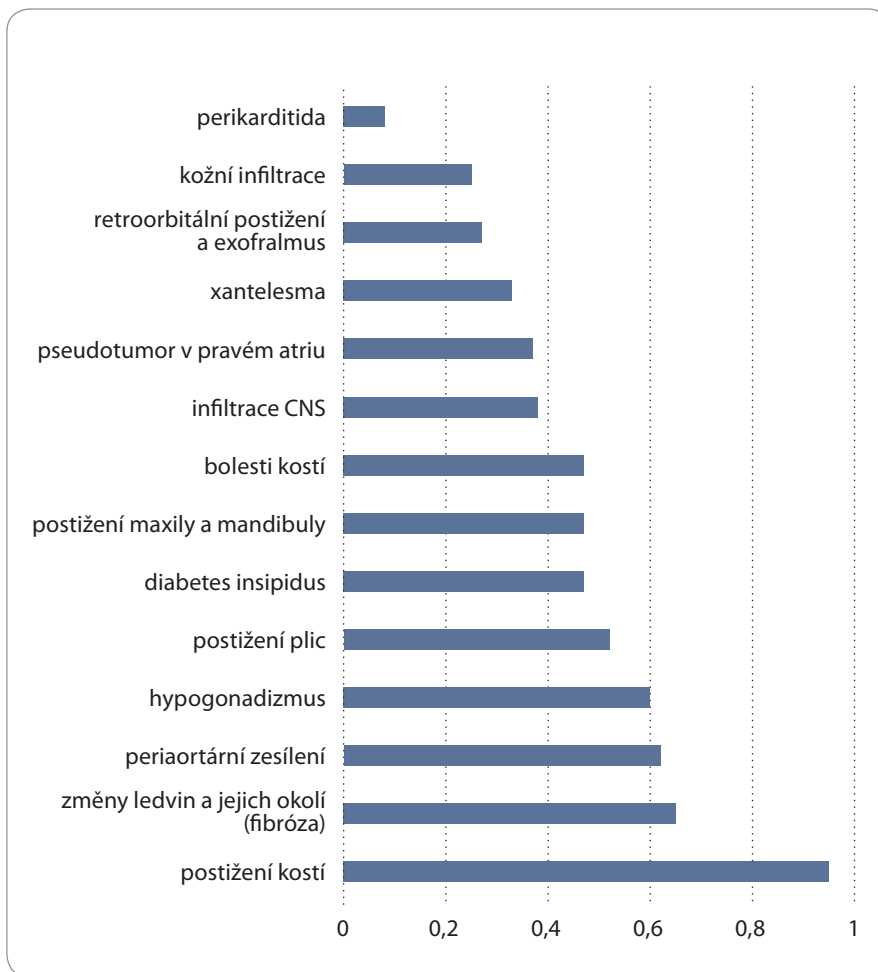
- V případech smíšené histologie (ECD/ LCH overlap) je léčba IFN- α nedostatečně účinná a je vhodnější cílená léčba. Problémem cílené léčby je však relaps nemoci po ukončení léčby, takže je nutné dlouhodobé podávání těchto léků.
- U pacientů, jejichž stav umožňuje podání systémové chemoterapie, nebo u pacientů netolerujících cílenou léčbu se doporučuje léčba kladribinem. Výhodou této léčby je časově omezený interval jejího podávání a naděje na dlouhodobější remisi.
- Pro pacienty s menším rozsahem choroby, která postihuje kosti a retroperitoneum, se doporučují biologické léky blokující interleukin-1, poněkud více anakinra (34–44).

Sledování po léčbě

Metodou volby je ^{18}F FDG-PET/CT, doporučuje se ve 3. a 6. měsíci po zahájení léčby. Dle nejvíce postiženého orgánu (srdce, mozek, orbity) se pak doporučuje cílené vyšetřování (CT nebo MR). Vzhledem k tomu, že fibróza je součástí patologického procesu, tak ani při maximálním potlačení aktivity nemoci nevymizí fibrotické změny postižených orgánů. CRP je zvýšen v 80 % případů a jeho pokles signalizuje léčebnou odpověď. Endokrinopatie jsou ale obvykle neměnné. Naopak pokud na počátku nebyl přítomný diabetes insipidus, může se v průběhu sledování objevit. V průběhu sledování se mohou projevit také myeloidní neoplazie, a proto je třeba kontinuálně sledovat krevní obraz [34].

Rosaiova-Dorfmanova nemoc (RDD)

RDD neboli sinusová histiocytóza s masivní lymfadenopatií typicky postihuje krční uzliny a často tvoří masivní lymfadenopatii. Nicméně může mít i mimouzlinové projevy, které se popisují u 43 % nemocných. Nejčastěji je postižena kůže, paranazální dutiny, kosti a retroorbitální prostor. Nemoc je popisována i intrakraniálně, postihuje tvrdou plenu mozkomíšní, postihuje tvrdou plenu mozkomíšní. Na zobrazovacím vyšetření nemoc může vypadat jako meningeom. Vyšetření mozkomíšního moku může pomoci v odlišení. Zcela výjimečně může nemoc způsobit pachymeningitidu. Uvádí se,



Graf 1. Frekvence jednotlivých projevů Erdheimovy-Chesterovy choroby. Upraveno dle [34].

že v případě RDD obsahují ložiska vyšší počet IgG4⁺ plazmocytů, a proto je odlišení od tzv. IgG4-related disease (onemocnění asociované s IgG4) velmi obtížné, ne-li nemožné. Laboratorní abnormality jsou nespecifické, zvýšená sedimentace erytrocytů, leukocytóza, zvýšený feritin, polyklonální hypergammaglobulinemie a někdy i autoimunitní hemolytická anemie [45–56]. Histiocyte Society [3] uvádí několik forem RDD (tab. 5).

Emperipoléza (průnik jiné krvinky do histiocytu, aniž by došlo k její destrukci) je základním z morfologických znaků této nemoci. Jedná se tedy o jiný jev, než je fagocytóza, při níž dochází k destrukci pohlcené buňky. Histologie ložisek RDD se vyznačuje postižením uzlin, v nichž jsou dilatované dřevňové sinusy přeplněné velkými bledými makrofágy. Ty pohlčují nejen lymfocyty, ale i plaz-

mocyty, neutrofilly, erytrocyty, které zůstávají v cytoplasmě histiocytární buňky neporušené. Velké buňky exprimují znak S100 a histiocytární markery (CD68, CD163).

Léčba RDD

V nezávažných případech je vhodnou alternativou sledování, protože 20–50 % pacientů s nodálními či kožními manifestacemi má spontánní remisi. V případě izolované kožní formy nemoci je operační odstranění ložiska neúčinnější léčbou. Chirurgická intervence může přinést profit při závažné multifokální formě nemoci.

Glukokortikoidy obvykle zmenší jak velikost ložiska, tak i symptomy. V případech orbitálního poškození měl v některých případech léčebný účinek prednison v dávce 40–70 mg denně. Při srovnání se sarkoidózou se zde používá vyšší dávky

Tab. 5. Formy Rosaiovy-Dorfmanovy choroby dle klasifikace Histocyte Society [3].

Familiární RDD	celkem 3 familiární formy
Nodální (klasická) RDD	bez IgG4-related nemoci s IgG4-related nemocí
Extranodální RDD	kostní forma RDD CNS forma RDD bez IgG4-related nemoci CNS forma s IgG4-related nemocí postižení jednoho orgánu vyjma lymfatických uzlin, kůže a CNS, s IgG4-related nemocí nebo bez ní
RDD asociovaná s neoplazíí	asociace s leukemií, nebo lymfomy či LCH nebo ECD
RDD asociovaná s poruchou imunity	RDD asociovaná se systémovým lupusem RDD asociovaná s idiopatickou juvenilní artritidou RDD asociovaná s autoimunitní anemií RDD asociovaná s infekcí HIV

ECD – Erdheimova-Chesterova choroba, LCH – histiocytóza z Langerhansových buněk, RDD – Rosaiova-Dorfmanova choroba

prednisonu (> 0,5 mg/kg/den) anebo dexametazonu (8–20 mg/den) [45–47].

V jedné práci je uvedeno, že sirolimus a prednison vedl k léčebné odpovědi u 80 % pacientů s ECD, ale zatím nejsou další publikace potvrzující tak excelentní efekt sirolimu u této nemoci na větším souboru [48], k dispozici jsou jen popisy případů s použitím sirolimu [49].

Léčba pomocí klasické chemoterapie má smíšené výsledky, testovány byly velmi pestré režimy se střídavými úspěchy a neúspěchy.

Nukleosidová analoga kladribin a klofarabin mají vyšší potenciál léčebné odpovědi. Kladribin se podává v dávce 5 mg/m²/den 5 dní po sobě v 28denních intervalech, a to 4–6 cyklů. Tato léčba přináší remise i u pacientů, jejichž nemoc je refrakterní na glukokortikoidy.

Klofarabin se podává v dávce 25 mg/m²/den také 5 dní po sobě v podobném počtu cyklů. Tyto dva léky se doporučují v závažnějších případech, kdy potenciální přínos převáží nežádoucí účinky těchto léků.

Thalidomid a lenalidomid mají taktéž prokázán dobrý efekt, přičemž druhý z nich je lépe tolerován. U pacientů s RDD byl prokázán také přínos rituxi-

mabu, zvláště pokud se RDD skloubila s nějakou autoimunitou. Ale opět, ne všichni pacienti na tuto léčbu reagují.

Na rozdíl od ECD a LCH u této nemoci mutace *BRAF-V600E* nejsou pozorovány, a tak není relevantní použití inhibitorů BRAF. Inhibitory MEK se v této indikaci teprve testují. Radioterapie je u této nemoci středně účinná, obvykle se používají dávky 30–50 Gy [50–53].

ALK-pozitivní histiocytózy

ALK-pozitivní histiocytózy jsou vzácným podtypem histiocytárních neoplazií, poprvé popsány v roce 2008 u tří dětí s multisystémovým onemocněním postihujícím játra a hemopoetický systém. Tato jednotka byla následně předmětem sérií dalších popisů případů, což ukázalo, že spektrum ALK-pozitivních histiocytóz je relativně pestré.

Největší skupina pacientů s ALK-pozitivní histiocytózou byla popsána nedávno, zahrnovala data 39 pacientů, z nichž 37 mělo prokázáno reorganizování ALK. ALK-pozitivní histiocytózy se u dětí manifestovaly:

- kombinovaným postižením jater a hemopoetického systému (skupina 1A: 6/39);

- multisystémovým postižením (skupina 1B: 10/39);
- postižení jednoho systému bylo diagnostikováno u 23 z 39 (skupina 2);
- postižení nervového systému v tomto souboru mělo 19 (49 %) pacientů (7 ze skupiny 1B a 12 ze skupiny 2).

Histologie odpovídala v třetině případů klasickému obrazu xantogranulomu, zatímco u ostatních pacientů měla ložiska charakter denzních monomorfních infiltrátů bez přítomnosti histiocytů obsahujících lipidy. Ložiska ALK-pozitivní histiocytózy měla někdy vřetenovitou či epiteloidní morfoloii.

Histiocyty u ALK-pozitivních histiocytóz mohou nabývat různých tvarů, vč. velkých oválných buněk, pěníných buněk, vřetenovitých buněk, a někdy jsou mnohjaderné, vč. Teutonových gigantických buněk. Neoplastické histiocyty vykazují pozitivitu makrofágových markerů a často vykazují znaky aktivace signální dráhy MAPK. I v případech ALK-pozitivních histiocytóz může být pozorována emperipoléza.

Morfologická diagnostika ne vždy dochází k jednoznačnému závěru, a zásadní je tedy molekulárně biologický průkaz translokace ALK. Fúzní gen *KIF5B-ALK* byl detekován u 27 pacientů, zatímco fúzní geny *CLTC-ALK*, *TPM3-ALK*, *TFG-ALK*, *EML4-ALK* a *DCTN1-ALK* byly identifikovány jen v jednotlivých případech. Léčebná odpověď byla pozorována u 11 z 11 pacientů léčených inhibicí ALK, v 10 případech šlo o pacienty s neurologickým postižením [1,54–56].

Histiocytární sarkom

Dle klasifikace WHO do skupiny maligních chorob odvozených od histiocytů patří histiocytární sarkom. Před zavedením imunofenotypizace byla diagnóza maligní histiocytózy stanovena mnohem častěji, protože četné B- i T-buněčné lymfoproliferace byly považovány za histiocytární malignity. V současné době jsou patologie diagnostikovány velice zřídka.

Přibližně třetina histiocytárních sarkomů se manifestuje lokalizovanou lymfadenopatií, třetina kožními ložisky (solitárními či mnohočetnými) a poslední třetina vzniká extranodálně, často v oblasti zažívacího traktu.

Někteří nemocní mají systémové postižení (s mnohočetnými ložisky), jehož popis se může shodovat s dřívějšími popisy maligní histiocytózy. WHO klasifikace by nyní pro tento stav použila termínu generalizovaná či diseminovaná forma histiocytárního sarkomu [1–3].

Lokalizovaný histiocytární sarkom

Tato jednotka je odvozena od fagocytujících mononukleárních buněk ve stadiu tkáňové fixace a diferenciaci, tj. zralých makrofágů. Může vzniknout jak v kůži, tak v zažívacím traktu či kostech. Pokud se nepodaří totální operační odstranění s lemem zdravé tkáně, tak je tento tumor poměrně rezistentní k následné chemoterapii a příp. i k radioterapii [1–3].

Diseminovaný histiocytární sarkom (maligní histiocytóza)

Někteří pacienti s histiocytárním sarkomem mají mnohočetné postižení vč. hepatomegalie a splenomegalie, což odpovídá staršímu popisu maligní histiocytózy. Tento termín se dnes již nepoužívá a místo něj se používá termín diseminovaný histiocytární sarkom.

Diseminovaná forma histiocytárního sarkomu je velmi agresivně probíhající nemoc. Klinické příznaky se podobají projevům lymfoblastické leukemie s generalizovaným postižením orgánů. Maligní histiocytózu velmi často provází horečky > 39 °C, splenomegalie (100 %), lymfadenopatie (92 %), hepatomegalie (67 %). Mohou však být infiltrovány i jiné orgány, např. plíce, mozek, kůže, což k výše uvedeným příznakům může přidat dušnost či bolesti hlavy. Někdy způsobuje osteolýzu a s ní spojené bolesti kostí. Kožní manifestace může nabývat různých podob, od benigně vyhlížejícího exantému až po četné kožní tumory trupu a končetin. Postižení střeva se často projeví obstrukčními příznaky.

Nemoc charakterizují následující laboratorní změny: trombocytopenie (92 %), anemie (92 %), leukocytopenie (67 %). V biochemickém vyšetření se u těchto pacientů velmi často detekují vysoké hodnoty LDH a bilirubinu, přičemž jaterní enzymy a renální funkce bývají jen nepatrně zhoršené. Nepravidelně se vyskytuje zvýšení ACE (angiotensin converting enzyme) inhibitoru a tumor nek-

rotizujícího faktoru (TNF). Při postižení CNS lze často nalézt v mozkomíšním moku patologické fagocytující neoplastické histiocyty.

Vyšetření kostní dřeně metodou trepanobiopsie je nejpřístupnější cestou ke zjištění diagnózy. Je však nutno upozornit na skutečnost, že první vzorky mohou být hodnoceny jako negativní a teprve při výraznější infiltraci se podaří identifikovat proliferující anaplastické histiocyty.

Nádorovou populaci tvoří velké atypické buňky rostoucí v plochách. V uzlinách se mohou šířit sinusy. Buňky jsou oválné, nepravidelné nebo vřetenité, s velkými hyperchromními jádry. Cytoplazma je eozinofilní i slabě vakuolizovaná, hemofagocytóza není typická. Některé buňky jsou vícejaderné nebo vyložené bizarní. Nenádorovou příměs reprezentují malé lymfocyty, neutrofilny, eozinofily a blandní histiocyty. V některých případech převládají a vlastní nádorové buňky překryjí. Histologická diagnostika je vzhledem k široké diferenciální diagnostice velmi obtížná. Nádor se totiž v základním barvení podobá jak velkobuněčným lymfomům (anaplastickému velkobuněčnému lymfomu, difuznímu velkobuněčnému B lymfomu aj.), tak nediferencovanému karcinomu, melanomu, vřetenobuněčnému nebo pleomorfnímu sarkomu. Jedině aplikace širokého panelu protilátek pro imunohistochemické vyšetření fenotypu neoplazie dokáže tyto jednotky vyloučit. Musí být pozitivní alespoň některé histiocytární znaky (CD68, CD163, lysozym). Znak CD4 bývá v histiocytárních sarkomech atypicky cytoplazmaticky pozitivní, ale není původním histiocytárním markerem. Komplikované je také odlišení myelosarkomu, v čemž může pomoci klinická anamnéza. Klinicky se tyto histiocytární sarkomy chovají velmi agresivně, asi v 70 % je nemoc rozpoznána v generalizovaném stadiu (III a IV), a proto asi 60 % nemocných zemře v průběhu léčby na progresi nemoci.

Optimální léčba histiocytárního sarkomu není definována. Používají se agresivní polychemoterapeutické režimy využívané jinak pro léčbu agresivních lymfomů a příp. multifokálního posti-

žení. Solitární ložisko je vhodné odstranit do zdravé tkáně.

Poslední velká analýza průběhu této nemoci byla vytvořena na základě analýzy National Cancer Database v USA, která obsahuje více než 70 % všech histiocytárních sarkomů v USA.

Mezi roky 2004–2015 identifikovali 409 případů. Medián věku stanovení diagnózy byl 61 let, nejčastější lokalizací byla kůže, podkoží a pojivová tkáň (41 %) následovaná lymfatickými uzlinami (14 %), gastrointestinálním traktem (12 %) a hemopoetickým systémem (8 %). Medián přežití byl jen 6 (1–127) měsíců [57].

Tato data vypovídají o agresivitě onemocnění a malé účinnosti klasické chemoterapie. Proto jsou v posledních letech u pacientů s histiocytárním sarkomem prováděny analýzy genetikých mutací, a pokud se prokáže některá z blokovatelných mutací, jsou příslušné cílené léky použity pro léčbu. To znamená zorganizovat odběr s předáním nativního nefixovaného materiálu k další analýze nukleových kyselin.

Pokud se prokáže mutace signální dráhy BRAF, lze použít vemurafenib a v jedné zprávě je pozitivně hodnocen trametinib. Při průkazu senzitivity na PD-L1 blokádu je možno použít nivolumab či podobné přípravky [58–68].

Hemofagocytující lymfohistiocytóza Charakteristika nemoci

Hemofagocytující lymfohistiocytóza je reaktivní nemaligní onemocnění provázené intenzivní systémovou zánětlivou reakcí s excesivní tvorbou cytokinů (obvykle je zvýšená hladina solubilního receptoru IL-2) normálními nebo maligními T-lymfocyty. Dalším důležitým znakem je cytopenie postihující nejméně dvě či více krvetvorných linií.

Diagnóza hemofagocytující lymfohistiocytózy se stanovuje dle kritérií níže uvedených, z nichž jedním je morfologický průkaz hemofagocytózy. Morfologickým podkladem je reaktivní zmnožení histiocytů s probíhající hemofagocytózou a intenzivními zánětlivými změnami. Charakteristickým nálezem v biopsii lymfatických uzlin je deplece lymfocytů a široké, jakoby prázdné sinusy s velkými

Tab. 6. Nález, které mohou souviset s hemofagocytující lymfohistiocytózou.**Klinické**

žloutenka

edémy

lymfadenopatie

zvýšení krvácivost

vyrážka

meningeální příznaky, poruchy vědomí, křeče

akutní selhání jater

Laboratorní

zvýšená koncentrace cirkulujícího receptoru interleukinu 2,

zvýšený feritin

pleiocytóza v mozkomíšním moku

abnormality jaterních enzymů

zvýšený bilirubin

zvýšený lipoprotein o nízké hustotě (LDL)

zvýšený lipoprotein o velmi nízké hustotě (VLDL)

snížený lipoprotein o vysoké hustotě (HDL)

snížená aktivita NK buněk (natural killers)

Tab. 7. Hemofagocytující lymfohistiocytóza – diagnostická kritéria z roku 2004.**Diagnóza HLH je stanovena, pokud je splněna podmínka A a podmínky B****A. Molekulární diagnóza konzistentní s HLH****B. Diagnostická kritéria HLH – musí být splněno 5 z 8 níže uvedených kritérií**

horečka

splenomegalie

cytopenie (postihující ≥ 2 z 3 krevních linií v periferní krvi)hemoglobin < 90 g/l (< 100 g/l u dětí mladších 4 týdnů)trombocyty $< 100 \times 10^9/l$ neutrofilly $< 1,0 \times 10^9/l$

hypertriglyceridemie a/nebo hypofibrinogenemie

triglyceridy na lačno $\geq 3,0$ mmol/lfibrinogen $\leq 1,5$ g/l

hemofagocytóza v kostní dřeni nebo ve slezině či v lymfatických uzlinách

nízká nebo nulová buněčná aktivita NK buněk

feritin ≥ 500 μ g/l

HLH – hemofagocytující lymfohistiocytóza, NK – natural killers

makrofágy. Ty při podrobném cytologickém hodnocení vykazují známky aktivity, je zvýšeno množství cytoplazmy

a je zřetelná fagocytóza erytrocytů, leukocytů, krevních destiček a jejich fragmentů. V postižených orgánech je vždy

smíšená lymfohistiocytární infiltrace. Výrazná histiocytární proliferace je zřetelná v celém retikuloendoteliálním systému, nejvíce je postižena kostní dřev, červená pulpa sleziny, jaterní sinusy a lymfatické uzliny. Infiltrace kostní dřev je vždy zřetelná u získané hemofagocytující lymfohistiocytózy (např. u hemofagocytující lymfohistiocytózy spojené s infekcí), ale může být opožděná v případě familiární formy, kdy iniciální histologie kostní dřev může prokázat hyperplazii červené krvetvorby bez hemofagocytózy. Proto je vhodné biopsovat i jiné tkáně a orgány.

Příznaky, které mohou souviset s hemofagocytující lymfohistiocytózou, uvádí tab. 6 a kritéria pro její stanovení jsou shrnuta v tab. 7.

Etiopatogeneze

Hemofagocytující lymfohistiocytóza má podobný obraz, i když příčiny vzniku této poruchy jsou velmi odlišné. Dle vyvolávající příčiny se rozeznávají následující formy:

- familiární hemofagocytující lymfohistiocytóza;
- hemofagocytující lymfohistiocytóza asociovaná s infekcí;
- hemofagocytující lymfohistiocytóza asociovaná s maligní neoplazií;
- hemofagocytující lymfohistiocytóza asociovaná s neznámým vyvolávajícím činitelem.

Hereditární i získané formy se klinicky velmi podobají, a proto se pro ně používá společný termín hemofagocytující lymfohistiocytóza. Společným jmenovatelem je narušená cytotoxická funkce lymfocytů vedoucí k přetrvávající aktivitě imunitního systému, tedy k proliferaci a akumulaci lymfocytů a histiocytů v postižených orgánech s patologickou excesivní produkcí cytokinů, jak je zmíněno v úvodu.

Familiární forma této nemoci vzniká při vrozené mutaci různých genů, z nichž každý narušuje cytotoxickou funkci NK- a T-buněk. Defekt NK- a T-buněk má klíčovou roli pro uvedenou poruchu. Počet prokázaných mutací se postupně zvětšuje a poslední přehled všech možných mutací uvádí literatura [69,70].

Získané formy se mohou vyskytnout u osob s nově vzniklou poruchou imu-

nity s výrazným defektem NK- a T-buněčné imunity. Vyvolávajícím stimulem může být infekce, ale i maligní choroby. Dále byla hemofagocytující lymfohistiocytóza prokázána při léčbě nivolumabem a při CAR-T buněčné a genové terapii [71–75].

Léčba

Klasickým lékem je etoposid, dále kortikosteroidy, vinblastin a další formy imunosuprese. Při postižení CNS se intratekálně aplikují steroidy a metotrexát. Novým a velmi účinným preparátem, podobně jako u LCH, je kladribin. S terapeutickým cílem byla u postižených dětí dělána také splenektomie.

Klasickým léčebným protokolem pro hemofagocytující lymfohistiocytózu, který se používá jak u familiární, tak u nefamiliární formy, je trojkombinace složená z etoposidu, dexametazonu a cyklosporinu. Léčebný protokol lze nalézt na stránkách Histiocyte Society [76]. U méně rozvinuté dětské formy je možné použít jen kortikoidy a imunoglobuliny. Léčba 2. linie při insuficienci první není přesně definována. Formou kazuistik byly popsány případy, kdy pomohl daklizumab, alemtuzumab či etanercept. Uvedená cytostatika má potenciál dosáhnout u dětí zpomalení průběhu, nicméně zastavení procesu a vyléčení se uvedenou chemoterapií nepodaří vždy dosáhnout. Jediným zásadním léčebným postupem je alogenní transplantace. Ta je považována za léčbu volby, pokud je vhodný dárce [77–83].

Závěr

Z uvedeného popisu je zřetelná nezměrná pestrost klinických projevů, ale i morfologických obrazů. A poslední roky přinesly důraz na vyšetření mutací, které se u těchto nemocí vyskytují. Při průkazu mutace ovlivnitelné cílenou léčbou je možné tuto léčbu podat jen se schválením plátce zdravotní péče. Proto je žádoucí při odběru materiálu na histologickém vyšetření odebrat nativní vzorek i k pozdějšímu cílenému vyšetření možných mutací, jejichž průkaz by mohl nasměrovat další terapeutické kroky. Pro molekulární diagnostiku histiocytárních neoplazií i pro účely prediktivní onkolo-

gie lze využít standardní formolparafinový materiál biopsie.

Dedikace

Publikace byla vytvořena na podporu těchto aktivit: MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705) a Institucionální aktivity MOU: MZ ČR – RVO (MOU, 00209805).

Literatura

1. Khoury JD, Solary E, Abal O et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7): 1703–1719. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of the tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon 2017.
3. Emile JF, Abal O, Freitag S et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016; 127(22): 2672–2681. doi: 10.1182/blood-2016-01-690636.
4. Scott GC, Berger R, McKean HE. The role of atmospheric pressure variation in the development of spontaneous pneumothoraces. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139(3): 659–662. doi: 10.1164/ajrccm/139.3.659.
5. Heimlich HJ. Valve drainage of the pleural cavity. *Chest* 1968; 53(3): 282–287. doi: 10.1378/chest.53.3.282.
6. Robinson CL. Autologous blood pleurodesis in recurrent and chronic spontaneous pneumothorax. *Can J Surg* 1987; 30(6): 428–429.
7. Sahn SA, Good IT Jr, Potts DE. The pH sclerosing agents: a determinant of pleural symphysis. *Chest* 1979; 76(2): 199–200. doi: 10.1378/chest.76.2.198.
8. Daddi N, Vannucci J, Maggio C et al. Efficacy of tige-cycline pleurodesis: a comparative experimental study. *J Surg Res* 2011; 169(2): e109–e118. doi: 10.1016/j.jss.2010.07.001.
9. Selikoff IJ, Broder RA, Bader ME et al. Asbestosis and neoplasia. *Am J Med* 1967; 42(4): 487–496. doi: 10.1016/0002-9343(67)90049-6.
10. Boutin C, Viallant JR, Aeloni Y. Practical thoracoscopy. Springer-Verlag; Berlin 1991.
11. Horvath T, Moravcik P, Mitas L et al. Borderline pneumothorax. *Video Assist Thorac Surg* 2019; 4: 19. doi: 10.21037/vats.2019.08.02.
12. Doubková M, Adam, Z, Doubek M et al. Diagnostika a léčba plicní formy histiocytózy z Langerhansových buněk. *Studia Pneumol Phtiseol* 2020; 80(2): 70–75.
13. Doubková M, Tomišková M, Skříčková J. Plicní histiocytóza z Langerhansových buněk – nemoc kuřáků. *Studia Pneumol Phtiseol* 2014; 74(5): 158–161.
14. Girschikofsky M, Arico M, Castillo D et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 72. doi: 10.1186/1750-1172-8-72.
15. Goyal G, Young JR, Koster MJ et al. Mayo clinic histiocytosis working group. The Mayo clinic histiocytosis working group consensus statement for the diagnosis and evaluation of adult patients with histiocytic neoplasms: Erdheim-Chester disease, Langerhans cell, histiocytosis, and Rosai-Dorfman disease. *Mayo Clin Proc* 2019; 94(10): 2054–2071. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.02.023.
16. Goyal G, Tazi A, Go RS et al. International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults. *Blood* 2022; 139(17): 2601–2621. doi: 10.1182/blood.202101434.
17. Kolenová A, Bubanská E, Špotová A et al. Cílená léčba závažné multisystémové histiocytózy z Langerhansových buněk. *Pediatr Prax* 2018; 19(1): 27–31.
18. Adam Z, Pour L, Tomiška M et al. Histiocytóza z Langerhansových buněk. Přehled příznaků, které přivádějí pa-

cienty k lékářům všech medicínských odborností. *Vnitř Lek* 2022; 68(2): e11–e21.

19. Fischer AS, Zaladonis AG, Subrt P et al. Indeterminate cell histiocytosis mimicking rosacea. *Cureus* 2021; 13(1): e12850. doi: 10.7759/cureus.12850.

20. Adam Z, Ježová M, Šlampa P et al. Indeterminate cell histiocytosis – disappearance of skin infiltration following electron beam therapy and an application of 2-chlorodeoxyadenosine: case report. *Vnitř Lek* 2017; 63(4): 284–288.

21. Lie E, Jedrych J, Sweren R et al. Generalized indeterminate cell histiocytosis successfully treated with methotrexate. *JAAD Case Rep* 2022; 25: 93–96. doi: 10.1016/j.jidcr.2022.05.027.

22. Liu T, Cai HC, Cai H et al. Intermediate-dose cytarabine is an effective therapy for adults with non-Langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17(1): 39. doi: 10.1186/s13023-022-02193-0.

23. Nakamine H, Yamakawa M, Yoshino T et al. Langerhans cell histiocytosis and Langerhans cell sarcoma: current understanding and differential diagnosis. *J Clin Exp Hematop* 2016; 56(2): 109–118. doi: 10.3960/jslr.56.109.

24. Rezk SA, Spagnolo DV, Brynes RK et al. Indeterminate cell tumor: a rare dendritic neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2008; 32(12): 1868–1876. doi: 10.1097/PAS.0b013e31818593d6.

25. Xu XL, Bu WB, Zong WK et al. Indeterminate cell histiocytosis: a case series and review of the literature. *Eur J Dermatol* 2017; 27(5): 559–561. doi: 10.1684/ejd.2017.3121.

26. Eissa SS, Clay MR, Santiago T et al. Dasatinib induces a dramatic response in a child with refractory juvenile xanthogranuloma with a novel MRC1-PDGFRB fusion. *Blood Adv* 2020; 4(13): 2991–2995. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001890.

27. Fölster-Holst R. Severe systemic juvenile xanthogranuloma is an indication for systemic therapy. *Br J Dermatol* 2017; 176(2): 302–304. doi: 10.1111/bjd.15297.

28. Höck M, Zelger B, Schweigmann G et al. The various clinical spectra of juvenile xanthogranuloma: imaging for two case reports and review of the literature. *BMC Pediatr* 2019; 19(1): 128. doi: 10.1186/s12887-019-1490-y.

29. Maintz L, Wenzel J, Irnich M et al. Successful treatment of systemic juvenile xanthogranulomatosis with cytarabine and 2-chlorodeoxyadenosine: case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 2017; 176(2): 481–487. doi: 10.1111/bjd.14813.

30. Pícaris J, Pysher T, Zhou H et al. BRAF V600E mutation in Juvenile Xanthogranuloma family neoplasms of the central nervous system (CNS-JXG): a revised diagnostic algorithm to include pediatric Erdheim-Chester disease. *Acta Neuropathol Commun* 2019; 7(1): 168. doi: 10.1186/s40478-019-0811-6.

31. Simko SJ, Tran HD, Jones J et al. Clofarabine salvage therapy in refractory multifocal histiocytic disorders, including Langerhans cell histiocytosis, juvenile xanthogranuloma and Rosai-Dorfman disease. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61(3): 479–487. doi: 10.1002/pbc.24772.

32. Tomás-Velázquez A, Reyes-Múgica M, González-Menchen A et al. Neoadjuvant intralesional methotrexate for juvenile xanthogranuloma in an adult. *Dermatol Ther* 2022; 35(1): e15200. doi: 10.1111/dth.15200.

33. Zou T, Wei A, Ma H et al. Systemic juvenile xanthogranuloma: a systematic review. *Pediatr Blood Cancer* 2023; 70(5): e30232. doi: 10.1002/pbc.30232.

34. Goyal G, Heaney ML, Collin M et al. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. *Blood* 2020; 135(22): 1929–1945. doi: 10.1182/blood.2019003507.

35. Al Bayati A, Plate T, Al Bayati M et al. Dabrafenib and trametinib treatment for Erdheim-Chester disease with brain stem involvement. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2018; 2(3): 303–308. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2018.05.001.

36. Cohen Aubart F, Emile JF, Carrat F et al. Targeted therapies in 54 patients with Erdheim-Chester disease, including follow-up after interruption (the LOVE study). *Blood* 2017; 130(11): 1377–1380. doi: 10.1182/blood-2017-03-771873.
37. Cohen-Aubart F, Emile JF, Carrat F et al. Phenotypes and survival in Erdheim-Chester disease: results from a 165-patient cohort. *Am J Hematol* 2018; 93(5): E114–E117. doi: 10.1002/ajh.25055.
38. Franconieri F, Deshayes S, de Boysson H et al. Superior efficacy and similar safety of double dose anakinra in Erdheim-Chester disease after single dose treatment. *Oncoimmunology* 2018; 7(8): e1450712. doi: 10.1080/2162402X.2018.1450712.
39. Hao X, Feng R, Bi Y et al. Dramatic efficacy of dabrafenib in Erdheim-Chester disease (ECD): a pediatric patient with multiple large intracranial ECD lesions hidden by refractory Langerhans cell histiocytosis. *J Neurosurg Pediatr* 2018; 23(1): 48–53. doi: 10.3171/2018.6.PEDS17728.
40. Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Blood* 2020; 135(16): 1311–1318. doi: 10.1182/blood.2019002766.
41. Král Z, Krejčí M, Ježová M et al. Léčba Erdheimov-Chesterovy choroby. *Trans Hematol Dnes* 2020; 26(4): 271–277.
42. Oneal PA, Kwitkowski V, Luo L et al. FDA approval summary: vemurafenib for the treatment of patients with Erdheim-Chester disease with the BRAFV600 mutation. *Oncologist* 2018; 23(12): 1520–1524. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0295.
43. Tamura S, Kawamoto K, Miyoshi H et al. Cladribine treatment for Erdheim-Chester disease involving the central nervous system and concomitant polycythemia vera: a case report. *J Clin Exp Hematop* 2018; 58(4): 161–165. doi: 10.3960/jslr.18015.
44. Adam Z, Sturtz P, Pour L et al. Cladribine is highly effective in the treatment of Langerhans cell histiocytosis and rare histiocytic disorders of the juvenile xanthogranuloma group. *Vnitr Lek* 2012; 58(6): 455–465.
45. Abal O, Jacobsen E, Picarsic J et al. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombes disease. *Blood* 2018; 131(26): 2877–2890. doi: 10.1182/blood-2018-03-839753.
46. Adam Z, Adamová Z, Pour L et al. Rosai-Dorfman-Destombesova choroba – histiocytární onemocnění se zánětlivými projevy. *Klin Onkol* 2022; 35(4): 262–270. doi: 10.48095/ccko2022262.
47. Averitt AW, Heym K, Akers L et al. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai Dorfman disease): diagnostic and treatment modalities for this rare entity revisited. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018; 40(4): e198–e202. doi: 10.1097/MPH.0000000000001044.
48. Golwala ZM, Taur P, Pandrowala A et al. Sirolimus-A targeted therapy for Rosai-Dorfman disease. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66(12): e27994. doi: 10.1002/pbc.27994.
49. Tirado-Sánchez A. Recalcitrant primary cutaneous Rosai-Dorfman disease. Efficacy of sirolimus and intralésional methylprednisolone. *Skin Health Dis* 2023; 3(5): e273. doi: 10.1002/ski2.273.
50. Ghawes MS, Ng T, Chen LYC. Confirmed efficacy of lenalidomide and dexamethasone in unresectable cutaneous facial Rosai-Dorfman-Destombes disease. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2019; 3(1): 94–96. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2018.11.002.
51. Go RS, Jacobsen E, Baiocchi R et al. Histiocytic neoplasms, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19(11): 1277–1303. doi: 10.6004/jnccn.2021.0053.
52. Hasegawa M, Sakai F, Okabayashi A et al. Rosai-Dorfman disease of the lung overlapping with IgG4-related disease: the difficulty in its differential diagnosis. *Intern Med* 2017; 56(8): 937–941. *J Clin Pathol* 2020; 73(11): 697–705. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206733.
53. Jacobsen E, Shanmugam V, Jagannathan J, Rosai-Dorfman disease with activating KRAS mutation – response to cobimetinib. *N Engl J Med* 2017; 377(24): 2398–2399. doi: 10.1056/NEJMc1713676.
54. Kamps PG, Picarsic J, Durham BH et al. ALK-positive histiocytosis: a new clinicopathologic spectrum highlighting neurologic involvement and responses to ALK inhibition. *Blood* 2022; 139(2): 256–280. doi: 10.1182/blood.2021013338.
55. Guo Y, Qu HB, Ning G et al. Case report: ALK-positive histiocytosis with *KIF5B-ALK* fusion in cerebrum-disseminated lesions in a child. *Front Oncol* 2022; 12: 858939. doi: 10.3389/fonc.2022.858939.
56. Liu W, Liu HJ, Wang WY et al. Multisystem ALK-positive histiocytosis: a multi-case study and literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2023; 18(1): 53. doi: 10.1186/s13023-023-02649-x.
57. Kommalapati A, Tella SH, Go RS et al. Predictors of survival, treatment patterns, and outcomes in histiocytic sarcoma. *Leuk Lymphoma* 2019; 60(2): 553–555. doi: 10.1080/10428194.2018.1492128.
58. Branco B, Comont T, Ysebaert L et al. Targeted therapy of BRAF V600E-mutant histiocytic sarcoma: a case report and review of the literature. *Eur J Haematol* 2019; 103(4): 444–448. doi: 10.1111/ejh.13303.
59. Farris M, Hughes RT, Lamar Z et al. Histiocytic sarcoma associated with follicular lymphoma: evidence for dramatic response with rituximab and bendamustine alone and a review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019; 19(1): e1–e8. doi: 10.1016/j.clml.2018.10.004.
60. Gounder MM, Solit DB, Tap WD. Trametinib in histiocytic sarcoma with an activating MAP2K1 (MEK1) mutation. *N Engl J Med* 2018; 378(20): 1945–1947. doi: 10.1056/NEJMc1511490.
61. Chohan KL, Abeykoon JP, Young JR et al. Sirolimus as frontline therapy for PTEN-targeted histiocytic sarcoma. *Haematologica* 2023; 108(6): 1702–1706. doi: 10.3324/haematol.2022.282207.
62. Imataki O, Uemura M, Fujita H et al. Application of PD-L1 blockade in refractory histiocytic sarcoma: a case report. *Mol Clin Oncol* 2022; 17(3): 136. doi: 10.3892/mco.2022.2569.
63. Massoth LR, Hung YP, Ferry JA et al. Histiocytic and dendritic cell sarcomas of hematopoietic origin share targetable genomic alterations distinct from follicular dendritic cell sarcoma. *Oncologist* 2021; 26(7): e1263–e1272. doi: 10.1002/onco.13801.
64. Montalvo N, Lara-Endara J, Redrobán L et al. Primary splenic histiocytic sarcoma associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report and review of literature of next-generation sequencing involving FLT3, NOTCH2, and KMT2A mutations. *Cancer Rep (Hoboken)* 2022; 5(5): e1496. doi: 10.1002/cnr2.1496.
65. Takada M, Hix JML, Corner S et al. Targeting MEK in a translational model of histiocytic sarcoma. *Mol Cancer Ther* 2018; 17(11): 2439–2450. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-1273.
66. Venkataraman V, Massoth LR, Sullivan RJ et al. Secondary histiocytic sarcoma with BRAF^{V600E} mutation responsive to MAPK-targeted therapy presenting with recurrence with mTOR mutation responsive to mTOR-targeted therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68(10): e29166. doi: 10.1002/pbc.29166.
67. Voruz S, Cairoli A, Naveiras O et al. Response to MEK inhibition with trametinib and tyrosine kinase inhibition with imatinib in multifocal histiocytic sarcoma. *Haematologica* 2018; 103(1): e39–e41. doi: 10.3324/haematol.2017.179150.
68. Zhao Y, Deng Y, Jiang Y et al. Case report: targeting the PD-1 receptor and genetic mutations validated in primary histiocytic sarcoma with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol* 2023; 14: 1127599. doi: 10.3389/fimmu.2023.1127599.
69. Viñas-Giménez L, Padilla N, Batlle-Masó L et al. A comprehensive database on the molecular basis of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol* 2020; 11: 107. doi: 10.3389/fimmu.2020.00107.
70. Ponnatt TS, Lilley CM, Mirza KM. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Pathol Lab Med* 2022; 146(4): 507–519. doi: 10.5858/arpa.2020-0802-RA.
71. Koumadoraki E, Madouros N, Sharif S et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and infection: a literature review. *Cureus* 2022; 14(2): e22411. doi: 10.7759/cureus.22411.
72. Masood A, Wahab A, Clifford T et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis due to nivolumab/ipilimumab in a renal cell cancer patient – a case report. *Clin Case Rep* 2021; 9(12): e05184. doi: 10.1002/ccr3.5184.
73. Kim DW, Bukhari A, Lutfi F et al. Low utility of the H-Score and HLH-2004 criteria to identify patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis after CAR-T cell therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2022; 63(6): 1339–1347. doi: 10.1080/10428194.2021.2024817.
74. Suková M, Mejstříková E, Vodičková E et al. Hemofagocytující lymfohistiocytóza. *Vnitr Lek* 2010; 56 (Suppl 2): 157–169.
75. Daver N, McClain K, Allen CE et al. A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Cancer* 2017; 123(17): 3229–3240. doi: 10.1002/cncr.30826.
76. Histiocytosis association. [online]. Available from: www.histio.org.
77. Hines MR, von Bahr Greenwood T, Beutel G et al. Consensus-based guidelines for the recognition, diagnosis, and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill children and adults. *Crit Care Med* 2022; 50(5): 860–872. doi: 10.1097/CCM.0000000000000361.
78. Jordan MB, Allen CE, Greenberg J et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66(11): e27929. doi: 10.1002/pbc.27929.
79. La Rosée P, Horne A, Hines M et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* 2019; 133(23): 2465–2477. doi: 10.1182/blood.2018894618.
80. Ehl S, Astigarraga I, von Bahr Greenwood T et al. Recommendations for the use of etoposide-based therapy and bone marrow transplantation for the treatment of HLH: consensus statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6(5): 1508–1517. doi: 10.1016/j.jaip.2018.05.031.
81. Taylor ML, Hoyt KJ, Han J et al. An evidence-based guideline improves outcomes for patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome. *J Rheumatol* 2022; 49(9): 1042–1051. doi: 10.3899/jrheum.211219.
82. La Rosée P, Horne A, Hines M et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* 2019; 133(23): 2465–2477. doi: 10.1182/blood.2018894618.
83. Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key. *Open Access Rheumatol* 2018; 10: 117–128. doi: 10.2147/OARRR.S151013.

Překážky a podpůrné faktory při zapojení onkologických pacientů do programů pohybové aktivity – literární přehled

Barriers and supportive factors in engaging cancer patients in physical activity programmes – a literature review

Burešová, I.¹, Halámková, J.², Kiss, I.², Kapounková, K.³, Hrnčířiková, I.³

¹ Psychologický ústav, Filozofická fakulta, MU Brno

² Masarykův onkologický ústav, Brno

³ Katedra pohybových aktivit a zdraví, Fakulta sportovních studií, MU Brno

Souhrn

Východiska: Bez ohledu na typ nádorového onemocnění nebo fázi léčby pohybová aktivita (PA) prokazatelně snižuje riziko recidivy nádorového onemocnění a úmrtí. Současně je asociována s celou řadou pozitivních vlivů na fyzický i psychický stav pacientů, a to zejména v oblasti aerobní kondice, únavy, duševního zdraví i celkově vnímané kvality života. V současné onkologické praxi je však kombinace její indikace s léčbou stále ještě poměrně vzácná. Zároveň je i účast onkologických pacientů na pravidelných pohybových aktivitách zpravidla velmi nízká. Jelikož však PA představuje účinnou metodu podpory onkologické léčby a hraje významnou roli i v prevenci, je třeba hledat účinné strategie, které umožní zapojit pacienty do pohybových aktivit v širší míře. K tomuto účelu se jako velmi vhodné jeví programy pohybových aktivit organizované přímo zařízeními zabývajícími se komplexní onkologickou péčí. **Cíl:** Literární přehled mapuje hlavní překážky a podpůrné faktory ovlivňující zapojení onkologických pacientů do programů pohybových aktivit. Hlavní roli zde sehrávají zejména ekonomické faktory spojené se zdravotní politikou, promítající se do dostupnosti tohoto druhu podpůrné péče pro pacienty, úroveň zdravotní gramotnosti, organizace programů PA, poskytovatelé zdravotní péče – lékaři i pracovníci ve zdravotnictví, sociální opora a intrapsychické vlivy na straně pacientů. Jelikož implementace programů pohybové aktivity do stávajícího systému onkologické péče představuje poměrně náročný proces, předkládaný příspěvek se zabývá i možnostmi využití modelu přesvědčení o zdraví. V daném kontextu tento model umožňuje predikci a identifikaci překážek a podpůrných faktorů zapojení pacientů do programů PA s cílem maximalizovat jejich efektivitu a přizpůsobit je potřebám pacientů a současně i možnostem konkrétního lékařského zařízení.

Klíčová slova

nádorové onemocnění – pacienti – překážky – podpůrné faktory – pohybová aktivita

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

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

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

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



doc. PhDr. Iva Burešová, Ph.D.
Psychologický ústav
Filozofická fakulta, MU Brno
Arna Nováka 1
602 00 Brno
e-mail: buresova@phil.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 10. 3. 2024

Přijato/Accepted: 16. 4. 2024

doi: 10.48095/ccko2024178

Summary

Background: Regardless of cancer type or stage of treatment, physical activity (PA) has been shown to reduce the risk of cancer recurrence and death. It is associated with a range of positive effects on patients' physical and psychological well-being, particularly in the areas of aerobic fitness, fatigue, mental health and perceived overall quality of life. However, in current oncology practice, the combination of its indication with treatment is still relatively rare. At the same time, cancer patients' participation in regular physical activity is usually very low. However, as PA is an effective method to support cancer treatment and plays an important role in prevention, it is necessary to find effective strategies to involve patients more widely in physical activities. To this end, physical activity programmes organised directly by facilities providing comprehensive cancer care appear to be very suitable. **Purpose:** This literature review maps the main barriers and facilitators to cancer patients' participation in physical activity programmes. In particular, economic factors related to health policy, reflected in the availability of this type of supportive care for patients, the level of health literacy, the organization of PA programs, health care providers – both physicians and health care workers, social support and intrapsychic influences on the part of patients play a major role. Since the implementation of physical activity programmes into the existing cancer care system is a rather challenging process, the paper also deals with the possibilities of using the Health Belief Model. In the given context, this model allows the prediction and identification of barriers and supportive factors to patients' involvement in PA programs in order to maximize their effectiveness and adapt them to the needs of patients and, at the same time, to the capabilities of a specific medical facility.

Key words

cancer – patients – barriers – supporting factors – physical activity

Úvod

Léčebný proces značně variabilního obrazu typů nádorového onemocnění je zpravidla spojen s řadou vedlejších účinků s nepříznivým vlivem na různé tělesné systémy i na psychický stav onkologických pacientů, jehož zvládnání je pro úspěšnost léčby rovněž významné. Obraz negativních projevů spojených s důsledky léčby je přitom velmi komplexní a odráží se s různou intenzitou a délkou trvání v dočasných nebo i trvalých změnách v bio-psychosociálním fungování pacientů [1]. Tyto negativní fyzické i psychické důsledky léčby jsou lékaři zvládnány primárně farmakologickou cestou, některé z nich je však do jisté míry možné zmírnit i prostřednictvím nefarmakologických intervencí. Zde je využíváno celé spektrum metod a postupů, od psychoedukace a psychotherapie až po různé formy dechových a pohybových cvičení atp. Právě pohybová aktivita je pak v řadě výzkumných studií asociována s pozitivními efekty na fyzický i psychický stav onkologických pacientů. Dostatečná angažovanost v pohybové aktivitě (PA), tj. týdenní výkon ≥ 150 min PA střední intenzity nebo ≥ 75 min intenzivní PA, přitom snižuje recidivu nádorového onemocnění a zlepšuje kvalitu života podmíněnou zdravím i mírou přežití u pacientů s nádorovým onemocněním [2].

Jedna z nejnovějších systematických přehledových studií [3], jejímž cílem bylo analyzovat aktuální vědecké poznání

o úloze pohybové aktivity u onkologických pacientů a zdůraznit její význam, zahrnovala celkem 36 metaanalýz, systematických přehledů a randomizovaných kontrolovaných studií publikovaných v anglickém jazyce v letech 2017–2021. Její závěry dokládají, že fyzická aktivita snižuje závažnost vedlejších účinků léčby nádorového onemocnění, snižuje únavu, zlepšuje kvalitu života, má pozitivní vliv na duševní zdraví a zlepšuje aerobní kondici. Navíc snižuje riziko recidivy nádorového onemocnění a úmrtí, a to bez ohledu na typ nádorového onemocnění nebo fázi léčby. Jelikož je již samotný průběh onkologické léčby pro pacienty zpravidla náročný, může se jevit doporučení fyzické aktivity pacientům potýkajícím se s život ohrožujícím onemocněním jako zbytečně zatěžující. S ohledem na významné benefity, které jsou se zapojením onkologických pacientů do pohybových aktivit spojeny, by však neměla být indikace PA považována za zatěžující lékařské doporučení a měla by být vnímána spíše jako faktor, který může snížit riziko úmrtí a recidivy nádorových onemocnění [4]. Fyzická aktivita se proto doporučuje pacientům s jakýmkoli typem nádorového onemocnění a ve všech fázích léčby, přičemž její typ a rozsah by měl záviset na aktuálním stavu pacienta i fázi a způsobu léčby [3].

Přes zjevné důkazy o pozitivních benefitech fyzické aktivity v oblasti prevence i progresu onkologických onemocnění

je pro bližší prozkoumání příslušných efektů třeba realizovat rozsáhlejší randomizované studie [5]. V praxi je totiž dosud kombinace indikace pohybové aktivity s léčbou stále ještě poměrně vzácná [3], o čemž svědčí závěry Zprávy o pokroku v trendech nádorového onemocnění, které vydává National Cancer Institute, z nichž vyplynulo, že v roce 2020 uvádělo až 35,5 % přeživších onkologických pacientů ve věku ≥ 18 let nedostatek pohybu [6]. Navzdory dobře zdokumentovaným zdravotním přínosům pohybové aktivity je tak mezi onkologickými pacienty opakovaně identifikována její nízká úroveň [7]. Tento neuspokojivý trend ilustrují i závěry další studie, které uvádí, že pouze 7 % pacientů s nádorovým onemocněním provádí adekvátní cvičení, což lze považovat za alarmující zjištění [8].

Předkládaný literární přehled je proto z výše uvedených důvodů zaměřen právě na zmapování hlavních příčin tvořících bariéry při zavádění pohybových intervencí a současně se orientuje i na podpůrné faktory, které hrají pozitivní roli v zapojení onkologických pacientů do příslušných aktivit. Zahrnuty byly vybrané výsledky nejnovějších recenzovaných výzkumných prací publikovaných v anglickém jazyce v letech 2013–2023 ve formě metaanalýz, systematických a literárních přehledů, kvantitativních i kvalitativních studií. Využita byla Platforma EBSCOhost s vybranými databázemi (Academic Search Ultimate,

Academic Search Complete, MEDLINE Complete, APA PsycArticles, APA Psyc-Info), ve třech případech byly dohledány kontextové zdroje publikované před rokem 2013. Prvotní vyhledávání přineslo 860 záznamů, po úvodní kontrole názvů bylo identifikováno 348 unikátních zdrojů, které přímo souvisely s cílem přehledu. Po odstranění duplicitních článků byly zbývající příspěvky prověřeny s použitím metody vyhledávání podle názvu, abstraktu a plného textu – následně byla stanovena stěžejní témata tvořící strukturu přehledu. Zdroje vysoce relevantní k těmto tématům (n = 117) byly pročteny v plném textu a 28 z nich bylo vybráno pro přezkum, protože pokrývaly celé spektrum mapované tematické oblasti.

Překážky a podpůrné faktory zapojení onkologických pacientů do programů zaměřených na pohybové aktivity

Danou problematikou se ve snaze nastavit co neoptimálnější procesy spojené s implementací programů pohybových aktivit do onkologické péče a ověřit jejich efektivitu intenzivně zabývá řada studií, jejichž závěry je poměrně obtížné porovnávat, a to zejména s ohledem na odlišné systémy zdravotních politik, zdravotního pojištění i na odlišné systémy péče uplatňované v dané oblasti onkologické praxe. Současně existují značné rozdíly i v individuálním vnímání překážek a podpůrných faktorů pacienty napříč typy nádorového onemocnění a stadii léčby [9]. Výsledky zahrnutých studií tak dokládají zejména skutečnost, že bariéry i podpůrné faktory při zapojení onkologických pacientů do programů PA jsou multidimenzionální povahy a současně mohou být u každého pacienta značně individuální [10]. Výběr z nejnovějších výsledků výzkumu je proto členěn do několika nejvýznamnějších oblastí, které ovlivňují účast pacientů na zapojení do pohybových aktivit.

Ekonomické faktory

Dostupnost onkologické péče je spojená nejen s finanční zátěží na úrovni státu, ale i na individuální úrovni pacientů a jejich rodin. Je přítom podmi-

něna řadou socioekonomických determinant, které ovlivňují přístup pacientů k využívání zdravotní péče [11]. V této oblasti tudíž byla shledána značná variabilita výsledků odrážející významné rozdíly ve zdravotní politice různých zemí, jejíž důsledky ovlivňují systémy poskytování onkologické péče a způsoby její úhrady. Např. pacienti v Nizozemsku vyslovovali obavy o úhradu programů fyzické aktivity a upozorňovali na jejich nedostatečné pojištění krytí [12], protože je zde uplatňován tržně orientovaný systém zdravotní péče [13]. Oproti tomu v ČR jsou programy pohybových aktivit poskytovány zpravidla bezplatně, což však nemusí mít na motivaci pacientů k jejich zapojení do těchto programů nezbytně pouze pozitivní vliv. Naopak jistá míra finanční angažovanosti může představovat významnou motivační pohybu zejména v kontextu přijetí zodpovědnosti za vlastní chování ke zdraví a může pozitivně ovlivnit účast i setrvání v započatém programu.

Zdravotní gramotnost

Úroveň zdravotní gramotnosti úzce souvisí s celou řadou socioekonomických faktorů, mezi něž spadá i výše uvedená zdravotní politika. V ČR realizoval sociologické šetření zaměřené na zmapování její úrovně v oblasti zdravotní péče, prevence nemocí a podpory zdraví Státní zdravotní ústav [14]. Z jeho závěrů vyplynulo, že naše země zaostává za průměrem osmi evropských zemí jak v celkové zdravotní gramotnosti, tak i v jejich jednotlivých oblastech. Nepříznivá situace byla konstatována zejména v oblasti podpory zdraví, která zahrnuje schopnost získat, vyhodnotit a interpretovat informace spojené se zdravím podporujícím chováním a současně i chovat se v intencích těchto informací (59,4 % respondentů vykazovalo omezenou zdravotní gramotnost, přičemž v oblasti zdravotní péče to bylo 49,5 % dotázaných, v prevenci nemocí 54,1 % a v oblasti podpory zdraví dokonce 64,3 %). Zdravotní gramotnost byla v očekávatelném trendu podmíněna negativně věkem a pozitivně vzděláním, přičemž se zvyšujícím se sociálním statusem zdravotní gramotnost stoupala. Jelikož řada studií dokládá význam zdravotní gramotnosti

v oblasti prevence i léčby onkologických onemocnění [15], poněvadž její úroveň výrazně ovlivňuje nejen zdravotní stav, ale i chování ke zdraví, měla by jí být v rámci systému zdravotnické péče věnována zvýšená pozornost.

Organizace pohybové aktivity

Poměrně častou překážkou v zapojení pacientů do programů pohybových aktivit i v jejich setrvání v účasti na takovém programu jsou programy samotné, které svojí koncepcí často nevyhovují reálným individuálním potřebám a aktuálním možnostem onkologických pacientů. Úspěch provádění těchto programů proto do značné míry závisí na modelu péče, který je zajišťuje [12]. Přestože je zjevné, že onkologičtí pacienti mají s ohledem na typ nádorového onemocnění a způsob jeho léčby různou potřebu fyzické aktivity [16], programy PA bohužel poměrně často zahrnují povinné pevné prvky, a nejsou tak dostatečně přizpůsobeny jejich individuálním potřebám i aktuálním kapacitám. Z těchto důvodů jsou pacienty výrazně upřednostňovány takové programy PA, které jim umožňují pracovat zejména na oblastech, které při anebo po léčbě nádorového onemocnění nejvíce potřebují zlepšit [12]. S ohledem na skutečnost, že se přizpůsobení programu PA individuálním potřebám pacientů pozitivně promítá do zlepšení jejich výsledků fyzické aktivity [17], měl by být v této oblasti kladen maximální možný důraz na individuální přístup. Jako nejčastější překážky v zapojení do programů PA jsou pak pacienty uváděny nevhodné místo a denní doba konání programu, nevhodné zařazení programu do procesu léčby (příliš brzy či příliš pozdě), nedostatečná kapacita personálu (vč. nedostupnosti kontaktních osob), nedostatek informací obecně a špatná koordinace celého procesu [12]. Velký význam pak sehrává i snadná integrovatelnost programů PA do každodenního života pacientů.

Poskytovatelé péče

Na straně lékařů a pracovníků ve zdravotnictví lze při zapojování onkologických pacientů do programů PA identifikovat jak překážky, tak i podpůrné

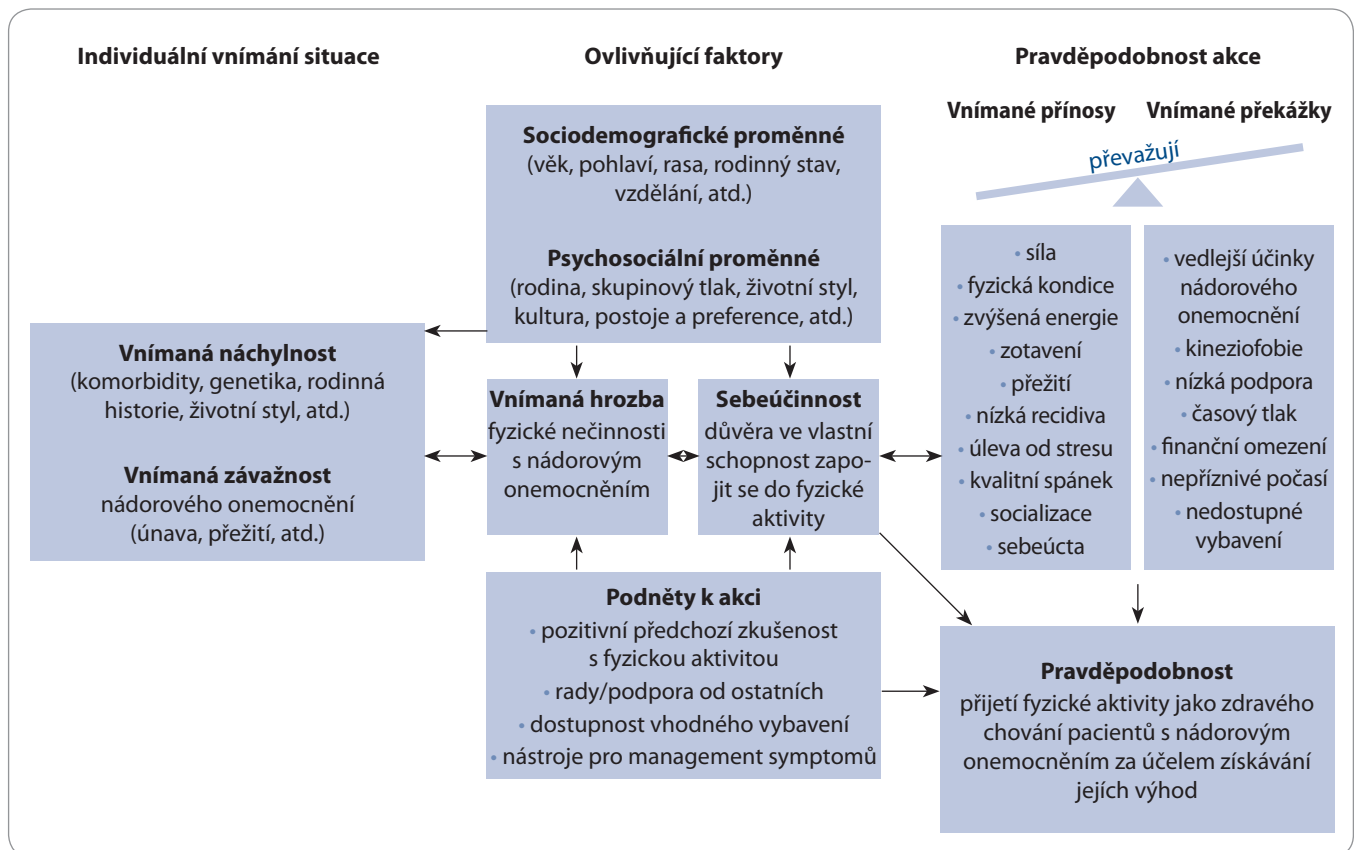


Schéma 1. Konceptuální model faktorů předpovídajících výkon pohybové aktivity i její udržení u pacientů s nádorovým onemocněním. Upraveno dle [7].

faktory zejména v oblasti komunikace a předávání informací. Významnou pozitivní roli zde přitom sehrává vnímaná kontinuální informační i sociální podpora a osobní angažovanost poskytovatelů zdravotní péče [7], jako bariéra je pak uváděna neefektivní komunikace mezi lékaři a ostatními zdravotnickými pracovníky i pacienty ohledně léčby, aktuálního zdravotního stavu, rehabilitačního plánu a procesu [12]. Vnímaná nedostatečná podpora zapojení pacientů do programu PA spolu s nedostatkem informací a výše uvedenými komunikačními bariérami se tak ve výsledku může negativním způsobem promítnout nejen do kvality procesu hledání a optimalizace vhodného programu PA, ale i do motivace pacientů účast v těchto programech vůbec zahájit a následně v ní setrvat. V této souvislosti je třeba upozornit i na nedostatek znalostí zdravotnických odborníků o přínosech PA a nízkou ochotu indikovat onkologickým pacientům programy PA [18].

Sociální opora

Sociální opora hraje nepochybně významnou roli v celém procesu zvládnání onkologického onemocnění. Více než 80 % pacientů získává informace o léčbě a podporu v léčebném procesu ze své sociální sítě, která jim pomáhá porozumět informacím a poskytuje jim podporu [19]. V této souvislosti sehrává významnou roli v povzbuzení k zapojení se do programu PA kontakt s vrstevníky, kteří měli zkušenosti s léčbou nádorového onemocnění [12]. Skupinové cvičení je pacienty často vnímáno i jako prostředek snižující jejich izolaci tím, že jim poskytuje příležitosti k socializaci [7] a současně umožňuje sdílení zkušeností i části léčebného procesu. Někteří pacienti dokonce považovali zařazení do vrstevnické skupiny za nejdůležitější faktor pro zahájení vlastní účasti na programu PA a setrvání v něm [20]. Významnou roli v tomto kontextu pak připisovali i rozvoji nových sociálních sítí umožňujících poskytování vzájemné péče a ře-

šení řady praktických otázek, jako např. spolujízdy. Využívání vrstevnických skupin pacientů tak může zřejmě poměrně významným způsobem usnadnit implementaci programů PA, poněvadž zvyšuje a udržuje jejich zapojení [21].

Intrapsychické faktory

Tato oblast se v kontextu řešení problematiky jeví jako nejméně prozkoumaná, a to zejména s ohledem na možné intervenující vlivy osobnostní a motivační struktury pacientů. Co se týče mapování postojů k zapojení do programů PA, shrnují je velmi komplexně závěry systematické přehledové studie [7], která pokrývala všechny výzkumné designy, typy nádorového onemocnění i věkové a genderové skupiny. Napříč typy nádorových onemocnění pacienti vykazovali pozitivní postoje k účasti na PA i zájem a ochotu zapojit se do PA za účelem získání jejich výhod. Pacienti rovněž věřili, že je PA prospěšná pro řadu ukazatelů v oblasti jejich fyzického zdraví i pro je-

jich duševní pohodu, resp. pro zlepšení psychického zdraví. Většina z nich rovněž vnímala, že cvičení má potenciál minimalizovat vedlejší účinky léčby související s nádorovým onemocněním, a to zejména únavu, což lze považovat za pozitivní zjištění, neboť právě únava byla opakovaně identifikována jako hlavní fyziologická překážka účasti onkologických pacientů na programech PA. Psychosociální bariéry pak zahrnovaly zejména nízkou motivaci pacientů, což je v souladu se zjištěními dalších autorů [22]. Motivace onkologických pacientů ke cvičení závisí zejména na jejich zkušenostech s fyzickým cvičením před a během léčby onemocnění [23]. Významnou roli zde však pravděpodobně sehrává výše zmíněná role sociální opory a některé osobnostní vlivy, jako např. úroveň otevřenosti novým zkušenostem, svědomitost, seberegulace apod. V predikci úrovně pohybové aktivity se u onkologických pacientů uplatňuje i emoční požitok z PA a vědomí vlastní účinnosti (self-efficacy) [24], v rámci jejich zapojení a udržení v programech PA pak intervenuje vnímaná úroveň pocitu zodpovědnosti za vlastní zdraví [12].

Obraz bariér a podpůrných faktorů sehrávajících roli při zapojení onkologických pacientů do programů pohybových aktivit je tudíž zjevně multifaktoriální, přičemž zejména individuální faktory sehrávající roli v tomto druhu zdraví podporujícího chování dosud nejsou uspokojivě prozkoumány.

Možnosti využití modelu přesvědčení o zdraví v rámci predikce/identifikace překážek a podpůrných faktorů zapojení onkologických pacientů do programů pohybové aktivity

Zavádění pohybových programů do systému podpůrné onkologické léčby má nepochybně řadu úskalí. S ohledem na maximalizaci benefitů, jež z realizace těchto programů plynou, je nezbytné zvolit vhodnou strategii implementace programu PA do stávajícího systému péče, což vyžaduje nejen jeho přizpůsobení pacientům, ale i možnostem konkrétního lékařského zařízení. K danému účelu může být jako vhodný nástroj velmi dobře využit model přesvědčení

o zdraví (The Health Belief Model – HBM), který je hojně aplikován v preventivních programech nebo intervencích zaměřených na změnu chování ke zdraví [25]. Jedná se sice o teoretický model, pro svoji využitelnost v praxi je však široce uplatňován ve výzkumu podpory zdraví a prevence nemocí, a to jak pro pochopení, tak i k předvídání chování sledované populace ke zdraví. Velmi dobře uplatnitelný je přitom i pro oblast pohybových aktivit a cvičení [26]. Na jeho základě byla vyvinuta i osmnáctipoložková škála The Health Belief Model Scale for Exercise (HBMS-E), která je spolehlivým nástrojem pro hodnocení zdravotního přesvědčení o cvičení, jehož pochopení pomáhá zdravotníkům vyvinout účinné intervence pro zdraví a vyhodnocovat jejich účinnost [27]. Další inspirativní praktickou aplikací modelu je např. konceptuální model vytvořený v rámci syntézy zdrojů v systematické přehledové studii, který ilustroval hlavní závěry zahrnutých studií z hlediska faktorů ovlivňujících fyzickou výkonnost pacientů s nádorovým onemocněním a současně i jejich udržení se v PA jako ve zdraví podporujícím chování [7]. Výsledný konceptuální model založený na HBM poměrně detailně ilustruje, které faktory předpovídají výkon pohybové aktivity i její udržení u pacientů s nádorovým onemocněním (schéma 1).

Z výše uvedeného je zjevné, že se jedná o komplexní problematiku, do jejíhož výsledku se promítá celá řada významných interních i externích vlivů, na základě jejichž důkladné analýzy lze maximalizovat potenciál zavádění programů pohybových aktivit do onkologické péče i jejich výslednou efektivitu. Systematický přehled účinností implementačních strategií ke zvýšení fyzické aktivity pacientů během onkologické léčby a po ní ukázal [12], že strategie přizpůsobené individuálním potřebám pacientů zahrnující individuální prvky (poradenství, motivační pohovory, využití zpětné vazby, rady pro cvičení poskytované zdravotnickými odborníky aj.) a interaktivní prvky (např. krokoměr), jsou při zvyšování využívání fyzické aktivity pacientů úspěšnější, poněvadž pravděpodobně pomáhají udržet motivaci pacientů k pohybové aktivitě.

Závěr

Pohybová aktivita představuje nepochybně účinnou metodu podpory onkologické léčby a současně hraje významnou roli i v prevenci. Jelikož ovlivňuje nejen fyzickou výkonnost, ale i celou řadu dalších ukazatelů fyzického a duševního zdraví, měla by být integrována jako důležitá součást péče o onkologické pacienty do komplexní strategie udržení jejich zdraví [28]. I když lze zdravotní i psychosociální přínosy zapojení pacientů do programů PA na jejich aktuální stav i vývoj onemocnění a průběh léčby považovat za jednoznačně prokazané [28], může se lékařům, zdravotnickému personálu i pacientům jevit doporučení fyzické aktivity jedincům potýkajícím se s život ohrožujícím onemocněním jako zatěžující [4], zejména pokud trpí chronickými komorbiditami nebo pocítují obtěžující vedlejší účinky onkologické léčby [3].

Pro aplikační praxi je proto velmi důležité, aby se klinická doporučení v tomto směru zaměřila na edukaci lékařů, zdravotnického personálu a zejména samotných pacientů a současně usilovala i o pozitivní ovlivňování jejich postoje ke cvičení, např. prostřednictvím zapojení do programů PA [22]. V rámci koncepce těchto programů se pak jeví jako nezbytné klást důraz nejen na motivaci k zapojení pacientů, ale i na jejich udržení v pohybové aktivitě, čemuž může napomoci volba vhodné implementační strategie, která zohledňuje identifikované individualizované překážky i protektivní faktory účasti onkologických pacientů na PA, a přispívá tak ve výsledku k udržení kvality jejich života. Konkrétní soubor fyzických aktivit by měl být v maximální možné míře individualizován, a to nejen v závislosti na typu nádorového onemocnění, ale i na způsobu léčby a příslušných komorbiditách [7], i když tento přístup klade zvýšené nároky na lékaře i zdravotnický personál, neboť je poměrně obtížné stanovit, jaký typ, intenzita a trvání fyzické aktivity bude mít u konkrétního pacienta pravděpodobně největší účinek [3].

Dedikace

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. Č. NU21-09-00558. Veškerá práva

podle předpisu na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

Literatura

- Can G, Erol O, Aydiner A et al. Non-pharmacological interventions used by cancer patients during chemotherapy in Turkey. *Eur J Oncol Nurs* 2011; 15(2): 178–184. doi: 10.1016/j.ejon.2010.07.005.
- Ginzac A, Passildas J, Gadéa E et al. Treatment-induced cardiotoxicity in breast cancer: a review of the interest of practicing a physical activity. *Oncology* 2019; 96(5): 223–234. doi: 10.1159/000499383.
- Misiąg W, Piszczczyk A, Szymańska-Chabowska A et al. Physical activity and cancer care: a review. *Cancers (Basel)* 2022; 14(17): 4154. doi: 10.3390/cancers14174154.
- Parker NH, Arlinghaus KR, Johnston CA. Integrating physical activity into clinical cancer care. *Am J Lifestyle Med* 2018; 12(3): 220–223. doi: 10.1177/1559827618759478.
- Lugo D, Pulido AL, Mihos CG et al. The effects of physical activity on cancer prevention, treatment and prognosis: a review of the literature. *Complement Ther Med* 2019; 44: 9–13. doi: 10.1016/j.ctim.2019.03.013.
- National Cancer Institute. Cancer survivors and physical activity. [online]. Available from: https://progressreport.cancer.gov/after/physical_activity.
- Elshahat S, Treanor C, Donnelly M. Factors influencing physical activity participation among people living with or beyond cancer: a systematic scoping review. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2021; 18(1): 50. doi: 10.1186/s12966-021-01116-9.
- Avancini A, Pala V, Trestini I et al. Exercise levels and preferences in cancer patients: a cross-sectional study. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(15): 5351. doi: 10.3390/ijerph17155351.
- Gildea GC, Spence RR, Jones TL et al. Barriers, facilitators, perceptions and preferences influencing physical activity participation, and the similarities and differences between cancer types and treatment stages: a systematic rapid review. *Prev Med Rep* 2023; 34: 102255. doi: 10.1016/j.pmedr.2023.102255.
- Granger CL, Connolly B, Denehy L et al. Understanding factors influencing physical activity and exercise in lung cancer: a systematic review. *Support Care Cancer* 2017; 25(3): 983–999. doi: 10.1007/s00520-016-3484-8.
- Haier J, Schaefer J. Economic perspective of cancer care and its consequences for vulnerable groups. *Cancers (Basel)* 2022; 14(13): 3158. doi: 10.3390/cancers14133158.
- IJsbrandy C, Hermens RPMG, Boerboom LWM et al. Implementing physical activity programs for patients with cancer in current practice: patients' experienced barriers and facilitators. *J Cancer Surviv* 2019; 13(5): 703–712. doi: 10.1007/s11764-019-00789-3.
- Maarse H, Jeurissen P, Ruwaard D. Results of the market-oriented reform in the Netherlands: a review. *Health Econ Policy Law* 2016; 11(2): 161–178. doi: 10.1017/S1744133115000353.
- Kučera Z, Pelikan J, Šteflová A. Health literacy in Czech population results of the comparative representative research. *Cas Lek Cesk* 2016; 155(5): 233–241.
- Houston AJ, Gunn CM, Paasche-Orlow MK et al. Health literacy interventions in cancer: a systematic review. *J Cancer Educ* 2021; 36(2): 240–252. doi: 10.1007/s13187-020-01915-x.
- Blaney JM, Lowe-Strong A, Rankin-Watt J et al. Cancer survivors' exercise barriers, facilitators and preferences in the context of fatigue, quality of life and physical activity participation: a questionnaire-survey. *Psychooncology* 2013; 22(1): 186–194. doi: 10.1002/pon.2072.
- Ottenbacher AJ, Day RS, Taylor WC et al. Long-term physical activity outcomes of home-based lifestyle interventions among breast and prostate cancer survivors. *Support Care Cancer* 2012; 20(10): 2483–2489. doi: 10.1007/s00520-011-1370-y.
- Roscoe CMP, Pringle A, Chandler C et al. The role of physical activity in cancer recovery: an exercise practitioner's perspective. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(6): 3600. doi: 10.3390/ijerph19063600.
- Arora NK, Finney Rutten LJ, Gustafson DH et al. Perceived helpfulness and impact of social support provided by family, friends, and health care providers to women newly diagnosed with breast cancer. *Psychooncology* 2007; 16(5): 474–486. doi: 10.1002/pon.1084.
- Rutledge TL, Kano M, Guest D et al. Optimizing endometrial cancer follow-up and survivorship care for rural and other underserved women: patient and provider perspectives. *Gynecol Oncol* 2017; 145(2): 334–339. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.03.009.
- Farrance C, Tsofliou F, Clark C. Adherence to community-based group exercise interventions for older people: a mixed-methods systematic review. *Prev Med* 2016; 87: 155–166. doi: 10.1016/j.pymed.2016.02.037.
- Eng L, Pringle D, Su J et al. Patterns, perceptions, and perceived barriers to physical activity in adult cancer survivors. *Support Care Cancer* 2018; 26(11): 3755–3763. doi: 10.1007/s00520-018-4239-5.
- Felsler S, Behrens M, Lampe H et al. Motivation and preferences of cancer patients to perform physical training. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2020; 29(4): e13246. doi: 10.1111/ecc.13246.
- Ungar N, Wiskemann J, Sieverding M. Physical activity enjoyment and self-efficacy as predictors of cancer patients' physical activity level. *Front Psychol* 2016; 7: 898. doi: 10.3389/fpsyg.2016.00898.
- Jones CL, Jensen JD, Scherr CL et al. The health belief model as an explanatory framework in communication research: exploring parallel, serial, and moderated mediation. *Health Commun* 2015; 30(6): 566–576. doi: 10.1080/10410236.2013.873363.
- Shafieian M, Kazemi A. A randomized trial to promote physical activity during pregnancy based on health belief model. *J Educ Health Promot* 2017; 6: 40. doi: 10.4103/jehp.jehp_19_15.
- Wu S, Feng X, Sun X. Development and evaluation of the health belief model scale for exercise. *Int J Nurs Sci* 2020; 7 (Suppl 1): 23–30. doi: 10.1016/j.ijnss.2020.07.006.
- Zyzniowska-Banaszak E, Kucharska-Mazur J, Mazur A. Physiotherapy and physical activity as factors improving the psychological state of patients with cancer. *Front Psychiatry* 2021; 12: 772694. doi: 10.3389/fpsyg.2021.772694.

A novel approach to cancer screening using the nematode *Caenorhabditis elegans*-based detection assays

Nový prístup ku skríningu zhubných nádorov pomocou detekčných testov použitím nematódy *Caenorhabditis elegans*

Kaiglová A., Kucharíková S.

Department of Laboratory Medicine, Faculty of Health Care and Social Work, Trnava, Slovakia

Summary

Background: Early diagnosis of cancer is essential for its effective treatment. Currently, established screening tests are cancer-specific and require screening for each type of cancer separately. The primary objective of cancer research is to develop methods that can detect multiple types of tumors from a single body fluid sample. Multicancer early detection tests aim to detect fragments of circulating tumor DNA, cell-free DNA, circulating microRNAs, or proteins released by cancer cells in the patient's body fluids. However, these tests are not suitable for routine cancer prevention due to their high cost. Therefore, in recent years, cancer screening tests have been developed to detect volatile organic compounds in urine using living organisms, such as nematodes, *Caenorhabditis elegans*. Measuring only 1 mm in length, *C. elegans* has the potential to offer a new, efficient, cost-effective, quick, and painless method to detect the presence of tumor. **Purpose:** The purpose of this review is to present an overview of the literature on the development and validation of *C. elegans*-based cancer detection methods. The potential benefits of these assays are significant, as they could become a valuable tool for the early identification and diagnosis of cancer, even though this research is still in its initial stages of development.

Key words

cancer – detection methods – cancer diagnosis – *Caenorhabditis elegans*

Súhrn

Východiská: Včasná diagnostika zhubných nádorov je nevyhnutná pre ich účinnú liečbu. V súčasnosti sú zavedené skrínigové testy špecifické pre jednotlivé typy zhubných nádorov, čo si vyžaduje testovanie pre každý typ zhubného nádoru zvlášť. Hlavným cieľom výskumu zhubných nádorov je vyvinúť metódy, ktoré dokážu odhaliť viacero typov malígnych nádorov z jednej vzorky telesnej tekutiny. Testy na včasnú detekciu viacerých typov zhubných nádorov sú zamerané na odhalenie fragmentov cirkulujúcej nádorovej DNA, voľnej DNA, cirkulujúcej mikroRNA alebo proteínov uvoľnených nádorovými bunkami v telesných tekutinách pacienta. Avšak kvôli vysokým nákladom nie sú tieto testy na prevenciu zhubných nádorov v bežnej zdravotnej starostlivosti vhodné. Preto sa v posledných rokoch venuje pozornosť skrínigovým testom na zhubné nádory, ktoré detegujú prchavé organické zlúčeniny v moči onkologických pacientov. Na takéto testy sa často využívajú živé organizmy, napr. hlístovce *Caenorhabditis elegans*. *C. elegans*, ktorý meria iba 1 mm, má potenciál ponúknuť novú, účinnú, nákladovo efektívnu, rýchlu a bezbolestnú metódu na zisťovanie prítomnosti malígnych nádorov. **Cieľ:** Cieľom tohto článku je predložiť prehľad literatúry o vývoji a overovaní metód detekcie malígnych nádorov pomocou nematód *C. elegans*. Potenciálne benefity týchto testov sú významné, pretože by sa mohli stať cenným nástrojom pre skorú identifikáciu a diagnostiku zhubných nádorov, aj keď tento výskum je stále v počiatočných štádiách vývoja.

Kľúčové slová

zhubné nádory – metódy detekcie – diagnostika zhubných nádorov – *Caenorhabditis elegans*

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.



Assoc. Prof. Soňa Kucharíková, PhD
Trnava University in Trnava
Faculty of Health Care
and Social Work
Department of Laboratory Medicine
Univerzitné námestie 1
918 43 Trnava
Slovakia
e-mail: sona.kucharikova@truni.sk

Submitted/Obdržané: 1. 2. 2024

Accepted/Prijaté: 5. 4. 2024

doi: 10.48095/ccko2024184

Introduction

According to global mortality data, cancer is one of the leading causes of death and a major obstacle to increasing life expectancy [1]. Cancer trends may change in the coming decades due to sociological, economic, and lifestyle changes associated with human development. However, population growth and aging are expected to contribute to an increase in cancer rates [2]. Early diagnosis and treatment are critical for the cure of many cancers. The detection and treatment of cancer will become increasingly important as the population ages and the incidence of cancer increases [3]. During the development of cancer, the body produces substances known as tumor markers. Tumor markers are not used to support a diagnosis, but rather to assess a patient's response to treatment or to monitor recurrence of the disease [4].

A continuing challenge for healthcare is the effectiveness of routine cancer screening tests. These tests are cancer-specific, meaning that separate evaluations must be performed for each type of cancer. However, the goal of cancer research is the development of screening tests capable of detecting multiple types of cancer from a single sample of body fluid, such as peripheral blood. This is achieved through multicancer early detection (MCED), which looks for fragments of circulating tumor DNA (ctDNA), cell-free DNA (cfDNA), circulating microRNAs (miRNAs) or proteins released by cancer cells in a patient's body fluids. Liquid biopsy refers to tests that obtain information from a patient's body fluids without taking a sample directly from the tumor. The usefulness of liquid biopsy in the monitoring of patients has been investigated in several studies [5–10]. However, the high cost of the MCED screening tests is a limiting factor.

In recent years, there has been a rapid accumulation of research in the scientific literature linking the presence of volatile organic compounds (VOCs) in urine with various cancers [11–14]. In fact, urine has several advantages over other biological fluids, including affordability, metabolite richness, ease of handling, and availabi-

lity in large quantities without invasive collection methods. Urine transports waste products from the blood and contains intermediates or end products of several metabolic pathways. Therefore, it can provide information not only from the urinary tract but also from distant organs through plasma collected by glomerular filtration [15,16]. Several studies have suggested that tumor growth is related to scent traces in urine, which can be detected by some animals such as dogs or mice [17–21]. However, the use of these animals in therapeutic trials is not feasible. For screening purposes, it is necessary to use simple organisms that are easy to handle in the laboratory, have low nutritional and growth requirements, and can reproduce rapidly in large numbers. A nematode, *C. elegans*, meets these criteria, as it is easily cultured in the laboratory, has a short life cycle with many offspring [22]. The olfactory system of this nematode is highly sensitive and effective in the detection and discrimination of a wide variety of chemical compounds, including volatile and water-soluble substances associated with food, danger, or other animals, including VOCs in urine from cancer patients [23]. Based on these findings, this review summarizes the basic facts and recent data that have led to the development of new cancer screening methods using *C. elegans*, with the aim of stimulating future research.

***C. elegans* – an organism used in cancer research and detection**

C. elegans is a multicellular organism that has been used as a model in biological research for more than 50 years. It is a small translucent worm that is easy to grow and maintain under laboratory conditions. As an adult, the hermaphrodite reaches a size of about 1 mm, whereas males are a little smaller. Hermaphrodites, which make up 99.9% of the population, can reproduce through self-fertilization using their own sperm or by mating with males. The population consists of only 0.01% males who solely produce sperm. Hermaphroditism facilitates the maintenance and reproduction of genetically defined strains of *C. elegans* [24]. Under normal conditions, in-

dividuals undergo four developmental stages designated L1, L2, L3, and L4. Each larval stage begins with a cuticle exchange, where a new cuticle is created and the old one is removed. The time required to reach adulthood depends on the temperature at which the nematodes grow. At a temperature of 20°C, development is completed in approximately 3.5 days. If the larvae develop on crowded plates or under food-free conditions, they enter an alternate larval stage known as the Dauer larva [25]. These larvae do not consume food, are thinner and have a thicker cuticle to prevent dehydration. Under optimal conditions, especially when the food source is restored, they can continue to develop. Cultivation of *C. elegans* typically involves the use of nematode growth medium supplemented with the *Escherichia coli* OP50 bacterial strain. Due to its well-understood genome and nervous system, *C. elegans* is a powerful tool for studying the molecular basis of disease. Its olfactory system is particularly sensitive and useful, as it can detect volatile chemicals at a distance [26].

Cancer is believed to change the metabolome of the organism, which can release its characteristic waste products into biofluids, including urine [27,28]. Changes in metabolism can lead to the production of VOCs, which are commonly found in malignant tumors and contribute to the odor of cancer [29]. *C. elegans* detects chemicals by exposing its sensory cilia to the environment through the cuticle. The adult nematode has 959 somatic cells, of which 302 are neurons. It is assumed that 16 pairs of bilaterally symmetric neurons, approximately 10% of the nervous system, participate in chemosensation [30]. Chemosensory neurons are found in the amphid, phasmid, and inner labial organs, which are directly or indirectly exposed to the environment [26]. *C. elegans* uses three pairs of olfactory neurons, AWA, AWB, and AWC, to detect attractive or repulsive odors. Typically, worms use AWA and AWC olfactory neurons to identify appealing substances, while AWB neurons are used to detect volatile aversive compounds [30–32]. Chemotaxis to volatile substances is

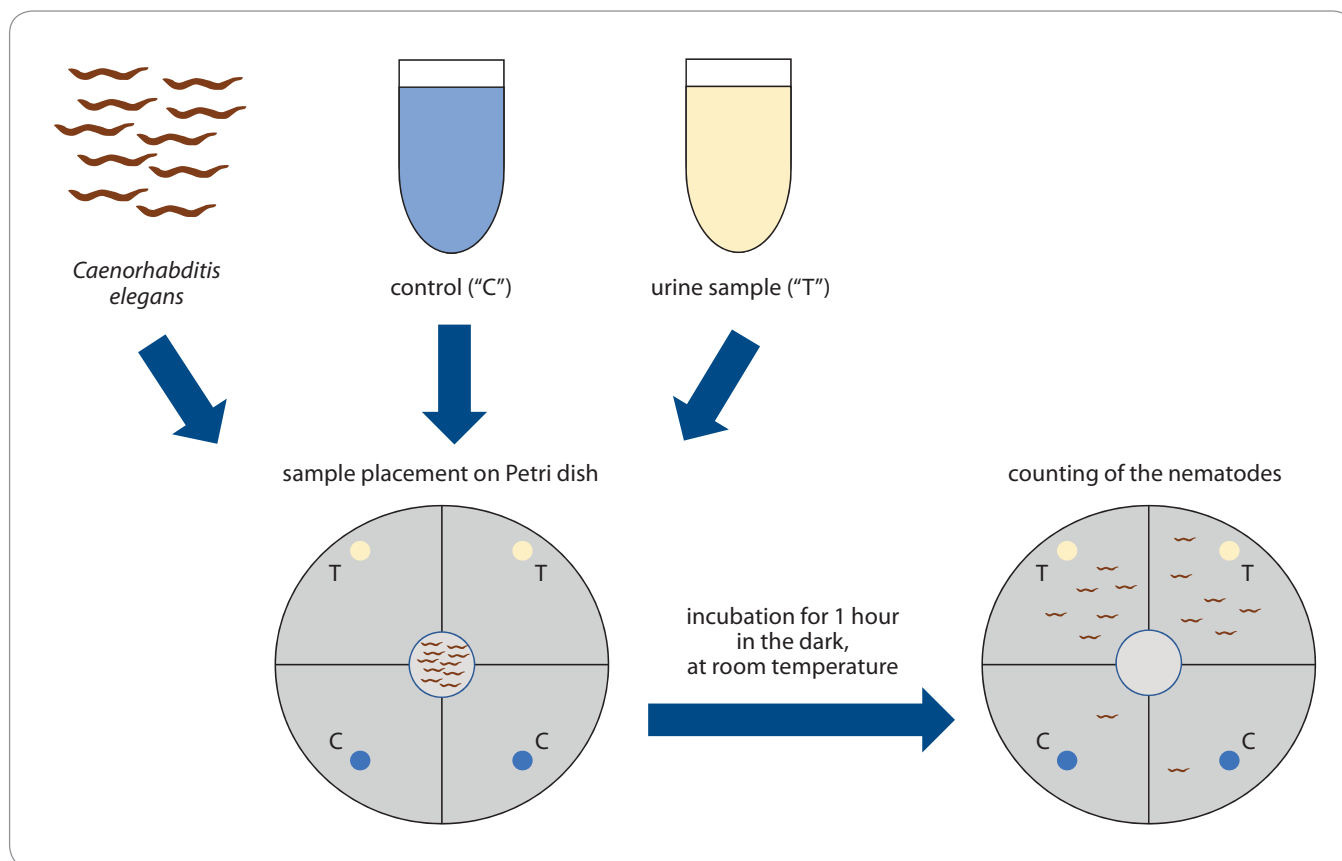


Fig. 1. An overview of a common scheme for chemotaxis assays using *Caenorhabditis elegans*. The assay involves placing test samples on one side of a Petri dish and a control on the opposite side. The Petri dish is divided into four quadrants by two perpendicular lines, creating four sections of equal size. A circle with a radius of 0.5 cm is marked at the point where the quadrant lines converge. Each quadrant has a designated point labeled either "T" or "C" that is 2 cm away from the dish's central point. These points are used as the application sites for the test substances: urine samples obtained from cancer patients or healthy volunteers (marked as "T") and a control solution consisting of buffer (marked as "C"). The worms are typically equidistant between the test and control areas. After exposure time, the worms are tracked and counted at both locations. Worms that are attracted move towards the tester region, while those that are repelled move away from it.

dependent on a trimeric G- α protein ODR-3, which is expressed in the AWA, AWB and AWC olfactory neurons [33].

Development of cancer detection assays using *C. elegans*

Following the information mentioned above, scientists have developed chemotaxis assays using *C. elegans* to evaluate the attractiveness or repulsiveness of volatile chemicals [33–39]. The complete genome sequence of this nematode is now known, encoding at least 1,500 G-protein coupled receptors, including olfactory receptors. The compact and well-characterized nervous system of this organism, together with access to transgenic strains, allows in-depth investigation of the neuronal mechanisms controlling behavioral responses [25,40].

In 1973, Ward et al. performed the first *C. elegans* chemotaxis experiments [34]. Following these experiments, numerous studies of chemotaxis in *C. elegans* have contributed to the understanding of the neuronal mechanisms responsible for behavioral responses to various stimuli. Since then, these experiments have been modified and used in various fields of research [35–39,41,42]. Chemotaxis assays in *C. elegans* usually involve placing test samples on one side of a Petri dish and a control on the opposite side, with the worms equidistant between the test and control areas (Fig. 1). After a specified exposure time, the worms are tracked and/or counted at both locations. Attracted worms migrate toward the tester region, while repelled worms move away from it [33,35,36]. Hirotsu

et al. documented that *C. elegans* nematodes were attracted to the urine of cancer patients, but avoided urine samples from healthy individuals [37]. In contrast, nematodes with ablated olfactory neurons did not show attraction to the urine of cancer patients, indicating that *C. elegans* can detect specific odors in the urine samples of these individuals [37]. The results of this study formed the basis for new cancer screening tests called "nematode nose" (N-NOSE), which are based on the chemotaxis characteristic of *C. elegans* [43,44]. For example, Kusumoto et al. investigated the diagnostic performance of N-NOSE using 76 samples from healthy participants and 180 samples from cancer patients [43]. They found that *C. elegans* olfaction allowed highly sensitive detection of gas-

trointestinal malignancies from urine through N-NOSE tests [43]. In another study, researchers used this clinical approach to detect early pancreatic cancer in humans [45]. The urine of pancreatic cancer patients (stage 0 or IA) and healthy volunteers was examined. Based on chemotactic indices, it was found that *C. elegans* nematodes were attracted to cancer-associated scents. This method has a higher sensitivity to detect early pancreatic cancer compared to existing diagnostic markers, based on changes in the preoperative and postoperative chemotaxis index [45]. Inaba et al. developed the N-NOSE combination method using information from two dilutions (10× and 100×) of urine samples from cancer patients, resulting in a significantly higher sensitivity for cancer detection [44]. Using the *C. elegans* behavioral assay, Thompson et al. successfully discriminated the urine of patients with early-stage prostate cancer from that of controls [46]. Currently, prostate-specific antigen (PSA) has the highest sensitivity of any biomarker for non-invasive detection of prostate cancer. However, it is characterized by low specificity, which can lead to overdiagnosis, as it can be excreted by malignant and nonmalignant epithelial cells. Therefore, there is a need for biomarkers that can complement or replace PSA, as needle biopsies resulting from overdiagnosis of prostate cancer can be invasive and dangerous [46].

It has previously been shown that *C. elegans* can detect malignant VOC signatures in canine urine samples. Namgong et al. conducted a study comparing *C. elegans* chemotaxis between urine samples from dogs with cancer and urine samples from healthy dogs without cancer [47]. Their results demonstrated a sensitivity of 85%, suggesting that *C. elegans* can detect the presence of cancer in a variety of prevalent canine malignancies. Furthermore, with a urine specificity of 90%, the test showed a low percentage of overidentification of cancer risk [47]. Based on the results of chemotactic assays using *C. elegans*, Kaiglová et al. hypothesized that urine from cancer patients contains specific odor traces. The study found

a significantly higher chemotactic index of the urine samples from the cancer group compared to the control group (urine samples from healthy volunteers, $P < 0.0001$) [48].

Together, these findings demonstrate that *C. elegans* may be a valuable tool for the early detection of cancer. The high sensitivity of the *C. elegans* chemotaxis assay indicate its potential to detect cancer at an early stage when treatment is most effective. Nevertheless, VOCs have also been associated with non-tumor pathologies, including tuberculosis [49] and diabetes [50], potentially compromising the specificity of the test. While the other studies mentioned above suggest the potential utility of *C. elegans* in cancer detection, further research is needed to validate the test in larger clinical trials.

Conclusions

The use of *C. elegans*-based screening tests has the potential to provide a sensitive, cost-effective, and non-invasive solution for cancer screening. However, it is important to note that this method is still in its early stages. Urine samples can be collected routinely and painlessly and the test can be performed quickly in a straightforward laboratory setting. The objective of a primary screening test for early cancer detection using the nematode olfactory system should be simplicity, non-invasiveness, and affordability. Although this review presents promising findings, additional research is necessary to validate *C. elegans* cancer-based detection methods. With the further development of this technique, *C. elegans* could become a valuable tool for the early detection and diagnosis of cancer.

Acknowledgements

We would like to acknowledge Iveta Adámková, Kamila Melniková, and Patrícia Hockicková for their dedicated work on *C. elegans* in our laboratory.

Contributors and supporting agencies

This study was supported by the KEGA grant No. 013TTU-4/2019, awarded by the Ministry of Education, Science, Research and Sport of the Slovak Republic.

References

1. Bray F, Laversanne M, Weiderpass E et al. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of pre-

mature death worldwide. *Cancer* 2021; 127(16): 3029–3030. doi: 10.1002/cncr.33587.

2. Fidler MM, Bray F, Soerjomataram I. The global cancer burden and human development: a review. *Scand J Public Health* 2018; 46(1): 27–36. doi: 10.1177/1403494817715400.

3. Tobore TO. On the need for the development of a cancer early detection, diagnostic, prognosis, and treatment response system. *Futur Sci OA* 2020; 6(2): FSO439. doi: 10.2144/foa-2019-0028.

4. Nagpal M, Singh S, Singh P et al. Tumor markers: a diagnostic tool. *Natl J Maxillofac Surg* 2016; 7(1): 17–20. doi: 10.4103/0975-5950.196135.

5. Fehlmann T, Kahraman M, Ludwig N et al. Evaluating the use of circulating microRNA profiles for lung cancer detection in symptomatic patients. *JAMA Oncol* 2020; 6(5): 714–723. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0001.

6. Hinestroza JP, Kurzrock R, Lewis JM et al. Early-stage multi-cancer detection using an extracellular vesicle protein-based blood test. *Commun Med (Lond)* 2022; 2: 29. doi: 10.1038/s43856-022-00088-6.

7. Jamshidi A, Liu MC, Klein EA et al. Evaluation of cell-free DNA approaches for multi-cancer early detection. *Cancer Cell* 2022; 40(12): 1537–1549. doi: 10.1016/j.ccell.2022.10.022.

8. Mencil J, Slater S, Cartwright E et al. The role of ctDNA in gastric cancer. *Cancers (Basel)* 2022; 14(20): 5105. doi: 10.3390/cancers14205105.

9. Xin L, Yue Y, Zihan R et al. Clinical application of liquid biopsy based on circulating tumor DNA in non-small cell lung cancer. *Front Physiol* 2023; 14: 1200124. doi: 10.3389/fphys.2023.1200124.

10. Nicholson BD, Oke J, Virdee PS et al. Multi-cancer early detection test in symptomatic patients referred for cancer investigation in England and Wales (SYMPPLY): a large-scale, observational cohort study. *Lancet Oncol* 2023; 24(7): 733–743. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00277-2.

11. Horstmann M, Steinbach D, Fischer C et al. Pd25-03 an electronic nose system detects bladder cancer in urine specimen: first results of a pilot study. *J Urol* 2015; 193(4): e560–e561. doi: 10.1016/j.juro.2015.02.1652.

12. da Costa BRB, De Martinis BS. Analysis of urinary VOCs using mass spectrometric methods to diagnose cancer: a review. *Clin Mass Spectrom* 2020; 18: 27–37. doi: 10.1016/j.clinms.2020.10.004.

13. Lett L, George M, Slater R et al. Investigation of urinary volatile organic compounds as novel diagnostic and surveillance biomarkers of bladder cancer. *Br J Cancer* 2022; 127(2): 329–336. doi: 10.1038/s41416-022-01785-8.

14. Woollam M, Siegel AP, Munshi A et al. Canine-inspired chemometric analysis of volatile organic compounds in urine headspace to distinguish prostate cancer in mice and men. *Cancers (Basel)* 2023; 15(4): 1352. doi: 10.3390/cancers15041352.

15. Marimuthu A, O'Meally RN, Chaerkady R et al. A comprehensive map of the human urinary proteome. *J Proteome Res* 2011; 10(6): 2734–2743. doi: 10.1021/pr2003038.

16. Bax C, Lotesoriere BJ, Sironi S et al. Review and comparison of cancer biomarker trends in urine as a basis for new diagnostic pathways. *Cancers (Basel)* 2019; 11(9): 1244. doi: 10.3390/cancers11091244.

17. Taverna G, Tidu L, Grizzi F et al. Olfactory system of highly trained dogs detects prostate cancer in urine samples. *J Urol* 2015; 193(4): 1382–1387. doi: 10.1016/j.juro.2014.09.099.

18. Guerrero-Flores H, Apresa-García T, Garay-Villar Ó et al. A non-invasive tool for detecting cervical cancer odor by trained scent dogs. *BMC Cancer* 2017; 17(1): 79. doi: 10.1186/s12885-016-2996-4.

19. Seo IS, Lee HG, Koo B et al. Cross detection for odor of metabolic waste between breast and colorectal cancer using canine olfaction. *PLoS One* 2018; 13(2): e0192629. doi: 10.1371/journal.pone.0192629.

20. Montes ÁG, López-Rodó LM, Rodríguez IR et al. Lung cancer diagnosis by trained dogs. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 52(6): 1206–1210. doi: 10.1093/ejcts/ezx152.
21. Kochevalina MY, Bukharina AB, Trunov VG et al. Changes in the urine volatile metabolome throughout growth of transplanted hepatocarcinoma. *Sci Rep* 2022; 12(1): 7774. doi: 10.1038/s41598-022-11818-0.
22. Meneely PM, Dahlberg CL, Rose JK. Working with worms: *Caenorhabditis elegans* as a model organism. *Curr Protoc Essent Lab Tech* 2019; 19(1).
23. Altun ZF, Hall DH. Nervous system general description. [online]. Available from: <https://wormatlas.org/hermaphrodite/nervous/mainframe.htm>.
24. Solis GM, Petrascheck M. Measuring *Caenorhabditis elegans* life span in 96 well microtiter plates. *J Vis Exp* 2011; (49): 2496. doi: 10.3791/2496.
25. Frézal L, Félix MA. *C. elegans* outside the Petri dish. *Elife* 2015; 4: e05849. doi: 10.7554/eLife.05849.
26. Bargmann CI. Chemosensation in *C. elegans*. *Worm-Book* 2006; 1–29. doi: 10.1895/wormbook.1.123.1.
27. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009; 324(5930): 1029–1033. doi: 10.1126/science.1160809.
28. Lanza E, Rocco M Di, Schwartz S et al. *C. elegans*-based chemosensation strategy for the early detection of cancer metabolites in urine samples. *Sci Rep* 2021; 11(1): 17133. doi: 10.1038/s41598-021-96613-z.
29. Daulton E, Wicaksono AN, Tiele A et al. Volatile organic compounds (VOCs) for the non-invasive detection of pancreatic cancer from urine. *Talanta* 2021; 221: 121604. doi: 10.1016/j.talanta.2020.121604.
30. Melkman T, Sengupta P. The worm's sense of smell: development of functional diversity in the chemosensory system of *Caenorhabditis elegans*. *Dev Biol* 2004; 265(2): 302–319. doi: 10.1016/j.ydbio.2003.07.005.
31. Zhang C, Yan J, Chen Y et al. The olfactory signal transduction for attractive odorants in *Caenorhabditis elegans*. *Biotechnol Adv* 2014; 32(2): 290–295. doi: 10.1016/j.biotechadv.2013.10.010.
32. Zhang C, Zhao N, Chen Y et al. The signaling pathway of *Caenorhabditis elegans* mediates chemotaxis response to the attractant 2-heptanone in a Trojan Horse-like pathogenesis. *J Biol Chem* 2016; 291(45): 23618–23627. doi: 10.1074/jbc.M116.741132.
33. Bargmann CI, Hartwig E, Horvitz HR. Odorant-selective genes and neurons mediate olfaction in *C. elegans*. *Cell* 1993; 74(3): 515–527. doi: 10.1016/0092-8674(93)80053-h.
34. Ward S. Chemotaxis by the nematode *Caenorhabditis elegans*: identification of attractants and analysis of the response by use of mutants. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1973; 70(3): 817–821. doi: 10.1073/pnas.70.3.817.
35. Yoshida K, Hirotsu T, Tagawa T et al. Odour concentration-dependent olfactory preference change in *C. elegans*. *Nat Commun* 2012; 3: 739. doi: 10.1038/ncomms1750.
36. Margie O, Palmer C, Chin-Sang I. *C. elegans* chemotaxis assay. *J Vis Exp* 2013; (74): e50069. doi: 10.3791/50069.
37. Hirotsu T, Sonoda H, Uozumi T et al. A highly accurate inclusive cancer screening test using *Caenorhabditis elegans* scent detection. *PLoS One* 2015; 10(3): e0118699. doi: 10.1371/journal.pone.0118699.
38. Worthy SE, Haynes L, Chambers M et al. Identification of attractive odorants released by preferred bacterial food found in the natural habitats of *C. elegans*. *PLoS One* 2018; 13(7): e0201158. doi: 10.1371/journal.pone.0201158.
39. Wakabayashi T, Nojiri Y, Takahashi-Watanabe M. Multiple chemosensory neurons mediate avoidance behavior to rare earth ions in *Caenorhabditis elegans*. *Biol Trace Elem Res* 2021; 199(7): 2764–2769. doi: 10.1007/s12011-020-02375-6.
40. Ruzsiewicz JA, Pinkas A, Miah MR et al. *C. elegans* as a model in developmental neurotoxicology. *Toxicol Appl Pharmacol* 2018; 354: 126–135. doi: 10.1016/j.taap.2018.03.016.
41. Bargmann CI, Horvitz HR. Chemosensory neurons with overlapping functions direct chemotaxis to multiple chemicals in *C. elegans*. *Neuron* 1991; 7(5): 729–742. doi: 10.1016/0896-6273(91)90276-6.
42. Battal D, Alkas FB, Kocadal K et al. Evaluation of the chemotactic and genotoxic effects of selected cycloartane-type glycosides on *Caenorhabditis elegans*. *Rec Nat Prod* 2023; 17(4): 648–663.
43. Kusumoto H, Tashiro K, Shimaoka S et al. Efficiency of gastrointestinal cancer detection by nematode-NOSE (N-NOSE). *In Vivo* 2020; 34(1): 73–80. doi: 10.21873/in-vivo.11747.
44. Inaba S, Shimozono N, Yabuki H et al. Accuracy evaluation of the *C. elegans* cancer test (N-NOSE) using a new combined method. *Cancer Treat Res Commun* 2021; 27: 100370. doi: 10.1016/j.ctarc.2021.100370.
45. Asai A, Konno M, Ozaki M et al. Scent test using *Caenorhabditis elegans* to screen for early-stage pancreatic cancer. *Oncotarget* 2021; 12(17): 1687–1696. doi: 10.18632/oncotarget.28035.
46. Thompson M, FERIA NS, Yoshioka A et al. A *Caenorhabditis elegans* behavioral assay distinguishes early stage prostate cancer patient urine from controls. *Biol Open* 2021; 10(3): bio057398. doi: 10.1242/bio.057398.
47. Namgong C, Kim JH, Lee MH et al. Non-invasive cancer detection in canine urine through *Caenorhabditis elegans* chemotaxis. *Front Vet Sci* 2022; 9: 932474. doi: 10.3389/fvets.2022.932474.
48. Kaiglová A, Špajdelová J, Kalistová J et al. Využití *Caenorhabditis elegans* při skríníngu onkologických ochorení. *Neswlab* 2020; 11(2): 83–84.
49. Neto MF, Nguyen QH, Marsili J et al. The nematode *Caenorhabditis elegans* displays a chemotaxis behavior to tuberculosis-specific odorants. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis* 2016; 4: 44–49. doi: 10.1016/j.jctube.2016.06.001.
50. Dalton P, Gelperin A, Preti G. Volatile metabolic monitoring of glycemic status in diabetes using electronic olfaction. *Diabetes Technol Ther* 2004; 6(4): 534–544. doi: 10.1089/1520915041705992.

Results of the study of factors predicting the risk of the development of grade III radiation-induced mucositis during radiation or chemoradiation therapy in patients with oral cavity and oropharynx cancer

Výsledky studie faktorů predikujících riziko vzniku poradiační mukozitidy stupně III během radioterapie nebo chemoradioterapie u pacientů s karcinomem ústní dutiny a orofaryngu

Hirna H. A.¹, Maltsev D. V.², Kostyshyn I. D.¹, Holotyiuk V. V.¹

¹ Department of Oncology Ivano-Frankivsk National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ivano-Frankivsk, Ukraine

² Laboratory of Immunology and Molecular Biology, Institute of Experimental and Clinical Medicine, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary

Background: Today, a number of methods and ways of prevention and treatment of radiation-induced mucositis of the oral cavity and oropharynx have been developed, but the represented approaches are still not effective enough. Therefore, to increase the effectiveness of the prevention and treatment of radiation-induced mucositis, it is necessary to approach this problem comprehensively and individually, and to evaluate the factors affecting the development of mucositis. **Materials and methods:** In this single-center prospective controlled non-randomized clinical trial, the results of clinical observation of the development of complications of radiation and chemoradiation therapy in 105 patients with a newly diagnosed squamous cell cancer of the oral cavity and oropharynx were analyzed. Factors affecting the risk of the development of grade III radiation-induced mucositis including the age, gender of the patients, their general condition before the treatment according to World Health Organisation scales, type of the treatment and its doses, additional use of immunotherapy with alpha/beta defensins, characteristic signs of the tumor process and all indices of the immune status of the patients before the treatment have been analyzed. **Results:** The method of construction and analysis of one-factor logistic regression models, where 24 indices were analyzed as factorial features, showed that the reduction of the risk of the development of grade III radiation-induced mucositis is predicted by several factors: immunotherapy, gender, serum concentrations of IgG and IgA. A decrease ($P < 0.001$) in the risk of the development of grade III radiation-induced mucositis was revealed if immunotherapy with alpha/beta defensins (with a total dose of 40 mg) was included into the treatment scheme (relative odds (RO) 0.05; 95% reference interval (RI) 0.02–0.18), in comparison with patients of the groups where it was not present or this immune agent was used in a total dose of 60 mg ($P = 0.001$, RO 0.06; 95% RI 0.01–0.30). The next factorial sign was gender, namely the risk of the development of grade III radiation-induced mucositis was lower for men ($P = 0.003$; RO 0.15; 95% RI 0.04–0.53) compared to women. An increase ($P = 0.024$) in the risk of the development of grade III radiation-induced mucositis with an increase in the initial level of IgG serum concentration was revealed, (RO 1.08; 95% RI 1.01–1.16) for each 1 mg/mL, as well as an increase ($P = 0.044$) in the possibility of the appearance of grade III radiation-induced mucositis with an increase in the serum concentration of IgA (RO 1.23; 95% RI 1.01–1.50) for every 1 mg/mL also before the beginning of the treatment. Multifactorial analysis has also confirmed that the risk of the development of grade III radiation-induced mucositis increases ($P = 0.008$) with a high serum IgG concentration before the treatment or with an increase in this index during therapy (RO 1.13; 95% RI 1.03–1.09) for

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

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

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

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



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

Submitted/Obdrženo: 22. 11. 2023
Accepted/Přijato: 31. 1. 2024

doi: 10.48095/ccko2024189

every 1 mg/mL (when standardized by other risk factors). It was determined that when standardizing according to other factors (gender, IgG level), the risk of the development of grade III radiation-induced mucositis in the use of the immune agent alpha/beta defensins in a total dose of 40 mg per course decreases ($P < 0.001$; RO 0.08; 95% RI 0.02–0.27) compared to patients with oral cavity and oropharynx cancer who were not treated with immunotherapy. The risk of the development of grade III radiation-induced mucositis also decreases ($P = 0.001$) in the use of immunotherapy in a higher dose, i.e. 60 mg per course (RO 0.03; 95% RI 0.004–0.24 compared to patients whose treatment did not include immunotherapy (when standardized by other factors). **Conclusion:** As a result of this controlled clinical study, some factors were determined in addition to the radiation as those affecting the risk of the development of grade III radiation-induced mucositis in patients with oral cavity and oropharynx cancer during special treatment. These factors comprise the inclusion of immunotherapy with alpha/beta defensins into the specific treatment; gender, and baseline levels of serum IgG and IgA concentrations suggest a pattern in which the higher the serum IgG and IgA concentrations are before the start of the treatment, the greater is the likelihood of severe radiation-induced mucositis degree during special therapy. The results of the study of humoral state of the immune system in patients with oral cavity and oropharynx cancer before the beginning of chemoradiation therapy can be used as prognostic risk factors for the development of severe gamma-irradiation-induced mucositis of the oropharyngeal area, as well as an indication for the use of immunotherapeutic agents (in particular, alpha/beta defensins) that are able to polarize the immune response towards type 1 T-helpers through their immunomodulatory action.

Key words

cancer – oral cavity – oropharynx – chemoradiation – immunotherapy – alpha/beta defensins – immunity – mucositis

Souhrn

Východiska: K dnešnímu dni byla vyvinuta řada metod a technik pro prevenci a léčbu poradiační mukozitidy ústní dutiny a orofaryngu, ale uvedené přístupy stále nejsou dostatečně účinné. Pro zvýšení účinnosti prevence a léčby poradiační mukozitidy je proto nutné přistupovat k tomuto problému komplexně a individuálně a posoudit faktory ovlivňující vznik tohoto onemocnění. **Materiál a metody:** Tato prospektivní nerandomizovaná kontrolovaná klinická studie z jednoho centra analyzovala výsledky klinického sledování rozvoje komplikací po radioterapii a chemoradioterapii u 105 pacientů s nově diagnostikovaným dlaždicobuněčným karcinomem ústní dutiny a orofaryngu. Byly analyzovány faktory ovlivňující riziko vzniku poradiační mukozitidy stupně III, vč. věku, pohlaví pacientů, jejich celkového stavu před léčbou podle stupnice Světové zdravotnické organizace, typu léčby a její dávky, dodatečného podání imunoterapie alfa/beta defenziny, charakteristických příznaků nádorového procesu a všech ukazatelů imunitního stavu pacienta před léčbou. **Výsledky:** Metoda konstrukce a analýzy jednofaktorových logistických modelů regrese, ve kterých bylo analyzováno 24 ukazatelů jako faktoriální prvky, ukázala, že snížení rizika vzniku poradiační mukozitidy stupně III je predikováno několika faktory: imunoterapií, pohlavím a sérovými koncentracemi IgG a IgA. Bylo zjištěno snížení ($p < 0,001$) rizika vzniku poradiační mukozitidy stupně III, pokud byla do léčby pacientů zařazena imunoterapie alfa/beta defenziny v celkové dávce 40 mg (relativní poměr šancí (relative odds – RO) 0,05; 95% referenční interval (RI) 0,02–0,18) oproti pacientům ve skupině bez imunoterapie a ve skupině s touto imunoterapií v celkové dávce 60 mg ($p = 0,001$; RO 0,06; 95% RI 0,01–0,30). Dalším faktorem bylo pohlaví, konkrétně u mužů bylo ve srovnání s ženami riziko vzniku poradiační mukozitidy stupně III nižší ($p = 0,003$; RO 0,15; 95% RI 0,04–0,53). Bylo zaznamenáno zvýšení rizika ($p = 0,024$) mukozitidy stupně III při zvýšení výchozí hladiny sérové koncentrace IgG (RO 1,08; 95% RI 1,01–1,16) na každý 1 mg/ml a zvýšení ($p = 0,044$) pravděpodobnosti vzniku mukozitidy stupně III se zvýšením hladiny sérové koncentrace IgA (RO 1,23; 95% RI 1,01–1,50) na každý 1 mg/ml, také před léčbou. Multivariační analýza rovněž potvrdila, že riziko vzniku poradiační mukozitidy stupně III se zvyšuje ($p = 0,008$) s vysokou hladinou sérové koncentrace IgG před léčbou nebo se zvýšením tohoto ukazatele během léčby (RO 1,13; 95% RI 1,03–1,09) na každý 1 mg/ml (při standardizaci na ostatní rizikové faktory). Bylo zjištěno, že při standardizaci na další faktory (pohlaví, koncentrace IgG) je riziko vzniku mukozitidy stupně III při použití imunopresiva alfa/beta defenzinů v celkové dávce 40 mg na kúru sníženo ($p < 0,001$; RO 0,08; 95% RI 0,02–0,27) ve srovnání s pacienty s karcinomem ústní dutiny a orofaryngu, kteří imunoterapii nedostávali. Podobně je riziko vzniku poradiační mukozitidy stupně III sníženo ($p = 0,001$) při použití imunoterapie ve vyšší dávce, tj. 60 mg na jeden cyklus (RO 0,03; 95% RI 0,004–0,24) ve srovnání s pacienty, kteří imunoterapii nedostali (při standardizaci na ostatní faktory). **Závěr:** Tato kontrolovaná klinická studie identifikovala další faktory, které kromě samotného ozařování ovlivňují riziko vzniku poradiační mukozitidy stupně III u pacientů s karcinomem ústní dutiny a orofaryngu během speciální léčby. Mezi tyto faktory patří zařazení imunoterapie alfa/beta defenziny do speciální léčby, pohlaví a výchozí sérové koncentrace IgG a IgA, přičemž platí, že čím vyšší jsou sérové koncentrace IgG a IgA v době zahájení léčby, tím větší je pravděpodobnost vzniku závažnější poradiační mukozitidy během speciální léčby. Výsledky studie humorálního stavu imunitního systému pacientů s karcinomem ústní dutiny a orofaryngu před zahájením chemoradioterapie lze využít jako prognostické rizikové faktory pro vznik závažné poradiační mukozitidy orofaryngu a také jako indikaci pro použití imunoterapeutických látek, zejména alfa/beta-defenzinů, které jsou díky imunomodulačnímu účinku schopny polarizovat imunitní odpověď směrem k pomocným T-lymfocytům typu 1.

Klíčová slova

karcinom – ústní dutina – orofarynx – chemoradioterapie – imunoterapie – alfa/beta defenziny – imunita – epitel

Introduction

During radiation or chemoradiation therapy of patients with oral cavity or oropharynx cancer, the development of radiation-induced mucositis of any grade of severity leads to a decrease in the quality of life of the patients and is

the most exhausting of the complications of study treatment [1,2]. Therefore, the occurrence of grade III radiation-induced mucositis forces the premature completion of chemoradiation therapy at a dose that is insufficient to achieve an optimal antitumor result, which in-

creases the risk of recurrence of neoplasia, or to take a break only during the radiation stage of therapy, which can cause secondary radio-resistance of the tumor, which will be manifested later upon resumption of the irradiation courses after recovery from mucositis [3,4].

Due to the concentration of many efforts in performance the clinical research, a number of methods and ways of prevention and treatment of radiation-induced mucositis of the oral cavity and oropharynx have been developed, since this approach can be the key one in the results of treatment improvement and prolonging the endurance of patients with cancer of the oral cavity and oropharynx [5,6]. However, the represented approaches are still not effective enough; thus the results of their application in clinical practice leave unsatisfactory results in many oncological patients having mucositis as a complication of chemotherapy. The evidence obtained in recent studies indicates that in order to increase the effectiveness of the prevention and treatment of radiation-induced mucositis, it is necessary to approach this problem comprehensively and individually and to evaluate other known factors influencing the development of the inflammatory reaction of oral cavity mucous membrane of a severe grade, in addition to the source of ionizing radiation. As it was shown by Sougiannis et al., the effect of radiation therapy is associated with the induction of immune inflammation reactions on the mucous membranes, the nature and intensity of which is determined not only by the properties of the radiation, but also by the immune status of the human body. Therefore, it is advisable to search for potential immune factors that can contribute to the development of grade III mucositis during the exposure to radiation therapy in cancer patients, which would allow to find methods of influencing the immune status to prevent complications of study treatment. It is also known that some immunotherapeutic agents, such as interferons of various classes [7,8], thymosin- α 1 [9], interleukin 2 [10], which have demonstrated effectiveness in oncology as antitumor agents, also have adjuvant and tolerogenic effects on chemoradiation therapy, which improves the tolerability of study therapy and can potentially be associated with a reduction in the risk of radiation-induced mucositis development. In such cases, their positive effect is found in the immunomodulatory effect, which rebuilds the nature of the immune system response to radiation damage of the mucous membrane in the oral cavity during chemoradiation therapy. Nevertheless, the side effects of tested immunotherapeutic agents [7] as well as frequent cases of resistance to their immunomodulatory action [8] force us to look for new, more effective and safer ways of immunotropic influence in oncology. As it is indicated by Adyans et al., natural and recombinant alpha/beta defensins are currently among the most promising immunomodulatory agents in oncology [11]. Therefore, in the course of specially planned controlled clinical studies, it seems promising to determine the potential protective effects of these agents regarding the development of radiation-induced mucositis in patients with oral cavity and oropharynx cancer during courses of study treatment.

ulatory effect, which rebuilds the nature of the immune system response to radiation damage of the mucous membrane in the oral cavity during chemoradiation therapy. Nevertheless, the side effects of tested immunotherapeutic agents [7] as well as frequent cases of resistance to their immunomodulatory action [8] force us to look for new, more effective and safer ways of immunotropic influence in oncology. As it is indicated by Adyans et al., natural and recombinant alpha/beta defensins are currently among the most promising immunomodulatory agents in oncology [11]. Therefore, in the course of specially planned controlled clinical studies, it seems promising to determine the potential protective effects of these agents regarding the development of radiation-induced mucositis in patients with oral cavity and oropharynx cancer during courses of study treatment.

Aim of the study

This study aimed to determine the prognostic factors of the risk of the development of grade III radiation-induced mucositis in patients with oral cavity and oropharynx cancer during the radiation or chemoradiation stage of treatment in order to improve the endurance of patients by improving the methods of prevention and treatment of radiation damage to the mucous membrane in the oropharyngeal area.

Materials and methods

In this single-center prospective controlled non-randomized clinical trial, there were analyzed the results of laboratory examination, treatment, and clinical observation of 105 patients with a newly diagnosed squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. The study was performed on the basis of the surgical department of head and neck pathology and the radiological department of the communal non-profit enterprise Precarpathian Clinical Oncology Center of the Ivano-Frankivsk Regional Council from 2017 to 2022. All patients were acquainted with the treatment plan, which was certified by signing a written informed consent, following the principles of the Declaration of

Helsinki. The Ethics Committee of Ivano-Frankivsk National Medical University approved the research protocol (protocol No. 94/17 dated 16.11.2017)

The age of the patients ranged from 33 to 85 years, and the average index was 60.3 ± 9.8 years (\pm SD). A total of 87.6% were men (92 patients) and 12.4 % were women (13 patients). During the additional examination, more than 90% had an unsanitized oral cavity, which, accordingly, was rectified before the beginning of the treatment, namely by professional oral hygiene, treatment of chronic foci of infection or tooth root extraction. In case of the presence of metal dental crowns, protective plastic mouth guards were made for the patients during radiation therapy to prevent secondary irradiation of the oral cavity mucous membrane.

All patients were divided into the groups depending on the therapy scheme at the first stage of the study treatment. Group I (RT+IT) included 25 patients receiving radiation therapy and immunotherapy with alpha/beta defensins (40 mg); group II (CH/RT+IT) included 20 patients receiving radiation therapy with intra-arterial chemotherapeutic potentiation and immunotherapy (40 mg); group III (RT+2IT) included 20 patients receiving gamma therapy against the background of immunotherapy in an increased dose (60 mg); group IV (RT) included 20 patients receiving radiation therapy only; group V (CH/RT) included 20 patients receiving radiation therapy with regional intra-arterial chemotherapy without immunotherapy. Groups IV and V were comparators.

The choice of the treatment method was regulated by the "Standards of diagnosis and treatment of cancer patients"; in particular, by the clinical protocol for providing medical care to patients with oral cavity and oropharynx cancer – Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 554, dated September 17, 2007, with changes and additions made by Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 247, dated March 28, 2016.

The method for performing the radiation course consisted in the application of remote gamma irradiation using Cobalt-60 device to the tumor area and

Tab. 1. Allocating patients to treatment groups depending on the histological differentiation of the tumor.

Groups	Highly differentiated G1		Moderately differentiated G2		Low-differentiated G3		P 0.705
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
I – RT+IT	8	32	10	40	7	28	
II – CH/RT+IT	5	25	11	55	4	20	
III – RT+2IT	6	30	11	55	3	15	
IV – RT	5	25	13	65	2	10	
V – CH/RT	8	40	10	50	2	10	
total	32	31	55	52	18	17	

% – frequency, abs. – absolute number of patients, CH/RT – chemoradiotherapy, IT – immunotherapy, RT – radiation therapy

Tab. 2. Allocating patients to treatment groups depending on the form of tumor growth.

Groups	Exophytic tumor growth		Endophytic tumor growth		Mesophytic tumor growth		P 0.917
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
I – RT+IT	1	4	16	64	8	32	
II – CH/RT+IT	1	5	14	70	5	25	
III – RT+2IT	3	15	12	60	5	25	
IV – RT	3	15	11	55	6	30	
V – CH/RT	2	10	13	65	5	25	
total	10	9	66	63	29	28	

% – frequency, abs. – absolute number of patients, CH – chemoradiotherapy, IT – immunotherapy, RT – radiation therapy

the area of regional lymph drainage up to a total dose of 36–40 Gy (single focal dose 2–2.5 Gy, 5 sessions per week).

Depending on the location of the tumor in the oral cavity or oropharynx, patients of the groups underwent catheterization of the superficial temporal artery or the external carotid artery. Regional intra-arterial chemotherapy with cisplatin at a dose of 20 mg/m² was performed since the first day of radiation therapy for 5 days with the duration of cisplatin administration for 2–3 hours using a DSh-08 syringe pump. At the same time, patients received remote gamma therapy (RGT). After completion of chemotherapeutic potentiation, radiation therapy was continued up to a total dose of 40 Gy with control of general as well as local changes and blood parameters once a week.

Patients of groups I, II and III were additionally given immunotherapy with an

alpha/beta defensins medicine, according to two schemes of its administration to prevent and reduce the complications of radiation and chemoradiation therapy. The first is 2.0 mL intramuscularly twice a day for 5 days, starting 2 days before the study treatment, and 2.0 mL once a day during the next 10 days (total dose (TD) 40 mg). The second scheme of the administration of alpha/beta defensins consisted in increasing the dose to 2.0 mL intramuscularly twice a day for 10 days, starting 2 days before the beginning of study treatment, and 2.0 mL once a day during the next 10 days (TD 60 mg).

All patients had squamous cell carcinoma according to histological structure, and the grade of differentiation among the groups was various (Tab. 1). In general, there were most patients with histological differentiation G2 (52%) the observation, and the least with G3 (17%). According to the analy-

sis performed (comparison by the chi-square test), the study groups were compared according to the histological differentiation of the tumor before the treatment ($P > 0.05$).

The analysis of the distribution of patients depending on the form of tumor growth shows that the majority (66) of patients (63%) had endophytic tumors and least of them (10) had exophytic tumors (9%) (Tab. 2). There were 3 (15%) patients with an exophytic tumor in each of groups III and IV, 1 patient in each of groups I and II, and 2 (10%) patients in group V. Endophytic tumors were most common in group I – 16 patients (64%), and least common in group IV – 11 patients (55%). The mixed form of the tumor was distributed between the groups as follows: 8 (32%) patients in the group I and 5 (25%) patients in each of the groups II, III, V and 6 (30%) patients in group IV.

The comparison between the groups depending on the nature of tumor growth was performed using the chi-square test and no differences were found ($P > 0.05$).

In our study, there were 38 and 67 patients (36 and 64%) with oropharyngeal and oral cavity cancer, respectively (Tab. 3). According to tumor localization, the groups were comparable by the chi-square test ($P > 0.05$).

Staging of oral cavity and oropharynx cancer was carried out according to the international classification of TNM-7 (Tab. 4) [12]. In general, the study included 94 (89.5%) patients in an extensive-stage of the disease (III, IV) and only 11 (10.5%) patients had stages I–II. Only 18 (17.1%) patients did not have the spread of the tumor process to adjacent anatomical sites, but 87 (82.9%) patients had. In 68 (64.8%) patients, the tumor spread beyond more than one anatomical site. In 18 (17.1%) patients the tumor spread into the full-thickness of the bone tissue together with cancer of the mucous cellular part of the lower or upper jaws, the floor of the oral cavity or the hard palate.

Tab. 3. Allocating patients to treatment groups depending on localization.

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

% – frequency, abs. – absolute number of patients, CH – chemoradiotherapy, IT – immunotherapy, RT – radiation therapy

Tumor spreading to regional lymph nodes was noted in 82 (78.1%) patients, which was confirmed by diagnostic methods such as lymph node puncture biopsy, ultrasound, multi-slice CT or MRI examination. After performance of the analysis according to the chi-square test, the groups were compared according to the rate of metastasis into the regional lymph nodes ($P > 0.442$).

As it can be seen from Tab. 4, there were 7 patients (28%) with $T_3N_1M_0$ tumor

disease in group I and 8 patients (32%) in the same group who were not diagnosed with regional metastasis of oral cavity and oropharynx squamous cell cancer. Also, there was 1 (4%) patient with IVb (i.e. $T_4aN_3M_0$) tumor stage in this same group. In groups II, III and IV, there was also a majority of patients with tumors in $T_3N_1M_0$ stage, with 60, 30 and 25%, respectively. There were 4 (20%) patients in group V and the tumor did not form regional metastases into the lymphatic

Tab. 4. Allocating patients to treatment groups according to the international TNM-7 classification [12].

Staging		Group I RT-IT N = 25		Group II CH/RT-IT N = 20		Group III RT-2IT N = 20		Group IV RT N = 20		Group V CH/RT N = 20		Total abs.
		abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
$T_1N_0M_0$	I	1	4									1
$T_1N_1M_0$	III							1	5			1
$T_2N_0M_0$	II	5	20	1	5	2	10			1	5	9
$T_2N_1M_0$	III					1	5	2	10	3	15	6
$T_2N_2M_0$	IVa	1	4			1	5			1	5	3
$T_3N_0M_0$	III	2	8	1	5	2	10	2	10	4	20	11
$T_3N_1M_0$	III	7	28	12	60	6	30	5	25	3	15	33
$T_3N_2M_0$	IVa	2	8	2	10	4	20	5	25	3	15	16
$T_3N_3M_0$	IVb					1	5	1	5			2
$T_4aN_0M_0$	IVa							1	5	1	5	2
$T_4aN_1M_0$	IVa	3	12	2	10	3	15			3	15	11
$T_4aN_2M_0$	IVa	3	12	2	10			3	15	1	5	9
$T_4aN_3M_0$	IVb	1	4								1	

% – frequency, abs. – absolute number of patients, CH – chemoradiotherapy, IT – immunotherapy, RT – radiation therapy

Tab. 5. Allocating patients to treatment groups and indices according to ECOG, Karnofsky index.

Indices of general condition		Group I RT+IT N = 25		Group II CH/RT+IT N = 20		Group III RT+2IT N = 20		Group IV RT N = 20		Group V CH/RT N = 20		Total
		abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
		ECOG before treatment	1	21	84	19	95%	18	90%	12	60	
	2	3	12	1	5%	1	5%	8	40	4	20	
	3	1	4	–	–	1	5%	–	–	1	5	
Karnofsky index before the treatment, %		90 (80–90)		90 (80–90)		90 (90–90)		80 (70–90)		80 (70–90)		0.005

% – frequency, abs. – absolute number of patients, CH – chemotherapy, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, IT – immunotherapy, RT – radiation therapy

Tab. 6. Characteristics of patients according to groups and study treatment received. For indices (distribution law other than normal), the medians and the interquartile ranges (QI–QIII) are given. The comparison was performed according to the Kruskal-Wallis test.

1 st stage of study treatment	Group I RT+IT N = 25	Group II CH/RT+IT N = 20	Group III RT+2IT N = 20	Group IV RT N = 20	Group V CH/RT N = 20	Level of significance for difference, P
RGT dose, Gy	40 (39.5–40)	40 (38–40)	40 (36–40)	40 (37–40)	38 (36–40)	0.267
dose of cisplatin, mg		100 (100–175)			152.5 (100–172.5)	0.616

% – frequency, abs. – absolute number of patients, CH – chemotherapy, IT – immunotherapy, RGT – remote gamma therapy, RT – radiation therapy

nodes – T₃N₀M₀, and in a single quantity, 3 (15%) patients with each of the tumor diagnosis according to the international classification: T₂N₁M₀, T₃N₁M₀, T₃N₂M₀, T₄N₁M₀. Only 1 patient in the study was diagnosed with oral cavity or oropharynx cancer of T₁N₀M₀ and T₁N₁M₀ stage.

Before the beginning of the treatment, all patients were assessed for their general condition and quality of life, using the World Health Organisation scale according to Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG for assessing the general condition of the patient (performance status); the results are shown in Tab. 5. The majority of patients in all groups had ECOG1, but in groups IV and V, their percentages were 60 and 70%, respectively. In groups I–III, these percentages were 84–95%. Accordingly, there were more patients in the compar-

ison groups with ECOG2 – 8 (40%) and 4 (20%) patients, respectively. And there was 1 patient in each of groups I, III and V with ECOG3. After the statistical analysis, no differences were found between the groups according to the ECOG index before the treatment, P > 0.05 (Tab. 5).

In group I, 18 (72%) patients were admitted for the treatment; they had Karnofsky index 90%. In groups II and III, the majority of patients had also 90% – 14 (70%) and 16 (80%) patients, respectively, in contrast to patients of groups IV and V, where there were 7 (35%) such patients in each of them. Only in groups I, III and V, there was 1 patient in each of them who had low indices at the time of admission – the Karnofsky index was 50%. Comparison of the Karnofsky index rates before the treatment between groups was performed according

to ANOVA. The groups actually differ according to this index (Tab. 5). The median (Me) and interquartile range (Q_I–Q_{III}) are given for the Karnofsky index (the distribution law is different from normal). The comparison was performed according to the Kruskal-Wallis test.

Thus, during the first stage of study treatment, 18 (72%) patients of group I (RT+IT) received a radiation therapy dose of 40 Gy, 1 (4%) patient received 44 Gy, 4 (16%) patients received 38 Gy, 1 (4%) patient received 34 Gy and 1 (4%) patient 26 Gy (Tab. 6). Also, all patients of this group were administered 40 mg of an immune agent with alpha/beta defensins per course of the treatment.

Patients of group II (CH/RT+IT) had chemoradiation therapy against the background of immunotherapy with an alpha/beta defensins agent in a total

dose of 40 mg; during the first stage, 14 (70%) of them received 40 Gy of remote gamma therapy, 4 (20%) patients received 38 Gy, 1 (5%) patient received 36 Gy and 1 (5%) patient received 20 Gy. The average dose of administered cisplatin in the group was 125 mg, the minimum and maximum doses were 100 and 200 mg, respectively (Tab. 6).

In group III (RT+2IT), most (11) of the patients (55%) also received the planned treatment – 40 Gy of radiation therapy – and 1 patient (5%) received 44 Gy. In 4 (20%) patients, the treatment ended at the first stage with a total dose of RGT of 38 Gy, and 2 (10%) patients each had a total focal dose of 36 and 34 Gy.

In group III, all patients were performed telegamma therapy against the background of a higher dose of immunotherapy with an alpha/beta defensins agent (60 mg).

Group IV was a comparison group whose patients received only the radiation component of treatment; 12 (60%) of them received 40 Gy, 3 (15%) patients received 38 Gy, 3 (15%) patients received 36 Gy, 1 (5%) patient received 22 Gy and 1 (5%) patient received 20 Gy RGT (Tab. 6).

In group V, 9 (45%) patients received 40 Gy of remote gamma therapy, 4 (20%) patients received 38 Gy, 6 (30%) patients received 36 Gy, and 1 (5%) patient received 34 Gy. The average total dose of cytostatic in the group was 140 mg, the smallest total dose administered was 80 mg per course and the largest was 210 mg.

The patients who participated in this study before the beginning of the treatment were evaluated for systemic cellular (T-cell, NK-cell, T-NK-cell) and humoral (IgG, IgM, IgA) immunity. T-, NK-, and T-NK-cells were determined in blood serum with an Epics XL (USA) flow cytometer using IO Test CD3-FITC/CD (16⁺CD56) monoclonal antibodies, and with the use of Beckman Coulter (USA) reagents. The indices of humoral immunity – IgG, IgM, IgA – were determined. Venous blood sampling was performed in the morning, on an empty stomach, in two separate special test tubes. After that, one of them was centrifuged, blood serum was col-

lected and stored in a refrigeration system (freezer) at a temperature of about –20 °C until the performance of analytical procedures. The venous blood from the second test tube was examined for the quantitative content of T-, NK-, and T-NK-cells within 24 hours, according to the implementation protocol.

Evaluation of local cellular and humoral immunity (INF- α , INF- γ , IL-6, sIgA) before the beginning of the treatment was performed by studying these indices in oral fluid using an Epics XL (USA) flow cytometer and a human ELISA Kit. The saliva collection procedure was performed in the morning, on an empty stomach, before oral hygiene and without the use of stimuli for salivation. The amount of collected saliva was approx. 5–10 mL. Saliva samples were also stored in a refrigeration system in accordance with the requirements for direct analysis.

All immunological studies were performed on the basis of Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, O. O. Bohomolets National Medical University.

The study of NK-cell indices before the treatment among the groups shows that their concentrations were lowest in groups III and IV with median values 232 cells/ μ L and 235 cells/ μ L, respectively, and highest in group V with a value of 390.5 cells/ μ L. Also, the T-NK-cell concentrations in all groups were within the range 61.5–98 cells/ μ L (Tab. 7). According to these two indices, no differences between the groups were found after the statistical analysis performed ($P > 0.05$). However, the difference was found between groups II and III, as well as between groups II and IV according to the median T-cell index before the treatment (where $P < 0.02$) because the median values of the absolute numbers of T-cells in groups II, III and IV were 1,382; 928; and 827.5 cells/ μ L, respectively.

After statistical processing of the median indices of humoral and cellular immunity, no differences between the groups were found; for details, see Tab. 7. However, there is a difference between the groups in the value of IgG before the treatment – 10.507 and 5.35 mg/mL in groups III and I, respectively, ($P = 0.04$).

In other groups, it ranged from 7.09 to 9.945 mg/mL.

Statistical method of data processing

Statistical analysis of the results was performed using the Statistical software package EZR v. 1.54 (graphical user interface for R statistical software version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Statistical analysis of indices of systemic cellular natural antitumor immunity was performed using the IBM SPSS Statistics 23 package.

The distribution of quantitative indices was tested for normality using the Shapiro-Wilk test. In a normal distribution, quantitative indices are measured by the mean \pm standard deviation (\pm SD), and in the non-normal distribution – through the median (Me) and interquartile range (Q_1 – Q_{III}). Most of the parameters were not subject to the normal distribution law, so non-parametric criteria were used: the Kruskal-Wallis criterion and the Dunn or Mann-Whitney test were used for pairwise comparisons, taking into account the Bonferroni correction. The chi-square test was used to compare qualitative characteristics, and the posterior comparison was performed according to Fisher's exact test, taking into account the Bonferroni correction. The differences in the groups were indicated as P with an indication of the level of significance. The data were considered to be different at $P < 0.05$. The diagrams were provided in the form of bars with an indication (CI 95%).

Results

After the completion of the first stage of radiation or chemoradiation therapy, we determined the grade of mucositis in each of the groups. Mucositis phenomena were not observed in 12% of patients of group I, in 25% of group II and in 5% of group III until the end of the treatment; in these groups, 10–44% of patients had grade I radiation-induced mucositis in comparison with the absence of such patients in group IV and the presence of only 10% of patients in group V. It should be noted that in groups IV and V, there were 75 and 45% of patients with grade III mucositis (Fig. 1, 2), and in groups I, II and III,

Tab. 7. Median values of the indices of systemic cellular (T-cell, NK-cell, T-NK-cell), systemic humoral (IgG, IgM, IgA), local cellular (INF- α , INF- γ , IL-6) and humoral (sIgA) immunity in blood serum and oral fluid to oral cavity and oropharynx cancer before the study treatment in groups. The Kruskal-Wallis test was used for comparison. Posterior comparisons were performed according to the Dunn test.

	Group I RT+IT N = 25	Group II CH/ RT+IT N = 20	Group III RT+2IT N = 20	Group IV RT N = 20	Group V CH/RT N = 20	P
T-cell (CD3 ⁺), cells/ μ L	1,103	1,382 ³	928 ²	827.5 ²	1,093.5	0.002
NK-cell (CD3 ⁻ / CD16 ⁺ /CD56 ⁺), cells/ μ L	279	306	232	235	390.5	0.272
T-NK-cell (CD3 ⁺ / CD16 ⁺ /CD56 ⁺), cells/ μ L	84	98	78	79,5	61.5	0.241
IgG, mg/mL	5.35 ³	7.09	10.507 ¹	9.945	8.889	0.004
IgM, mg/mL	0.861	1.035	1.302	1.024	1.004	0.300
IgA, mg/mL	2.019	3.756	4.704	3.771	4.534	0.089
INF- α , pg/mL	0.01	0.563	3.561	0.01	0.564	0.081
INF- γ , pg/mL	1.824	2.251	3.217	2.91	2.196	0.168
IL-6, pg/mL	3.78	5.39	4.47	5.16	4.605	0.576
sIgA, mg/L	274.16	245.02	321.85	263	354.9	0.393

¹⁻³The difference between the groups is statistically significant, $P < 0.05$.

CH – chemotherapy, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, IL – interleukin, INF – interferon, IT – immunotherapy, NK – natural killer, RT – radiation therapy



Fig. 1. Endophytic tumour of the lateral surface of the tongue on the right (A); erosion of the lateral surface of the tongue without ulceration and bleeding – grade III radiation mucositis (B).



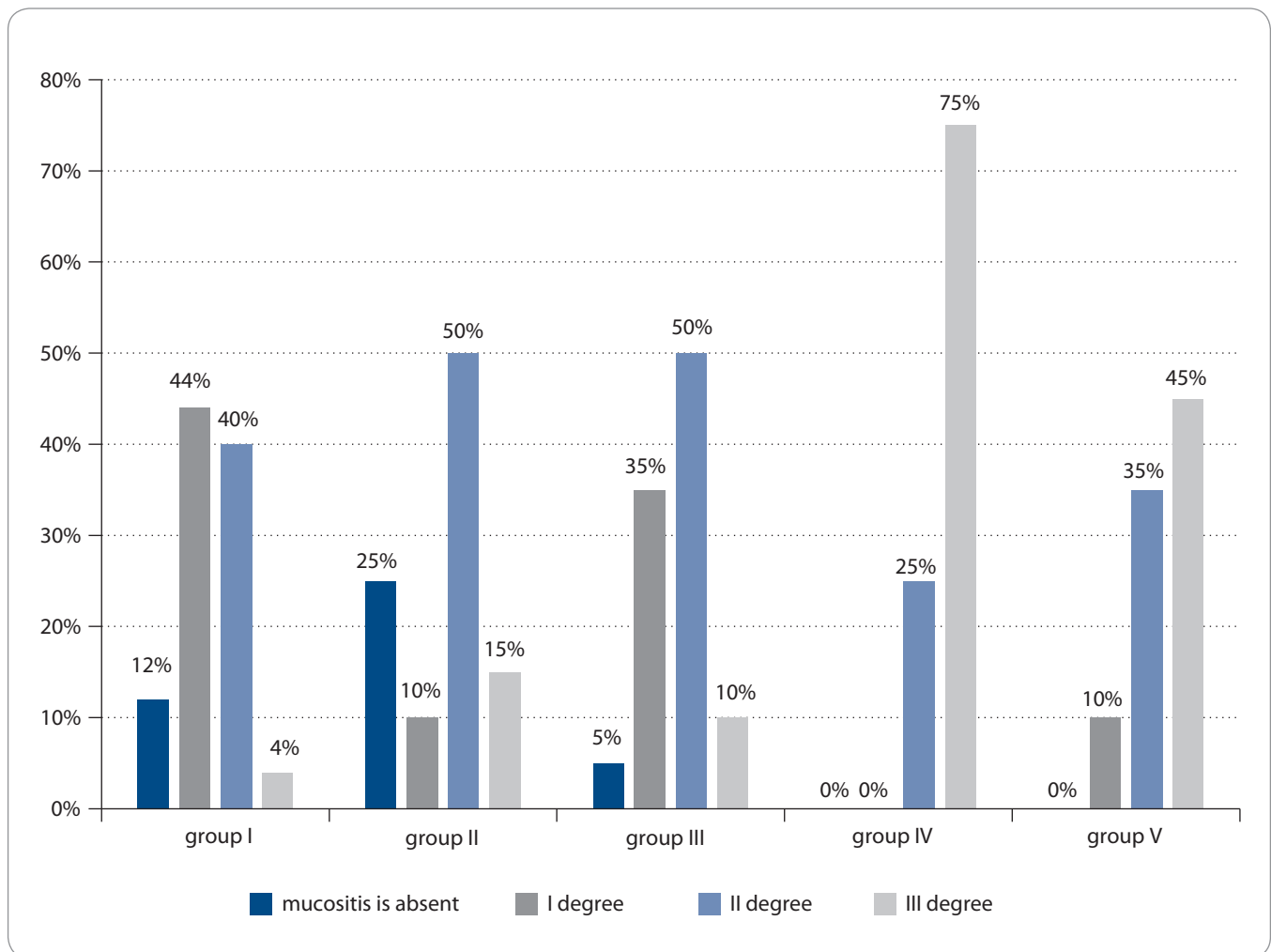
Fig. 2. Diffuse erosion, more than 1.5 cm covered with fibrinous plaque – grade III radiation mucositis.

the numbers of such patients were significantly lower – 4, 15 and 10%, respectively. It means that in each of the groups where the combination of the treatment included immunotherapy with alpha/beta defensins, there was a greater propor-

tion of patients with grade II mucositis, but less with grade III radiation-induced mucositis (Graph 1). All data in groups are statistically reliable ($P < 0.001$).

A detailed search for factors influencing the risk of the development of grade

III radiation-induced mucositis was performed by us. For this, the method of building and analyzing univariate logistic regression models was used. There were analyzed 24 indices as factor characteristics, namely: use of immunother-



Graph 1. Indices of radiation mucositis according to its grade in groups of patients with oral cavity and oropharynx cancer after the first stage of treatment.

apy as a method of accompanying study treatment, type of treatment – radiation or chemoradiation therapy, age, gender, ECOG and Karnofsky index before the beginning of the treatment, localization, stage, tumor size (T), presence of regional metastasis (N), nature of tumor growth, histological differentiation of the tumor, dose of RGT at the first stage of treatment, dose of regional intra-arterial chemotherapeutic potentiation, blood parameters before the treatment, namely T-cells (CD3⁺), NK-cells (CD3⁺CD16⁺/CD56⁺), T-NK-cells (CD3⁺CD16⁺/CD56⁺), IgG, IgM, IgA and saliva indices before the treatment with INF- α , INF- γ , IL-6, and sIgA. The results of univariate analysis are shown in Tab. 8.

As a result of the univariate analysis (Tab. 8), it can be concluded that the re-

duction of the risk of developing grade III radiation-induced mucositis is predicted by several factors: immunotherapy, gender, and blood serum concentrations of IgG and IgA. A decrease ($P < 0.001$) in the risk of the development of grade III radiation-induced mucositis was revealed if immunotherapy with alpha/beta defensins (in a total dose of 40 mg) was included into the treatment of patients (RO 0.05; 95% RI 0.02–0.18) compared with the patients of the groups where it was not administrated. Also, this tendency is observed when using this immune agent in a total dose of 60 mg ($P = 0.001$; RO 0.06; 95% RI 0.01–0.30; patients of group III) compared with patients of the groups without the use of immunotherapy. The next factor sign was gender: the risk of the develop-

ment of grade III mucositis was lower in men ($P = 0.003$; RO 0.15; 95% RI 0.04–0.53) compared to women. An increase ($P = 0.024$) in the risk of the development of grade III mucositis with an increase in the initial level of IgG serum concentration was revealed (RO 1.08; 95% RI 1.01–1.16) for each 1 mg/mL, as well as an increase ($P = 0.044$) in the possibility of the appearance of grade III mucositis with an increase in the serum concentration of IgA (RO 1.23; 95% RI 1.01–1.50) for every 1 mg/mL also before the beginning of the treatment. In this study, we have not found a connection ($P > 0.05$) between the increased risk of the development of grade III radiation-induced mucositis and the type of treatment, the dose of chemotherapeutic potentiation or radiation therapy, localization, size and dif-

Tab. 8. Analysis of univariate logistic regression models for predicting the risk of developing grade III radiation-induced mucositis in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx.

Factor sign		Coefficient of the model, $b \pm m$	Level of the significance of RO difference from 1, P	Model of odds ratio index, RO (95% RI)
immunotherapy	IT, none	referential		
	IT, 40 mg	-2.94 ± 0.62	< 0.001	0.05 (0.02–0.18)
	IT, 60 mg	-2.82 ± 0.82	0.001	0.06 (0.01–0.30)
type of treatment	RGT	referential		
	RGT+IACT	0.40 ± 0.43	0.355	–
gender	female	referential		
	male	-1.91 ± 0.65	0.003	0.15 (0.04–0.53)
age		0.011 ± 0.022	0.605	–
Karnofsky index before the treatment		-0.031 ± 0.021	0.150	–
ECOG before the treatment		0.19 ± 0.43	0.661	–
localization	oral cavity	referential		
	oropharynx	-0.11 ± 0.44	0.798	–
stage of the disease		0.43 ± 0.34	0.203	–
T (tumor)		-0.10 ± 0.33	0.762	–
N (nodulis)		0.44 ± 0.27	0.109	–
nature of tumor growth	exophyte	referential		
	endophyte	-0.29 ± 0.70	0.680	–
	mixed	-0.94 ± 0.79	0.236	–
histological differentiation of the tumor	G1	referential		
	G2	0.13 ± 0.49	0.784	–
	G3	0.24 ± 0.65	0.700	–
RGT, dose		0.025 ± 0.052	0.636	–
chemotherapeutic potentiation, dose		0.004 ± 0.003	0.211	–
Indices of blood and saliva analysis before the treatment				
T-cell (CD3 ⁺), cells/ μ L		-0.0010 ± 0.0006	0.064	–
NK-cell (CD3-CD16 ⁺ /CD56 ⁺), cells/ μ L		-0.0008 ± 0.0013	0.531	–
T-NK-cell (CD3 ⁺ CD16 ⁺ /CD56 ⁺), cells/ μ L		-0.0046 ± 0.0036	0.207	–
INF- α in saliva, pg/mL		-0.031 ± 0.064	0.634	–
INF- γ in saliva, pg/mL		-0.028 ± 0.081	0.731	–
IL-6 in saliva, pg/mL		-0.0032 ± 0.0082	0.700	–
slgA, mg/L		0.0022 ± 0.014	0.114	–
IgG in blood serum, mg/mL		0.079 ± 0.031	0.024	1.08 (1.01–1.16)
IgM in blood serum, mg/mL		0.11 ± 0.20	0.565	–
IgA in blood serum, mg/mL		0.20 ± 0.10	0.044	1.23 (1.01–1.50)

b – regression coefficient, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, IACT – intra-arterial chemotherapeutic potentiation, IL – interleukin, INF – interferon, IT – immunotherapy, m – median, NK – natural killer, RGT – remote gamma therapy, RI – reference interval, RO – relative odds

Tab. 9. Analysis of a three-factor logistic regression model for predicting the risk of the development of grade III radiation-induced mucositis in patients with oral cavity and oropharynx cancer.

Factor sign		Coefficient of the model, $b \pm m$	Level of the significance of RO difference from 1, P	Model of odds ratio index, RO (95% RI)
immunotherapy	IT, none		referential	
	IT, 40 mg	-2.58 ± 0.65	< 0.001	0.08 (0.02–0.27)
	IT, 60 mg	-3.47 ± 1.04	0.001	0.03 (0.004–0.24)
gender	female		referential	
	male	-1.51 ± 0.82	0.064	0.22 (0.04–1.09)
IgG index in the blood serum before treatment, mg/mL		0.12 ± 0.05	0.008	1.13 (1.03–1.24)

b – regression coefficient, IT – immunotherapy, m – median, RI – reference interval, RO – relative odds

ferentiation of the tumor and other factors. Having performed such analysis, it can be assumed that the use of an immune agent based on alpha/beta defensins during radiation and chemoradiation therapy reduces the risk of the development of grade III mucositis.

During the second stage of the analysis, a selection of indices significantly related to the resulting sign was performed by multivariate logistic regression models in order to identify a set of signs associated with the risk of the development of grade III mucositis. The method of stepwise inclusion/exclusion of factor features was used for the selection (the inclusion and exclusion thresholds $P < 0.1$ and $P > 0.2$, respectively). When performing the analysis of 24 factors that can theoretically influence the development of grade III radiation-induced mucositis, three independent characteristics were identified: the use of immunotherapy, gender, and the level of serum IgG concentration before the beginning of the therapy.

The results of the multivariate analysis (Tab. 9) indicate an increase ($P = 0.008$) in the risk of the development of grade III radiation-induced mucositis with a high level of serum concentration of IgG before the treatment or an increase in this index during the therapy (RO 1.13; 95% RI 1.03–1.09) for every 1 mg/mL (when standardized by other risk factors). It was determined that when standardized according to other factors (gender, IgG level), the risk of the develop-

ment of grade III mucositis decreases with the use of the immune agent with alpha/beta defensins in a total dose of 40 mg per course ($P < 0.001$; RO 0.08; 95% RI 0.02–0.27) compared to patients with oral cavity and oropharynx cancer who were not treated with immunotherapy. The risk of the development of grade III radiation-induced mucositis also decreases ($P = 0.001$) in the use of the immunotherapy in a higher dose – 60 mg per course (RO 0.03; 95% RI 0.004–0.24) compared to patients treated without the inclusion of immunotherapy (standardized according to other factors).

The three-factor model built on the selected features is adequate, the area under the curve of operating characteristics (Graph 2) $AUC = 0.89$ (95% RI 0.82–0.95), which indicates the presence of a very strong connection with the risk of the development of grade III radiation-induced mucositis by the above defined three factors.

The obtained data indicate that immunotherapy in both lower and higher doses leads to a decrease in the risk of the development of grade III mucositis, and this effect is associated precisely with the immunomodulatory effect of the agent with alpha/beta defensins, which consists, in particular, in the effect on the level of serum concentration of IgG.

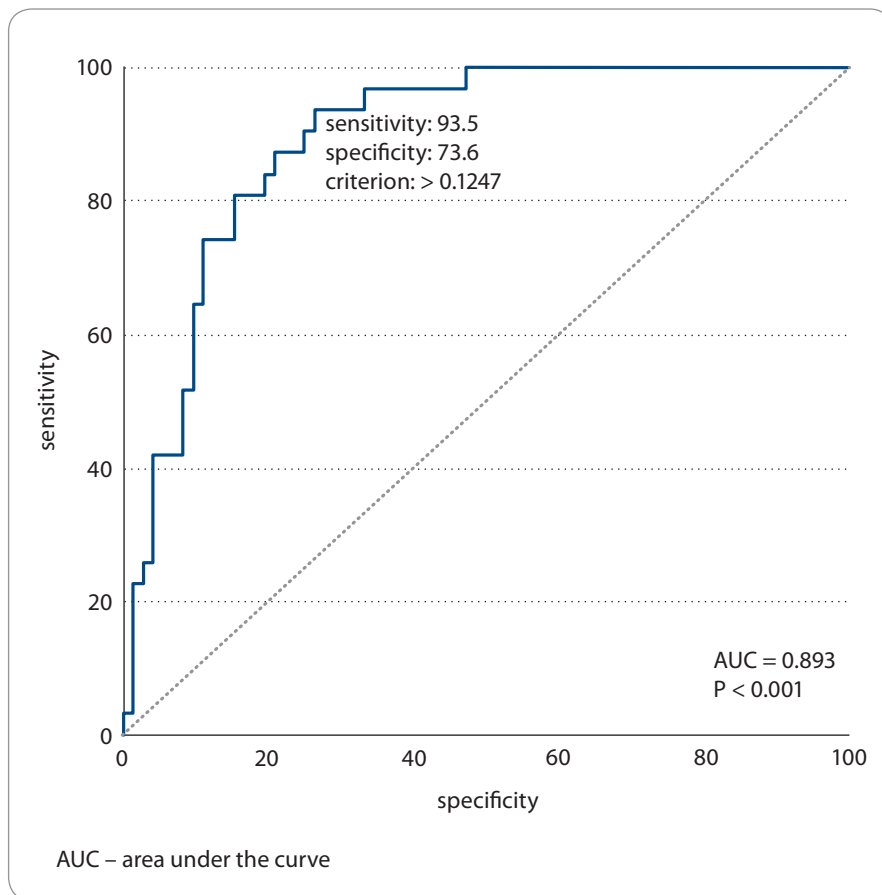
To select the optimal threshold of the test for predicting the risk of the development of grade III radiation-induced

mucositis in the three-factor model, the optimization of the Youden index test was used with the critical threshold $Y_{crit} = 0.1247$ (Graph 2).

When choosing the optimal test threshold, its sensitivity is 93.5% (95% RI 78.6–98%), the specificity is 73.6% (95% RI 61.9–83.3%), the predictive significance of a positive result is 60.4% (95% RI 50.7–69.4%), and the prognostic significance of a negative test result is 96.4% (95% RI 87.3–99.0%).

Discussion

The development of radiation-induced mucositis during chemoradiation therapy of patients with cancer of the oral cavity and oropharynx is associated with radiation induction of a reactive immune inflammatory reaction in the mucous membrane of the oropharyngeal area [13]. The use of modern highly conformal irradiation methods is more protective for the surrounding healthy mucous membrane of the oral cavity and oropharynx, therefore it is not always possible to fully investigate and evaluate changes in such irradiated tissues. And the use of an older technique of radiation therapy with the use of appropriate devices such as in our study allows for more revealing monitoring of changes in the immune response to radiation. So far, data on various mechanisms of the formation of immune inflammation in response to damaging microbial and non-microbial factors have been confirmed, depending on the type of regula-



Graph 2. Curve of the operational characteristics of the three-factor model for the prediction of the risk of grade III radiation mucositis development in patients with oral cavity and oropharynx cancer.

tory immunocompetent cells, which are mainly involved in the coordination of the pathological process development. Type 1 T-helpers are isolated, which due to the production of a set of cytokines, in which the leading role is given to interleukin-2, gamma-interferon and lymphotoxin, contribute to the maturation of cytotoxic CD8⁺ T-lymphocytes, polarizing the immune response towards cellular immunity [14]. Instead, type 2 T-helpers produce mostly interleukins 4, 5 and 6, activate B-lymphocytes, promote the synthesis of immunoglobulins of different classes, thus polarizing the immune response towards humoral immunity [15]. At the same time, one of the leading mechanisms of the known immunomodulatory effect of immunotherapeutic agents used in clinical practice, including oncology, is precisely the influence on the process of immune dichotomy during the implementation of

the immune response, mediated by the oppositional functioning of types 1 and 2 T-helpers [10]. In previous controlled clinical trials, medicines with alpha/beta defensins demonstrated the ability to strengthen the cellular link of immunity, which implies the polarization of the immune response when they are used in the direction of type 1 T-helpers [16,17].

In particular, in *in vitro* and *in vivo* studies, Kim et al. showed the ability of beta-defensin in response to MERS-CoV infection to enhance the production of a number of antiviral (IFN- β , IFN- γ , MxA, PKR, and RNaseL) and primary immune-inducing (NOD2, TNF- α , IL-1 β , and IL-6) molecules, which leads to the activation and proliferation of monocytes/macrophages, natural killer cells, granulocytes, T-cells, and dendritic cells [18]. This indicates beta-defensin-mediated modulation of the innate and adaptive antiviral immune response. Accord-

ingly, Owusu et al. showed in a controlled clinical study that in patients with viral hepatitis C, the production of type 1 T-helper cytokines, especially interleukin 2, is associated with increased synthesis of both alpha- and beta-defensins [19]. Judge et al. showed that beta-defensin-3 activates NK-cells and thereby stimulates the production of gamma-interferon, a key cytokine in the polarization of the immune response to type 1 T-helper cells, through a direct effect on NK-cells through TLR1, TLR2 and CCR2 receptors and through the indirect mechanism including the mDC-dependent activation pathway [20].

On the other hand, the risk of the development of radiation-induced mucositis during study treatment of oral cavity and oropharynx cancer, as shown by the data of this trial, is highest with increased production of immunoglobulins, namely IgG and IgA molecules, which indicates the predominant activation of type 2 T-helpers. Therefore, it seems obvious that the preventive clinical effect of the medicine of alpha/beta-defensins regarding the development of grade III radiation-induced mucositis during study treatment in patients with oral cavity and oropharynx cancer demonstrated in the results of this study that it is related to the switching-over to immune response from the initial unfavourable prognostic direction, mediated by type 2 T-helpers, to inflammation regulated by type 1 T-helpers and, accordingly, associated with a lower frequency and severity of radiation-induced inflammatory reactions of the mucous membrane of the oropharyngeal area.

Currently, the specified immune switch from type 2 T-helpers to type 1 T-helpers is described as one of the main pleiotropic immunomodulatory effects of a number of immunotherapeutic agents used in clinical practice both in the treatment of neoplasia and other immune-dependent human pathologies.

The disadvantages of the used immunotherapy agents are the pronounced pro-inflammatory side effects, as, for example, in interferon-alpha medicines [7], frequent cases of rapid induction of secondary resistance to the immunotherapeutic medicine during the course of

the treatment, e.g. due to the phenomenon of N-glycosylation, as it happens when using interferon-gamma [8], or the induction of autoimmune reactions to autoantigens of the connective tissue, internal organs and/or endocrine glands, typical for human recombinant interleukin-2 medicines [10].

Potential advantages of alpha/beta defensins, with similar clinical efficacy to the above-mentioned immunotropic medicines, include safety of their use and rare cases of induction of the resistance [11], which, however, still requires significant clarification due to the lack of a sufficient number of large randomized clinical trials in this area.

Conclusions

As a result of this controlled clinical study, the additional factors, aside from radiation, were determined as those affecting the risk of the development of grade III radiation-induced mucositis in patients with oral cavity and oropharynx cancer during study treatment. These factors comprise the inclusion of immunotherapy with alpha/beta defensins in the specific treatment, gender, and baseline levels of serum IgG and IgA concentrations with a pattern in which the higher the serum IgG and IgA concentrations are before the beginning of treatment, the greater is the likelihood of severe radiation-induced mucositis grade during study therapy.

The results of the study of the humoral state of the immune system in patients with oral cavity and oropharynx cancer before the beginning of chemoradiation therapy can be used as prognostic risk

factors for the development of severe gamma-irradiation-induced mucositis of the oropharyngeal area, as well as an indication for the use of immunotherapeutic agents, i.e. alpha/beta defensins, in particular, that are able to polarize the immune response towards type 1 T-helpers through their immunomodulatory action.

Further clinical studies in this direction with a more sophisticated design are needed to clarify the results of this work.

Dedication

This work is a fragment of the scientific-research work "Individualization of treatment for cancer of the organs of the reproductive system and the gastrointestinal tract by studying prognostic factors and improving diagnostic methods", state registration number 0121U109033.

References

- Chen SC, Lai YH, Huang BS et al. Changes and predictors of radiation-induced oral mucositis in patients with oral cavity cancer during active treatment. *Eur J Oncol Nurs* 2015; 19(3): 214–219. doi: 10.1016/j.ejon.2014.12.001.
- Altomare A, Fiore M, D'Ercole G et al. Protective role of natural compounds under radiation-induced injury. *Nutrients* 2022; 14(24): 5374. doi: 10.3390/nu14245374.
- Bolton L. Managing oral mucositis in patients with cancer. *Wounds* 2021; 33(5): 136–138. doi: 10.25270/wnds/2021.136138.
- Sant Ana G, Normando AGC, De Toledo I et al. Topical treatment of oral mucositis in cancer patients: a systematic review of randomized clinical trials. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020; 21(7): 1851–1866. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.7.1851.
- Barasch A, Elad S, Altman A et al. Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis. *Support Care Cancer* 2006; 14(6): 528–532. doi: 10.1007/s00520-006-0066-1.
- Huang BS, Wu SC, Lin CY et al. The effectiveness of a saline mouth rinse regimen and education programme on radiation-induced oral mucositis and quality of life in oral cavity cancer patients: a randomised controlled trial. *Eur J Cancer Care* 2018; 27(2): e12819. doi: 10.1111/ecc.12819.
- García-Ortega MB, Aparicio E, Griñán-Lisón C et al. Interferon-alpha decreases cancer stem cell properties and modulates exosomes in malignant melanoma. *Cancers*

(Basel) 2023; 15(14): 3666. doi: 10.3390/cancers15143666.

- Krug J, Rodrian G, Petter K et al. N-glycosylation regulates intrinsic IFN- γ resistance in colorectal cancer: implications for immunotherapy. *Gastroenterology* 2023; 164(3): 392–396.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2022.11.018.
- Costantini C, Bellet MM, Pariano M et al. A reappraisal of thymosin alpha1 in cancer therapy. *Front Oncol* 2019; 9: 873. doi: 10.3389/fonc.2019.00873.
- Ko B, Takebe N, Andrews O et al. Rethinking oncologic treatment strategies with Interleukin-2. *Cells* 2023; 12(9): 1316. doi: 10.3390/cells12091316.
- Adyans L, Proost P, Struyf S. Role of defensins in tumor biology. *Int J Mol Sci* 2023; 24(6): 5268. doi: 10.3390/ijms24065268.
- The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. [online]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-010-0985-4>.
- Kouloulis VE, Kouvaris JR. Cytoprotective efficacy of amifostine against radiation-induced rectal toxicity: objective and subjective grading scales for radiomucositis. *Molecules* 2008; 13(4): 892–903. doi: 10.3390/molecules13040892.
- Seya T, Shingai M, Kawakita T et al. Two modes of Th1 polarization induced by dendritic-cell-priming adjuvant in vaccination. *Cells* 2023; 12(11): 1504. doi: 10.3390/cells12111504.
- León B. A model of Th2 differentiation based on polarizing cytokine repression. *Trends Immunol* 2023; 44(6): 399–407. doi: 10.1016/j.it.2023.04.004.
- Hirna HA, Maltsev DV, Natrus LV et al. Study of the immunomodulating influence of preparation alpha/beta-defensins on chemo/radiotherapy of patients with oral and oropharyngeal cancer. *Fiziologichnyi Zhurnal* 2021; 67(4): 86–96. doi: 10.15407/fz67.04.086.
- Hirna HA, Maltsev DV, Rozhko MM et al. Results of the study of mucosal immunity indices in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx during radiotherapy or chemoradiotherapy therapy and immunotherapy with α/β -defensins. *Klin Onkol* 2023; 36(2): 112–123. doi: 10.48095/ccko2023112.
- Kim J, Yang YL, Jang SH et al. Human β -defensin 2 plays a regulatory role in innate antiviral immunity and is capable of potentiating the induction of antigen-specific immunity. *Virology* 2018; 15(1): 124. doi: 10.1186/s12985-018-1035-2.
- Owusu DO, Owusu M, Owusu BA. Human defensins and Th-1 cytokines in hepatitis C viral infection. *Pan Afr Med J* 2020; 37: 103. doi: 10.11604/pamj.2020.37.103.25211.
- Judge CJ, Reyes-Aviles E, Conry SJ et al. HBD-3 induces NK cell activation, IFN- γ secretion and mDC dependent cytolytic function. *Cell Immunol* 2015; 297(2): 61–68. doi: 10.1016/j.cellimm.2015.06.004.

Survival outcomes and failure patterns for oropharyngeal cancers treated with simultaneous integrated boost in intensity modulated radiotherapy (SIB-IMRT) and concurrent chemotherapy

Výsledky přežití a vzorce selhání léčby u orofaryngeálních karcinomů léčených radioterapií s modulovanou intenzitou svazku se simultánním integrovaným boostem (SIB-IMRT) a souběžnou chemoterapií

Shivhare V., Rath S., Shah I. B., Dash N. K., Parikh A., Kunikullaya U. S.

Department of Radiation Oncology, The Gujarat Cancer and Research Institute, Ahmedabad, Gujarat, India

Summary

Background: Intensity modulated radiotherapy (IMRT) has become a standard radiotherapy treatment delivery option owing to the advantages it offers in terms of target coverage and organ sparing. Furthermore, the ability to introduce different fractionation for different targets lets us deliver higher doses to the high-risk areas and lower doses to the elective volumes at the same sitting, referred to as simultaneous integrated boost (SIB). In the current study, we intended to retrospectively analyze the clinical outcomes and patterns of the failure of oropharyngeal cancers treated with SIB-IMRT and concurrent chemotherapy at our centre and analyze the factors contributing to poorer outcomes. **Material and methods:** Data of oropharyngeal cancer patients treated with SIB-IMRT and concurrent chemotherapy were retrieved from the institutional database. Patient demographic details, histopathological features, staging, treatment details, failure patterns and outcomes were documented. All potential factors were evaluated for outcomes. Radiation was delivered by using the SIB-IMRT technique. High-risk planning target volume (PTV) received 66 Gy in 2.2 Gy/fraction, intermediate and low-risk PTV received 60 Gy and 54 Gy, respectively. Primary endpoint was to assess local control (LC), regional control (RC) and loco-regional control (LRC) rates and secondary end point was to evaluate the survival outcomes – overall survival (OS) and cancer-specific mortality. All survival analyzes were performed using the Kaplan-Meier method. **Results:** A total of 169 cases were included in the final analysis. The median age was 55 years (range 20–78) with 95.3% males. The base of tongue was the most common primary site. Around 54% cases were node negative with 38% patients having stage IV disease. The local control rates for N0 vs. N+ cases were 74.1 vs. 62.3% ($P = 0.046$), respectively. Similarly, the 4-year RC rates for N0 vs. N+ cases were 94.4 vs. 83.5% ($P = 0.024$), respectively. On multivariate analysis, only 4-year RC rates showed significant difference between the two ($P = 0.039$). No differences were found between T stages in LRC and OS. The 4-year LRC rates for stages 1, 2 vs. 3, 4 were non-significant (69.2 vs. 66.3%; $P = 0.178$). The 4-year OS rate was 81.3%. The 4-year LC and LRC rates were 67.8 and 89.5%, respectively. There were 54 local and 17 regional failures. The median time to failure was 13 months (range 3.6–82.9). **Conclusion:** SIB-IMRT provides comparable outcomes for oropharyngeal cancers. OS and loco-regional recurrences were significantly worse for nodal positive disease.

Key words

IMRT – SIB-IMRT – local control rate – node positive – regional control rate

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.



Satyajeet Rath

Department of Radiation Oncology
The Gujarat Cancer and Research
Institute
Ahmedabad
Gujarat
India
e-mail: satyajeetrath@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 14. 8. 2023

Accepted/Přijato: 4. 1. 2024

doi: 10.48095/ccko2024202

Souhrn

Východiska: Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (intensity modulated radiotherapy – IMRT) stala v radioterapii standardem díky výhodám, které poskytuje z hlediska pokrytí cílových objemů a šetrnosti vůči orgánům. Možnost frakcionace dávek pro různé cíle navíc umožňuje ozařovat v rámci stejného sezení vysoce rizikové oblasti vyššími dávkami a volitelné objemy nižšími dávkami, což se označuje jako simultánní integrovaný boost (SIB). Cílem této studie byla retrospektivní analýza klinických výsledků a vzorců selhání léčby u pacientů, kteří byli v našem centru léčeni pro karcinomy orofaryngu pomocí SIB-IMRT a souběžné chemoterapie a zároveň analýza faktorů přispívajících k horším výsledkům.

Materiál a metody: Údaje o pacientech s karcinomem orofaryngu léčených pomocí SIB-IMRT a souběžné chemoterapie byly získány z nemocniční databáze. Byly zdokumentovány demografické údaje pacientů, histopatologické znaky, staging, podrobnosti o léčbě, vzorce selhání léčby a výsledky. Byly vyhodnoceny všechny potenciální faktory ovlivňující výsledky. Ozařování probíhalo technikou SIB-IMRT. Celková dávka na plánovací cílový objem (planning target volume – PTV) s vysokým rizikem byla 66 Gy (2,2Gy/frakce), celkové dávky na PTV se středním a nízkým rizikem byly 60 Gy a 54 Gy. Primárním endpointem byla hodnocení míry lokální kontroly (local control – LC), regionální kontroly (RC) a lokoregionální kontroly (LRC) a sekundárním endpointem bylo hodnocení výsledků přežití: celkového přežití (overall survival – OS) a úmrtnost na nádorové onemocnění. Všechny analýzy přežití byly provedeny pomocí Kaplanovy-Meierovy metody. **Výsledky:** Do finální analýzy bylo zahrnuto 169 pacientů. Medián věku byl 55 let (rozmezí 20–78) a 95,3 % tvořili muži. Nejčastějším primárním místem výskytu nádoru byla báze jazyka. Celkem 54 % pacientů mělo negativní uzliny a u 38 % bylo onemocnění ve stadiu IV. LC u případů N0 vs. N+ byla 74,1 vs. 62,3 % ($p = 0,046$). Stejně tak čtyřletá RC pro případy N0 vs. N+ byla 94,4 vs. 83,5 % ($p = 0,024$). Při multivariační analýze vykazovala signifikantní rozdíl mezi oběma případy pouze čtyřletá RC ($p = 0,039$). Mezi stadii T nebyly zjištěny žádné rozdíly v LRC a OS. Čtyřletá LRC pro stadia 1 a 2 vs. 3 a 4 byla nevýznamná (69,2 vs. 66,3 %; $p = 0,178$). Čtyřletá OS bylo 81,3 %. Čtyřletá LC a LRC byla 67,8 a 89,5 %. Bylo zaznamenáno 54 lokálních a 17 regionálních selhání léčby. Medián doby do selhání léčby byl 13 měsíců (rozmezí 3,6–82,9). **Závěr:** SIB-IMRT poskytuje u karcinomů orofaryngu srovnatelné výsledky. Celkové přežití a lokoregionální recidivy byly významně horší u onemocnění s pozitivními uzlinami.

Klíčová slova

IMRT – SIB-IMRT – míra lokální kontroly – pozitivní uzliny – míra regionální kontroly

Introduction

Oropharyngeal cancer (OPC) is one of the most common head and neck cancers accounting for 20,617 new cases per year and 12,703 deaths per year in India [1]. Concurrent chemo-radiotherapy (CHRT) is the established standard of care for these cancers [2]. In the 21st century, intensity modulated radiotherapy (IMRT) has become the standard radiotherapy treatment delivery option owing to the various advantages it offers in terms of target coverage [3,4] and organ sparing [5]. IMRT delivers precise radiation therapy to the intended target volumes with sub-centimetric accuracy depending upon the machines used to deliver irradiation. An additional advantage is reduced dose deposited to the organ at risks (OARs). Reduced dose to parotid glands results in decreased xerostomia rates [5] and decreased spinal cord doses enable us to escalate doses when re-irradiation is indicated in recurrent cancers [6]. Furthermore, the ability to introduce different fractionation for different targets lets us deliver higher doses to the high-risk areas and lower doses to the elective volumes, which is commonly referred to as simultaneous integrated boost (SIB) [7]. This fractionation schedule enables us to counter

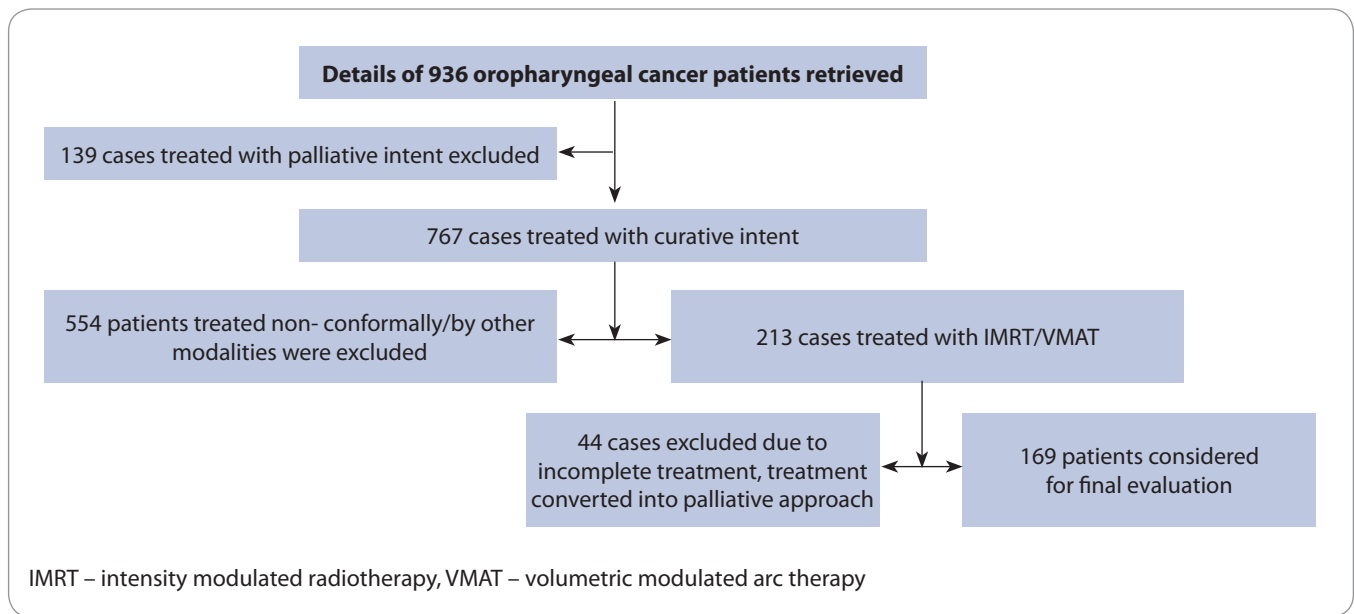
the radiobiologic effects of tumors like accelerated repopulation as we deliver a higher dose per fraction to the target using lesser number of fractions as compared to the conventional 2 Gy per fraction [8]. In the current study, we intended to retrospectively analyze the clinical outcomes and patterns of failure of oropharyngeal cancers treated with SIB-IMRT and concurrent chemotherapy at our centre and analyze the factors contributing to poorer outcomes.

Material and methods

Between March 2017 and December 2021, oropharyngeal squamous cell carcinoma patients, treated with concurrent CHRT to primary and bilateral cervical nodes, were evaluated for better knowledge about recurrence patterns with IMRT/volumetric arc therapy (VMAT). Institutional review committee approval was taken. The data of 936 oropharyngeal cancer patients were retrieved from the records and electronic database archives of the institute. From this data, 169 cases of oropharyngeal cancers treated with IMRT/VMAT were considered for the final analysis. The consort diagram representing the actual number of patient data retrieved has been mentioned in Scheme 1.

All the records were reviewed for each patient: age, gender, site and extent of tumor, staged as per the 8th edition of the American Joint Committee on Cancer [9], histopathological findings, pre-treatment investigations, radiotherapy and chemotherapy modalities used for treatment delivering, time taken for treatment completion, compliance to treatment, follow-ups, local and regional recurrence in ipsilateral and contralateral neck, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). Patients treated by non-conformal approaches are excluded. The patients having tumors in any site other than oropharynx or previously treated head and neck cancers were excluded from the study. Patients with incomplete treatment or treated through a palliative approach were excluded. Due to limited availability regarding the data of human papilloma virus (HPV) for all the patients in our database, we have not included HPV as a parameter in the staging and prognostication of these cancers.

Patients were immobilized using a custom made 4 or 5 clamp head and neck thermoplastic mask, with the head in a neutral position. A 3-mm slice thickness contrast enhanced computed tomography (CT) images were obtained



Scheme 1. Consort diagram representing the patient data retrieved and used for evaluation.

from skull vertex to 2 cm below the carina using Siemens Emotion 6 (Somatom, Germany). The CT data-set was imported to MONACO (Version 5.11) treatment planning systems for contouring and planning.

The target volumes included the primary gross tumor volumes (GTV-P) and involved lymph nodes (GTV-N) as determined by clinical, imaging and endoscopic findings. Different clinical target volumes (CTV), i.e. subclinical regions at risk for involvement were defined as follows.

The high-risk clinical target volume (HR-CTV) included GTV with 5-mm margins. The intermediate-risk volume (IR-CTV) encompassed GTV with 1-cm margins and potential sites of microscopic extension. Low-risk (LR-CTV) included nodal areas at very less chance of subclinical sub-microscopic spread. The volumes were contoured as per delineation guide for oropharynx. To account for organ motion/daily treatment set-up uncertainties, high-risk, intermediate-risk and low-risk planning target volumes (HR-PTV, IR-PTV and LR-PTV) were created (i.e., additional 5-mm margin) to each of the above CTVs, i.e. to HR-CTV, IR-CTV and LR-CTV, respectively.

OARs were contoured: brainstem, spinal cord, parotid glands, eyeball, lens, optic nerves, chiasm, pituitary gland,

temporal lobes, mandible and temporomandibular joint. Planning organ at risk volumes (PRV) were created for brainstem, spinal cord and other critical structures using a 3-mm margin. The standard dose constraints to these critical structures were used and all efforts were made to achieve the constraints as close as possible [10].

Radiation was delivered by using a simultaneous integrated boost technique. HR-PTV received 66 Gy in 2.2 Gy/fraction, IR-PTV received 60 Gy in 2 Gy/fraction, and LR-PTV received 54 Gy in 1.8 Gy/fraction over 30 days. All potential sites of local infiltration and bilateral neck received at least 54 Gy/30 fraction which equals to the equivalent dose in 2-Gy fractions (EQD2) of 53.1 Gy.

Radiotherapy was delivered using 6-MV photons, one fraction per day, 5 days per week by using linear accelerator Elekta Synergy (Crowley UK) with a leaf width of 1 cm at isocentre. Patients were treated with IMRT conformal radiotherapy via 7–9 fixed gantry angles with step-and-shoot treatment or with VMAT by two complete arcs 179–181 and 181–179 degree gantry angles as considered apt by medical physicists. The median RT dose delivered was 66 Gy (range 59.4–70.4 Gy). The planning objective was to reduce the spinal cord dose to < 45 Gy while ensuring PTV coverage of $\geq 95\%$.

Patients with advanced stage disease (bulky T2, T3–4, node positive) received concurrent weekly cisplatin 40 mg/m² flat dose or concurrent weekly carboplatin according to AUC 2; anti-emetic prophylaxis, and adequate hydration as per institution protocol. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) was given to decrease the tumor size mainly in patients with stage 3 and 4 in whom up-front definitive concurrent CHRT could not be approached due to the vicinity of the tumor to critical structures and dose constraints could not be achieved by radiotherapy without tumor dose compromise. Two to three cycles of TPF (docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil) or PF (paclitaxel and carboplatin) NACT were given every 21 days.

All patients were followed up on a regular basis: monthly once for the first 6 months, every 2 months for the next 6 months, every 3 months for the third and fourth years, and then 6 months to annually thereafter. Response assessment scans were done after 3 months of treatment completion along with endoscopy and biopsy if mandated. The response assessment scan was primarily MRI for the base of tongue tumors and head neck and thorax contrast enhanced CT for others.

Primary endpoint was to assess local control (LC), regional control (RC) and

Tab. 1. Patient demographics.

Characteristics		N = 169	%
Age	< 50 years	48	28.4
	> 50 years	121	71.6
Gender	male	161	95.3
	female	8	4.7
Site	tonsil	44	26
	base of tongue	83	49.1
	soft palate	35	20.7
	oropharyngeal wall	7	4.1
Differentiation	well dif.	27	16
	moderately dif.	129	76.3
	poorly dif.	13	7.7
T stage	T1	31	18.3
	T2	57	33.7
	T3	23	13.6
	T4a	52	30.8
	T4b	6	3.6
N stage	N0	92	54.4
	N1	62	36.7
	N2a	9	5.3
	N2b	4	2.4
	N2c	2	1.2
AJCC 8 th stage	I	22	13
	II	32	18.9
	III	51	30.2
	IV	64	37.9
NACT	no	163	96.4
	yes	6	3.6
Concurrent CHT	no	2	1.2
	yes	167	98.8

AJCC 8th – American Joint Committee on Cancer, Cancer Staging Manual, 8th edition, CHT – chemotherapy, dif. – differentiated, NACT – neo-adjuvant chemotherapy

loco-regional control (LRC) rates and secondary end point was to evaluate the survival outcome: overall survival (OS) and cancer specific mortality (CSM). Locoregional failure was defined as the persistence of tumor in the oropharynx or cervical node metastasis or both after completion of treatment. All time inter-

vals were calculated from the date of diagnosis to the date of the event of interest. OS was measured from the date of diagnosis to the date of death from any cause. CSM was defined as a death due to cancer. Statistical analysis was performed with the SPSS statistical software package for Mac (version 23.0; IBM,

Armonk, NY, USA). All survival analyses were performed using Kaplan-Meier method [11]. The log-rank test was used to test the statistical significance of differences in the survival and control rates for uni-variate analysis. $P < 0.05$ was considered statistically significant. The Cox-regression was used for multi-variate analysis for the variables which were significant in log. All potential prognostic factors were analyzed.

Results

A total of 169 patients were included in the final analysis. The median age was 55 years (range 20–78). Patient demographics are enumerated in Tab. 1. The majority of the cases were base of tongue and tonsillar cancers, accounting for three fourths of the total cases. Sixteen (9.4%) patients received NACT. Most common NACT regimen used was TPF. A total of 93% (155/169) patients received concurrent chemotherapy, 81% (126/155) received concurrent cisplatin and the rest of the patients received concurrent carboplatin. The median concurrent chemotherapy cycles received were 6 (range 2–7). Seventeen patients required granulocyte-colony stimulating factor support. The median RT dose delivered was 66 Gy (range 66–70). Twenty-four cases required feeding tube till one month after RT completion. The median follow-up was 47.5 months (range 6–141.1).

The log-rank analysis showed significant difference between LRC rates for male vs. female ($P = 0.039$), but since the number of females was much lower, further multi-variate analysis was not performed. The 4-year LC and LRC rates were 67.8 and 89.5%, respectively. There were 54 local and 17 regional failures. The median time to failure was 13 months (range 3.6–82.9).

No differences were found in between T stages in LRC and OS. The number of events for different T stages for OS were 4/31, 8/57, 5/23 and 11/58 for T1–T4, respectively. The 4-year OS rates were 86.4, 87.9, 78 and 80%, respectively ($P = 0.615$). No significant difference in OS was found between early and advanced T-stage ($P = 0.231$) (Graph 1). The details have been mentioned in Tab. 2.

Tab. 2. Variation of outcomes with prognostic factors in the univariate analysis.

Variables	P-value				
	LC	RC	LRC	OS	CSM
Gender (male vs. female)	0.039	0.282	0.037	0.459	0.896
Site (tonsil vs. base of tongue vs. soft palate vs. oropharyngeal wall)	0.199	0.764	0.210	0.854	0.790
Site (base of tongue vs. others)	0.192	0.419	0.218	0.799	0.625
Age (> 50 vs. < 50 years)	0.106	0.633	0.120	0.677	0.317
Differentiation (well vs. moderately vs. poorly differentiated)	0.211	0.427	0.052	0.180	0.118
T (1 vs. 2 vs. 3 vs. 4)	0.613	0.509	0.636	0.157	0.573
T (1, 2 vs. 3, 4)	0.690	0.353	0.786	0.231	0.469
N (0 vs. 1 vs. 2)	0.244	0.049	0.245	0.643	0.532
N (0 vs. 1, 2)	0.046	0.024	0.048	0.455	0.410
N (0, 1 vs. 2)	0.595	0.108	0.639	0.835	0.615
Stage (1 vs. 2 vs. 3 vs. 4)	0.667	0.254	0.664	0.840	0.734
Stage (1, 2 vs. 3, 4)	0.159	0.169	0.178	0.913	0.622

CSM – cancer specific mortality, LC – local control, LRC – locoregional control, OS – overall survival, RC – regional control

Tab. 3. Multivariate analysis showing relation of node positivity with outcomes.

Variable	LC		RC		LRC		OS	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
N0 vs. N positive	0.582 (0.338–1.005)	0.052	0.334 (0.118–0.948)	0.039	0.586 (0.340–1.010)	0.054	1.409 (0.645–3.078)	0.390
N1,2 vs. N3,4	0.818 (0.325–2.058)	0.669	0.383 (0.110–1.336)	0.132	0.842 (0.335–2.118)	0.715	0.869 (0.205–3.685)	0.849

LC – local control, LRC – locoregional control, RC – regional control

The local control rates for N0 vs. N+ cases were 74.1 vs. 62.3% ($P = 0.046$), respectively. Similarly, 4-year RC rates for N0 vs. N+ cases were 94.4 vs. 83.5% ($P = 0.024$), respectively. The LRC rate also showed significant difference with 74.1 vs. 61% ($P = 0.048$) (Graph 2). OS and CSM did not show significant difference in the univariate analysis. In the multivariate analysis, only 4-year RC rates showed significant difference between the two parameters ($P = 0.039$; HR 0.334, 95% CI 0.118–0.948) (Graph 3). The details of the multivariate analysis are mentioned in Tab. 3. The univariate analysis for N0, 1 vs. N2, 3 did not yield any significant difference in outcomes in the univariate or multivariate analyses.

Nodal staging did not affect overall survival outcomes.

The 4-year LRC rates for stages 1, 2 vs. 3, 4 were non-significant (69.2 vs. 66.3, $P = 0.178$). The univariate analyses of prognostic factors for other survival outcomes were non-significant. The 4-year OS rates was 81.3%. Among other prognostic factors, analysis for site (the base of tongue vs. tonsil vs. soft palate vs. oropharyngeal wall, the base of tongue vs. other sites and tonsil vs. other sites), differentiation (well differentiated vs. moderately differentiated vs. poorly differentiated and poor differentiation vs. others) and age (< 50 years vs. > 50 years), did not reveal any significant difference for any of the evaluated outcomes.

Discussion

The use of IMRT in OPCs reduces feeding tube dependence and toxicity related outcomes with older techniques like three dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT), thereby improving functional outcomes and quality of life [5,12]. The survival outcomes like LRC, disease free survival (DFS) and OS are comparable with 3D-CRT [13,14].

The Alterio meta-analysis also proved this fact that IMRT improves therapeutic ratio by reducing toxicity without any worsening clinical outcomes like death (standardized rate ratio (SRR) = 0.93; 95% CI 0.83–1.04) and relapse (SRR = 0.92; 95% CI 0.83–1.03) compared to conventional techniques like 2D/3D-CRT [15].

The discussion as to whether a sequential schedule of IMRT is better than SIB-IMRT, was reviewed by the meta-analysis of Jiang et al., which reported no significant differences in OS ($P = 0.071$; HR 0.94) and locoregional failure ($P = 0.91$, HR 0.98) for head and neck squamous cell carcinomas [16]. However, a recent report by Felice et al. contradicts this review and indicates that SIB-IMRT improves OS and DFS compared to sequential IMRT [17]. The use of SIB-IMRT facilitates individual dose painting, thereby enabling treating different target volumes with different doses in the same treatment window which reduces treatment time as well [7,8].

Garden et al. published one of the largest series of 776 OPCs treated with IMRT with 93% stage III/IV cancers. However, only 41% received concurrent CHRT. The radiation dose range was 66 to 70–72 Gy, depending upon the stage. They reported significant difference in actuarial 5-year survival rate between the tonsil, the base of tongue and other sites ($P < 0.001$). Our cohort did not had a significant difference between different sites and also in comparison of the tonsil vs. others. There were only 26 regional recurrences. These rates are comparable with the cohort with only 17 regional recurrence events [18].

Various fractionation schedules have been tried in pharyngeal cancers. We have used 2.2 Gy per fraction. Similar fractionation (65 Gy / 30 fractions) has been used by Bird et al. in a report of 177 cases [19]. They used induction chemotherapy in 41% cases and had 72% stage IV cases. Their 3-year reported OS and DFS were 77.2 and 72.3%, respectively. Maqsood et al. reported IMRT outcomes in OPCs in 90 patients with 83% stage IV cases [20]. They reported 3-year OS rates of 77%. Our 4-year OS rates were 81.3%. The possible reason may be a lower number of locally advanced cancers with 38% stage IV cases. Wichmann et al. using 66 Gy at 2.2 Gy per fraction, 62.4 Gy at 2.08 per fraction and 54 Gy at 1.8 Gy per fraction reported 3-year LC of 73%, which is similar to our 4-year LC rate of 68% [7]. Montejó et al. described SIB-IMRT with 43 cases using 67.5 Gy in 33 fractions at 2.25 Gy per fraction and 60 and 54 Gy in lower-risk volumes. With a median follow-up of

36.7 months, they reported 2-year OS of 65% [21]. Gupta et al. compared 70 Gy / 35 fractions in 3D-CRT with 66 Gy at 2.2 Gy per fraction, 60 Gy and 54 Gy IMRT, both with concurrent chemotherapy in 60 patients. With a long median follow-up of 140 months, they did not find any significant difference in 10-year outcomes and significantly reduced grade 2 plus xerostomia and subacute fibrosis [22].

Chao et al. enumerated outcomes of OPCs with concurrent chemotherapy and IMRT in a study of 74 definitively treated patients. They used fractionation of 70 Gy / 35 fractions, 63 Gy / 35 fractions and 56 Gy / 35 fractions [23]. They reported 4-year LRC rates of 38%. Our results compare favorably with the study outcomes, possibly because all the cases in the study of Chao et al. were stage III and IV cases, and possibly because of the use of SIB fractionation IMRT. Dragan et al. recently published IMRT outcomes with 70 Gy / 35 fractions and 56 Gy / 35 fractions to high- and low-risk volumes, respectively [8]. Three-year LRC and OS were 64 and 52%, respectively. Our 4-year results compare favorably with the cohort possibly because they included non-operable oral cavity malignancies as well, which portend poor prognosis.

Studer et al. was one of the first to use 2.2 Gy / fraction in pharyngeal cancers [24]. They found SIB-IMRT safe and tolerable in terms of acute and late tissue reactions when compared with 3-dimensional conformal radiotherapy. Their cohort had 52% stage III/IV cases and 23% N2c/3 cases. They reported 2-year local and nodal failure-free survival of 77 and 87%, respectively. Our results compare favorably with the outcomes in terms of nodal failures. The possible cause can be due to a lower number of nodal disease with N2c plus status.

Setton et al. reported the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience with 442 cases of OPCs treated with IMRT with median prescription doses of 70 Gy / 33 fractions at 2.12 Gy per fraction [25]. They reported 3-year OS of 89% with 94.6% stage III/IV cases. All local failures happened within 24 years with a median time to local failure of 9 months. They found significant difference between

3-year OS for N0,1 vs. N2,3 with P value of 0.01 (69.4 vs. 30.6%). We did not find any significant difference between N0,1 vs. N2,3 for 4-year LRC rates (69 vs. 64.3%; $P = 0.639$) and 4-year OS (83.6 vs. 92.3%). The possible reasons may be a lower number of N2 plus cases in our cohort. However, we reported significant difference in regional control values for N0 vs. N+ cases for both uni-variate and multi-variate analysis ($P = 0.039$ in multivariate analysis).

Daly et al. published a study of 107 OPC cases with a median follow-up of 29 months with 96% stage III and IV cases. The fractionation schedules used were 66 Gy at 2.2 Gy / fraction, 54 Gy at 1.8 Gy / fraction and 50–52 Gy at 1.67–1.73 Gy / fraction [3]. On multivariate analysis, T4 had worse outcomes as compared to T1–3 for OS ($P = 0.0036$) and DFS ($P < 0.0001$). The younger age group (< 47 years) had improved OS ($P = 0.0053$) and DFS ($P = 0.0083$). The OS and LRC outcomes were not significantly different in our study, when analyzed for ≤ 50 vs. > 50 years, 4-year OS was 83.3 vs. 84.2% ($P = 0.677$). One of the possible causes may be the fact that only 28.4% cases were younger than 50 years. No significant differences were found in the LC (67.2 vs. 67.6%; $P = 0.69$) or OS (86.8 vs. 80.1%; $P = 0.231$) rates for stage T1, 2 vs. T3, 4. One of the probable causes for this may be a lack of HPV data which may have causes over-staging of P-16 positive cases.

Kimura et al. described oropharyngeal IMRT results of 93 patients. The cohort had a median follow-up of 40 months with 88% stage III/IV cases. The 3-year OS rates and LRC rates were 80 and 79%, respectively. Multivariate analysis revealed that patients with T3–4 stage of the disease and smoking history had significantly worse OS and LRC, respectively [26]. One of the drawbacks of the study was that 73% cases received induction chemotherapy, while only 21% received concurrent chemotherapy. The 3-year OS rates mentioned in this study and those stated by Huang et al. (3-year OS 83%) [14] and Sher et al. (3 year OS 86%) [27] are similar to the rates mentioned in the current review.

Singh et al. reported long term outcomes with IMRT in definitive manage-

ment of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma not suitable for chemo-radiation. The 2-year estimated LRC and OS were 55.5 and 57.1%, respectively [28]. The possible reasons for relatively poor outcomes compared to our cohort may be relatively higher stages of pharyngeal tumors and non-administration of concurrent chemotherapy as defined in the protocol design.

Strengths and drawbacks of the study

The strengths of the study include a decent patient number, compared to the various reports published in the literature. Very few studies have reported IMRT outcomes with a larger number of patients. It is one of the largest reports of this kind from the Indian sub-continent. A major strength of the report is that the complete cohort was treated with standard concurrent CHRT protocols in line with the current guidelines. Our follow-up of 47.5 months is one of the longest when compared with the published literature. One of the drawbacks of the study is that it is a retrospective study. Another drawback is that the HPV analysis and smoking status was not contemplated for the patients due to limited availability of HPV status of the patients. A total of 5.4% patients were lost for a follow-up, which may have confounded the results slightly.

Conclusion

SIB-IMRT provides comparable outcomes for oropharyngeal cancers. Overall survival and loco-regional recurrences were significantly worse for nodal positive disease.

Ethics

Institutional ethical approval was taken for the study.

Financial Support

The research received no external funding.

Author contributions

All the authors contributed substantially to the study.

Acknowledgement

We would like to acknowledge our medical physicists' team of Satish Pelagade, Tushar Bopche, Suchitra Laishram, Mitul Kakkad, Amandeep Kaur, Jincy, Anagha and

Anshu Sara Mani for external beam radiotherapy planning in these cases.

References

1. WHO. India fact sheet. [online]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/356-india-fact-sheets.pdf>.
2. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(1): 92–98. doi: 10.1200/JCO.2003.01.008.
3. Daly ME, Le QT, Maxim PG et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of oropharyngeal cancer: clinical outcomes and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(5): 1339–1346. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.006.
4. Tomita N, Kodaira T, Furutani K et al. Long-term follow-up and a detailed prognostic analysis of patients with oropharyngeal cancer treated with radiotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136(4): 617–623. doi: 10.1007/s00432-009-0700-7.
5. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(2): 127–136. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70290-4.
6. Marta GN, Silva V, de Andrade Carvalho H et al. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2014; 110(1): 9–15. doi: 10.1016/j.radonc.2013.11.010.
7. Wichmann J, Durisin M, Hermann RM et al. Moderately hypofractionated intensity-modulated radiotherapy with a simultaneous integrated boost for locally advanced head and neck cancer – do modern techniques fulfil their promise? *In Vivo* 2021; 35(5): 2801–2808. doi: 10.21873/in-vivo.12566.
8. Dragan T, Beauvois S, Moreau M et al. Clinical outcome and toxicity after simultaneous integrated boost IMRT in head and neck squamous cell cancer patients. *Oral Oncol* 2019; 98: 132–140. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.09.012.
9. Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. *AJCC cancer staging manual*. New York: Springer 2010.
10. Wu Q, Mohan R, Morris M et al. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas. I: dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(2): 573–585. doi: 10.1016/s0360-3016(02)04617-5.
11. Kaplan G, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1968; 53(282): 457–481.
12. Graff P, Lapeyre M, Desandes E et al. Impact of intensity-modulated radiotherapy on health-related quality of life for head and neck cancer patients: matched-pair comparison with conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(5): 1309–1317. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.11.012.
13. Lohia S, Rajapurkar M, Nguyen SA et al. A comparison of outcomes using intensity-modulated radiation therapy and 3-dimensional conformal radiation therapy in treatment of oropharyngeal cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 140(4): 331–337. doi: 10.1001/jamaoto.2013.6777.
14. Huang K, Xia P, Chuang C et al. Intensity-modulated chemoradiation for treatment of stage III and IV oropharyngeal carcinoma: the University of California – San Francisco experience. *Cancer* 2008; 113(3): 497–507. doi: 10.1002/cncr.23578.
15. Alterio D, Gugliandolo SG, Augugliaro M et al. IMRT versus 2D/3D conformal RT in oropharyngeal cancer: a review of the literature and meta-analysis. *Oral Dis* 2021; 27(7): 1644–1653. doi: 10.1111/odi.13599.
16. Jiang L, Zhang Y, Yang Z et al. A comparison of clinical outcomes between simultaneous integrated boost (SIB) versus sequential boost (SEQ) intensity modulated radiation therapy (IMRT) for head and neck cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(34): e16942. doi: 10.1097/MD.00000000000016942.
17. DE Felice F, Pranno N, Papi P et al. Xerostomia and clinical outcomes in definitive intensity modulated radiotherapy (IMRT) versus three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) for head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *In Vivo* 2020; 34(2): 623–629. doi: 10.21873/in-vivo.11816.
18. Garden AS, Dong L, Morrison WH et al. Patterns of disease recurrence following treatment of oropharyngeal cancer with intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85(4): 941–947. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.08.004.
19. Bird T, De Felice F, Michaelidou A et al. Outcomes of intensity-modulated radiotherapy as primary treatment for oropharyngeal squamous cell carcinoma – a European singleinstitution analysis. *Clin Otolaryngol* 2017; 42(1): 115–122. doi: 10.1111/coa.12674.
20. Maqsood S, Jameson MB, De Groot C et al. Outcomes after primary intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma at a New Zealand regional cancer centre: impact of p16 status. *Cancer Rep (Hoboken)* 2018; 1(1): e1001. doi: 10.1002/cnr2.1001.
21. Montejo ME, Shrieve DC, Bentz BG et al. IMRT with simultaneous integrated boost and concurrent chemotherapy for locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(5): e845–e852. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.021.
22. Gupta T, Sinha S, Ghosh-Laskar S et al. Intensity-modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: long-term and mature outcomes of a prospective randomized trial. *Radiat Oncol* 2020; 15(1): 218. doi: 10.1186/s13014-020-01666-5.
23. Chao KSC, Ozyigit G, Tran BN et al. Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55(2): 312–321. doi: 10.1016/s0360-3016(02)03940-8.
24. Studer G, Huguenin PU, Davis JB et al. IMRT using simultaneously integrated boost (SIB) in head and neck cancer patients. *Radiat Oncol* 2006; 1: 7. doi: 10.1186/1748-717X-1-7.
25. Setton J, Caria N, Romanishyn J et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of oropharyngeal cancer: an update of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(1): 291–298. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.041.
26. Kimura K, Kodaira T, Tomita N et al. Clinical results of definitive intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal cancer: retrospective analysis of treatment efficacy and safety. *Jpn J Clin Oncol* 2016; 46(1): 78–85. doi: 10.1093/jjco/hyv157.
27. Sher DJ, Thotakura V, Balboni TA et al. Treatment of oropharyngeal squamous cell carcinoma with IMRT: patterns of failure after concurrent chemoradiotherapy and sequential therapy. *Ann Oncol* 2012; 23(9): 2391–2398. doi: 10.1093/annonc/mdr609.
28. Singh PN, Khurana R, Sapru S et al. Long term outcome and late toxicity of SIB-IMRT in definitive management of head and neck cancers in patients not suitable for chemo-radiotherapy. *J Cancer Res Ther* 2022; 18(6): 1461–1468. doi: 10.4103/jcrt.jcrt_1053_21.

For graphs 1–3, see the online version of the article at www.linkos.cz.

Monoklonální gamapatie klinického významu s osteosklerotickými ložisky – popis případu a přehled literatury

Monoclonal gammopathy of clinical significance with osteosclerotic lesions – a case report and a literature review

Adam Z.¹, Řehák Z.², Keřkovský M.³, Povýšil C.⁴, Ezer E.⁵, Buliková A.⁶, Pour L.¹, Doubek M.¹, Stavařová Y.⁷, Zdražilová Dubská L.⁸, Szutyany P.⁹, Ševčíková S.¹⁰, Král Z.¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno

³ Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno

⁴ Ústav patologie, 1. LF UK a VFN v Praze

⁵ Oddělení patologie, Krajská nemocnice T. Bati, Zlín

⁶ Oddělení klinické hematologie, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

⁷ Oddělení klinické hematologie, Krajská nemocnice Tomáše Bati, Zlín

⁸ Katedra laboratorních metod, Ústav laboratorní medicíny, LF MU a FN Brno

⁹ Oddělení zobrazovacích metod, Krajská nemocnice T. Bati, Zlín

¹⁰ Ústav patologické fyziologie, LF MU Brno

Souhrn

Východiska: Osteosklerotická ložiska detekovaná u pacienta s monoklonální gamapatií znamenají většinou diagnózu syndromu POEMS. Osteosklerotický myelom bez dalších projevů patřících do obrazu syndromu POEMS je naprosto výjimečný nález. **Popis případu:** U 46leté ženy způsobily osteosklerotické změny temporoparietální oblasti zduření měkkých tkání nad ložiskem a bolest v této oblasti. Biopsie parietální kosti prokázala osteosklerózu s nevelkou klonální plazmocelulární infiltrací. Monoklonální imunoglobulin typu IgG-lambda (podtřídy IgG1) v séru byl v koncentraci 8 g/l. V kostní dřeni byla zjištěna jen nepočetná infiltrace (8 %) atypickými plazmatickými buňkami. Flow-cytometrické vyšetření kostní dřene detekovalo mezi všemi jadernými buňkami 0,37 % plazmatických buněk, z nichž ale 91 % bylo klonálních s expresí lambda řetězců. V rámci hledání jiných příčin osteosklerózy bylo provedeno FDG-PET/CT vyšetření, které neodhalilo žádnou ložiskovou akumulaci FDG, tedy žádný jiný tumor (karcinom prsu anebo žaludku), který by mohl tyto kostní změny způsobit. Low-dose CT prokázalo nepravdělnou strukturu skeletu mimo kalvu. Jednoznačná osteosklerotická či osteolytická ložiska nebyla na low-dose CT zřetelná. Pro zmapování rozsahu ložisek intenzivní kostní novotvorby následovalo NaF-PET/CT vyšetření, které zviditelnilo mnohočetná ložiska s intenzivní novotvorbou kosti, a tedy i vysokou akumulací fluoridu. MR mozku zjistilo ložiska pachymeningitidy. Pacientka neměla příznaky syndromu POEMS, a tak jsme diagnózu uzavřeli jako monoklonální gamapatie klinického významu (monoclonal gammopathy of clinical significance – MGCS) s osteosklerózou, která se dříve nazývala osteosklerotický mnohočetný myelom. **Závěr:** MGCS s osteosklerotickými změnami skeletu bez známek syndromu POEMS je extrémně vzácná forma plazmocelulární dyskrázie. Od klasického mnohočetného myelomu se liší indolentním průběhem a příznivější prognózou. Publikace dokumentuje unikátní klinické projevy této nemoci a přínos zobrazení NaF-PET/CT.

Klíčová slova

osteosklerotický myelom – monoklonální gamapatie klinického významu s osteosklerózou – syndrom POEMS – zobrazení NaF-PET/CT zobrazení

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

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

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

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



prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
Interní hematologická a onkologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: adam.zdenek@fnbrno.cz,
pour.ludek@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 24. 2. 2024

Přijato/Accepted: 1. 4. 2024

doi: 10.48095/ccko2024209

Summary

Introduction: Multiple myeloma is a common plasma cell neoplasia usually accompanied by the formation of osteolytic foci, whereas osteosclerotic myeloma is a very rare form of plasma cell dyscrasia. When osteosclerotic myeloma is detected, osteosclerotic foci are usually part of the POEMS syndrome. Osteosclerotic myeloma without other manifestations of the POEMS syndrome is an unusual finding. **Case description:** In a 46-year-old woman, osteosclerotic changes of the temporoparietal region caused soft tissue induration over this lesion, which initiated further investigation. Imaging studies subsequently showed multiple osteosclerotic foci in the skull. Examination of blood proteins revealed 8 g/L of IgG-lambda monoclonal immunoglobulin, subclass IgG1. In search of the cause of the osteosclerotic changes, FDG-PET/CT was performed, which revealed no FDG accumulation, i.e., no other tumor (breast or stomach cancer). Low-dose CT showed irregular bone structure, but not significant osteolytic or osteosclerotic foci. To map the extent of osteosclerotic changes, NaF-PET/CT imager was used, which revealed multiple spots with high fluoride accumulation. A parietal bone biopsy showed osteosclerosis with minor clonal plasma cell infiltration. Trepanobiopsy of bone marrow revealed an infiltration of bone marrow with atypical plasma cells in 8%. Flow-cytometric examination of bone marrow showed 0,37% of plasma cells, however predominantly (91%) clonal with lambda expression. MRI of the brain identified asymptomatic meningeal thickening. There was no evidence of POEMS syndrome in the patient; thus, we concluded the diagnosis as monoclonal gammopathy of clinical significance with osteosclerosis which was previously termed osteosclerotic multiple myeloma. **Conclusion:** Monoclonal gammopathy of clinical significance (MGCS) with osteosclerotic skeletal changes, documented on CT and multiple foci with intensive osteoneogenesis, documented on NaF-PET/CT without evidence of POEMS syndrome, is an extremely rare form of plasma cell dyscrasia. This publication documents the unique clinical manifestations of IgG-lambda type plasma cell proliferation without signs of POEMS syndrome and the role of NaF-PET/CT imaging. Classification of this disease as MGCS with osteosclerotic manifestations is more consistent with the indolent nature of the disease with a significantly better prognosis, compared with multiple myeloma.

Key words

osteosclerotic myeloma – monoclonal gammopathy of clinical significance (MGCS) with osteosclerosis – POEMS syndrome – osteosclerosis

Úvod

Mnohočetný myelom je jedno z nejčastějších maligních hematologických onemocnění s roční incidencí kolem 4–6 případů / 100 000 obyvatel [1]. Je způsobeno proliferací klonálních plazmocytů a jeho běžným projevem (v 80–90 % případů) jsou osteolytická ložiska, příp. difúzní osteoporóza s bolestí odpovídající míře narušení pevnosti kosti [2].

Podstatně nižší incidenci mají plazmocelulární dyskrázie spojené s tvorbou osteosklerotických ložisek. Ty zatím nejsou zmapovány termínem incidence či prevalence a patří do velmi vzácných chorob. Jejich výskyt dokumentují jen popisy jednotlivých pacientů či souborů nemocných. Většina případů monoklonální gamapatie provázené osteosklerotickými ložisky odpovídá diagnóze syndromu POEMS. Název POEMS je utvořený z prvních písmen dominujících symptomů (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, skin changes). Případy syndromu POEMS byly v české odborné literatuře opakovaně popsány [3–6].

Dnes je syndrom POEMS považován za jednotku patřící do skupiny monoklonálních gamapatií klinického významu (monoclonal gammopathy of clinical significance – MGCS). Nejúplnější výčet

všech klinických jednotek patřících pod zastřešující označení MGCS uvádějí dvě zásadní publikace uveřejněné Mayo Clinic v USA [7,8]. Kapitola v edukační knize Americké hematologické společnosti, věnovaná v roce 2020 právě MGCS, potvrzuje přijetí této nové kategorie mezinárodní hematologickou komunitou [9]. V roce 2023 vyšla kniha Monoklonální gamapatie klinického významu a jiné nemoci, která přináší přehled všech popisovaných jednotek z kategorie MGCS a informace o jejich léčbě [10].

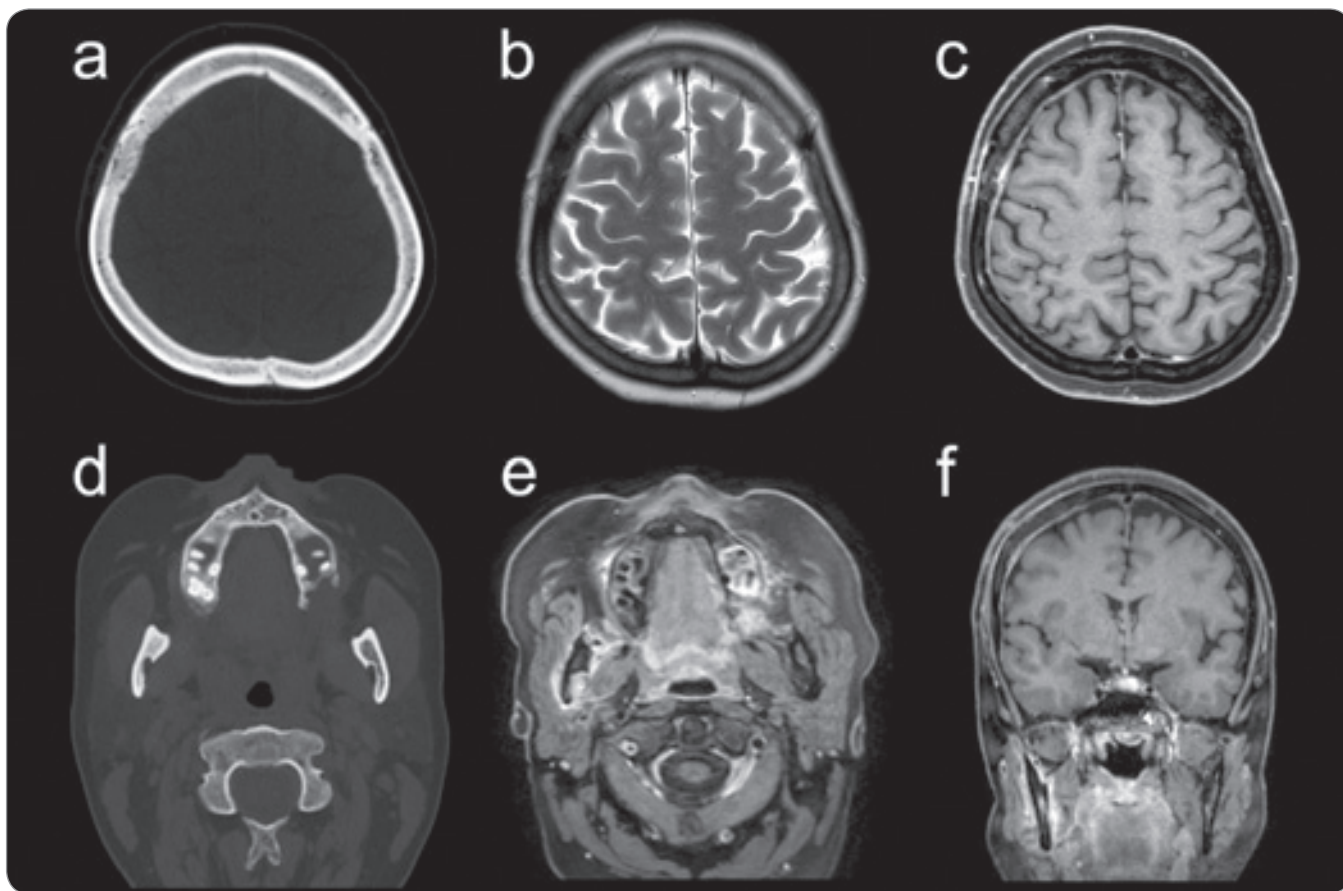
Jen zcela ojediněle jsou v mezinárodní literatuře popsány případy s osteosklerotickými projevy při monoklonální gamapatii bez znaků syndromu POEMS. První případ monoklonální gamapatie provázené osteosklerózou byl popsán již v roce 1954 [11].

Zanedlouho poté, v roce 1966, byl osteosklerotický myelom popsán i autory z Olomouce [12].

Protože šlo o poškození organismu a byla přítomna plazmocelulární proliferace, i když nevelká, byly tyto jednotky označovány jako osteosklerotický mnohočetný myelom [13–15]. Z pohledu současné terminologie [7–9] je vhodné tyto klinické formy gamapatií s nevelkou plazmocelulární proliferací v kostní dřeni ($\leq 10\%$) označovat termínem MGCS s osteosklerózou.

Osteoskleróza je kostní abnormalita charakterizovaná zesílenou strukturou kosti, zvýšenou tvrdostí, zvýšeným obsahem hydroxyapatitu. Osteoskleróza může postihnout jak medulární, tak kortexovou část kosti. Osteosklerotická ložiska lze detekovat jak na základě histologického vyšetření, tak na základě zobrazovacích metod, které vypovídají o hustotě kosti (klasický rentgenový snímek, CT zobrazení, příp. kostní denzitometrie). Uvedené metody jsme použili k vyšetření a doplnili je metodou zobrazení pomocí NaF-PET/CT. Tato funkční metoda prokazuje místa s intenzivním vychytáváním a ukládáním kalcia (a tedy i fluoru) do struktur hydroxyapatitu neboli proces, který může vyústit v osteosklerózu. NaF-PET/CT vyšetření je tedy funkční vyšetření, vysoká akumulace značného fluoru zobrazuje ložisko se zvýšenou kostní novotvorbou, zvýšeným ukládáním kalcia do struktury hydroxyapatitu, která může mít za následek osteosklerózu.

V následujícím textu popisujeme pacientku s osteosklerotickou gamapatií typu MGCS, přinášíme přehled informací o této velmi vzácné nemoci, její diagnostice pomocí NaF-PET/CT zobrazení a o její léčbě. Pacientka podepsala standardní informovaný souhlas v souladu s poslední Helsinskou dekla-

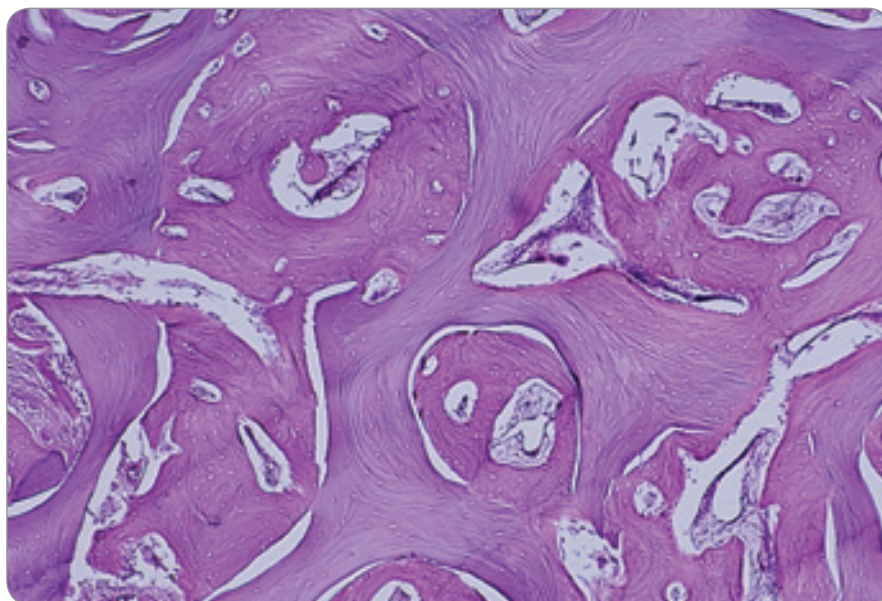


Obr. 1. Vstupní CT. Na snímku je patrná nehomogenní struktura skeletu s mírnou sklerotizací v oblasti pravostranné čelní a temenní kosti (a) a dále v pravé polovině mandibuly (d). MR vyšetření provedené o 8 dní později zobrazuje T2 hyposignální korelát osteosklerotických změn kalvy (b). V T1 váženém obraze po podání kontrastní látky v axiální (c, e) a koronální (f) rovině je patrná patologická infiltrace kostní dřeně kalvy s mírným postkontrastním syčením, přiléhající tvrdá plena je mírně zesílená a zvýšeně se sytící, což budí podezření na její infiltraci (c, f). Lemovitě postkontrastní syčení je patrné též při postižené části ramus mandibulae vpravo (c, f).

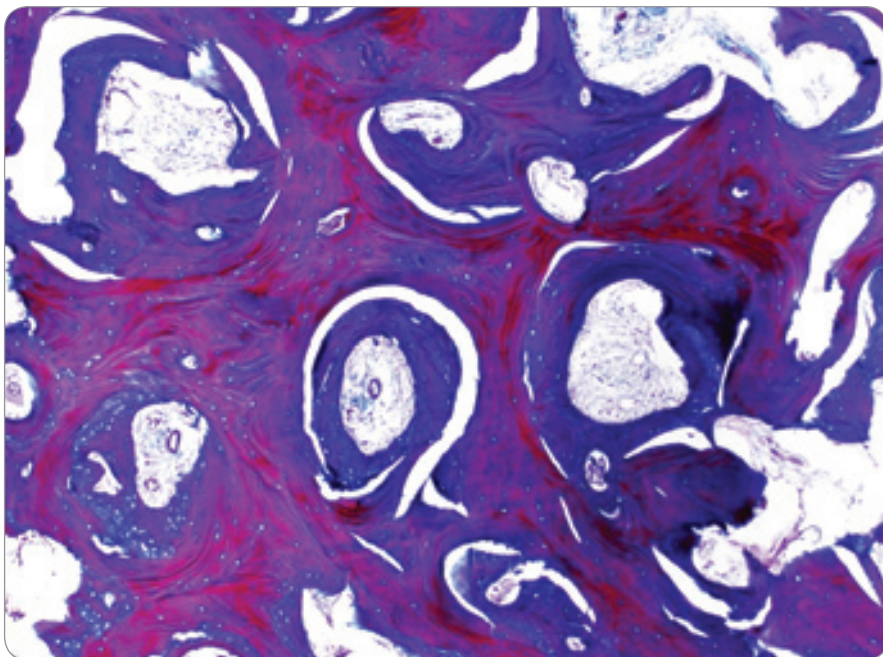
rací, který byl vytvořen pro registr České myelomové skupiny.

Popis případu

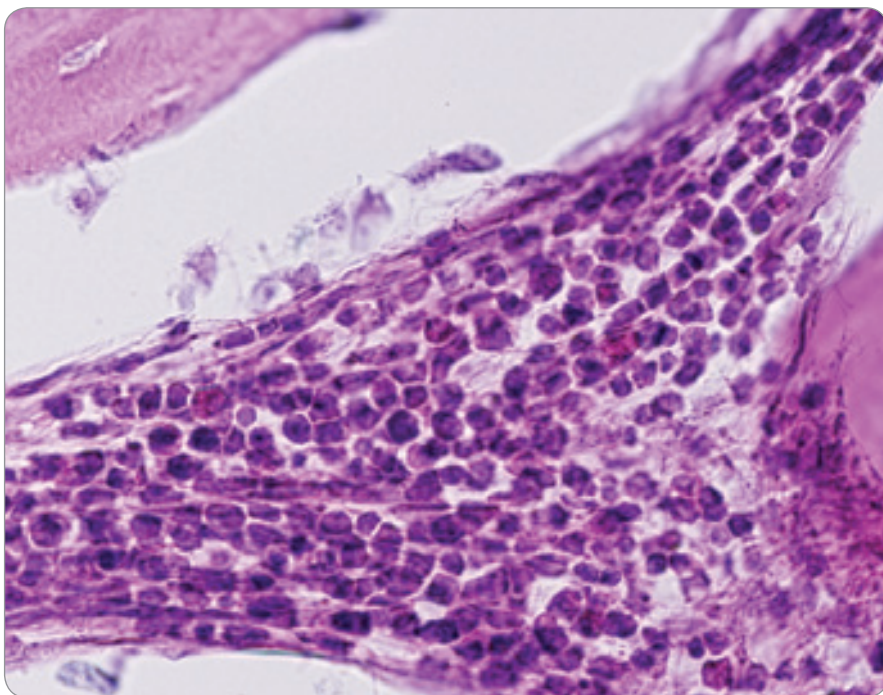
Pacientce narozené v roce 1977 začaly bolesti v oblasti pravé čelisti po extrakci zubu, při níž vznikla komunikace dutiny ústní s paranazálním sinem. A tak začalo od března roku 2023 ambulantní ošetřování a vyšetřování. V květnu roku 2023 si nahmatala zduření v oblasti parietální kosti, která ji bolela. CT a následně MR zobrazení prokázalo osteosklerotické změny v této oblasti a vedlo k neurochirurgickému výkonu (obr. 1). V srpnu 2023 byla provedena biopsie z infiltrace parietální kosti s odběrem vzorku o velikosti 30 × 26 × 10 mm pro histologické vyšetření. V září pak byla pro obtížné hojení provedena replastika kalvy a defekt byl vyplněn umělou náhradou.



Obr. 2. Histologický obraz sklerotické kosti lebky. Nově vytvořená vitální kost se přebarvuje do modra, na rozdíl od kosti červeně zbarvených nekrotických částí. Barveno hematoxylinem a eozinem.



Obr. 3. Histologický obraz sklerotické kosti lebky obarvené modrým trichroem. Vitální nově vytvořená kost je v červeném odstínu, na rozdíl od modrých zbytků nekrotické kosti, kde převládají prázdné osteocytární lakuny po odumřelých osteocytech. Barveno modrým trichroem.



Obr. 4. Mikroskopický detail buněčného infiltrátu s převahou nádorových plazmocytů v malém dřevěném prostoru sklerotické kosti. Barveno hematoxylinem a eozinem.

Vzhledem k obtížné interpretaci nezvyklého morfologického nálezu bylo druhé čtení histologie provedeno ve VFN v Praze. Byla popsána výrazně osteosklerotická kost s buněčnými infiltráty, v nichž

dominovaly plazmatické buňky s pozitivním průkazem MUM1. Expresí znaku MUM1 signalizuje finální krok maturace směrem do plazmocytů. Zachycené plazmatické buňky vykazovaly produkci klo-

nálních lehkých řetězců. Histologický obraz odpovídal sklerotické variantě monoklonální gamapatie. Charakteristické kostní změny zobrazují obr. 2–4.

Pacientka byla poprvé vyšetřena v říjnu 2023 v ambulanci pro monoklonální gamapatie Interní hematologické a onkologické kliniky LFMU a FN Brno. Její krevní obraz byl zcela v normě, celková bílkovina byla 84 g/l (norma 64–83 g/l), albumin 42 g/l (norma 35–52 g/l), hodnota CRP byla vyšší 16 mg/l (norma 0–5 mg/l) a po dobu vyšetřování kolísala, ale vždy byla nad horní hranicí normy. Hodnoty urey, kreatininu a iontů byly zcela v normě, stejně tak bilirubinu a jaterních enzymů. Pacientka měla ale zvýšenou hodnotu kostního izoenzymu ALP 2,45 μ kat/l (norma 0,58–1,74 μ kat/l).

Speciální vyšetření bílkovin prokázalo monoklonální imunoglobulin IgG-lambda v koncentraci (stanovené densitometricky) 8,6 g/l, prezentující se jako dvě zóny IgG lambda. Koncentrace volných lehkých řetězců (free light chain – FLC) lambda byla mírně zvýšená. Koncentrace FLC-kappa byla 16,4 mg/l (norma \leq 19,4 mg/l) a FLC-lambda byla 33,4 mg/l (norma \leq 26,3 mg/l), jejich poměr byl 0,49 (norma 0,26–1,65). Koncentrace beta2 mikroglobulinu byla 1,58 mg/l (norma 0,61–2,37 mg/l). U pacientky byla vyšetřena i koncentrace IgE 1 238 kU/l (norma 0–100 kU/l). Pro zvýšení IgE nemáme vysvětlení, nicméně nelze vyloučit, že se podílí na atakách otoků dominantně v oblasti kalvy, které po několika dnech ustupují.

V tomto případě byly vyšetřeny i podtřídy imunoglobulinů, monoklonální IgG je v podtřídě IgG1, viz hodnoty v tab. 1. Vyšetření antinukleárních protilátek (ANA) bylo negativní.

Pacientce jsme odebrali kostní dřevěnou metodou trepanobiopsie z lopaty kosti pánevní.

Cytologické hodnocení myelogramu prokázalo zmnožení abnormálních plazmocytů na 5,4 %, některé vzhledu proplazmocytů. V otisku válečku kostní dřevě na sklíčku abnormní plazmocytů tvořily 8,0 % jaderných buněk. Patologické plazmocytů ilustruje obr. 5.

Histologické hodnocení válečku kostní dřevě neprokázalo zmnožení plazmocytů na > 10 %.

Tab. 1. Vybrané výsledky vstupních vyšetření před léčbou pacientky s monoklonální gamapatií a osteosklerózou.

Kostní dřeň	Cytologie	Histologie válečku kostní dřeně	Flow-cytometrie kostní dřeně	Cytogenetika
17. 10. 2023	plasmocyty v nátěru 5,4 %, v otisku válečku 8,0 % abnormních plasmocytů	počet plasmocytů < 10 %	0,37 % plasmocytů ze všech jaderných buněk a z nich je 91,5 % klonálních abnormního fenotypu lambda pozitivní	bez abnormit
Krevní obraz 17. 10. 2023	leukocyty $7,7 \times 10^9/l$, (norma $4-10 \times 10^9/l$)	erythrocyty $3,85 \times 10^{12}/l$, (norma $3,8-5,2 \times 10^{12}/l$)	trombocyty $373 \times 10^9/l$, (norma $150-400 \times 10^9/l$)	diferenciál v normě
Imunoglobuliny 17. 10. 2023 11. 1. 2024	(IgG norma 7–16 g/l) IgG 16,04 g/l IgG 18,53 g/l	(IgM norma 0,4–2,3 g/l) IgM 0,97 g/l IgM 1,04 g/l	(IgA norma 0,7–4,0 g/l) IgA 5,01 g/l IgA 4,89 g/l	(IgE norma 0–100 kU/l) nevyšetřeno IgE 1 238 kU/l
Imunofixace a denzitometrie/S	17. 10. 2023: dvě linie IgG-lambda v těsné blízkosti v celkové koncentraci 8,6 g/l 11. 1. 2024: dvě linie IgG lambda v těsné blízkosti v celkové koncentraci 8,4 g/l			
Volné lehké řetězce 17. 10. 2023 11. 1. 2024	(FLC kappa norma 3,3–19,4 mg/l) kappa 16,45 mg/l kappa 21,32 mg	(FLC lambda norma 5,71–26,3 mg/l) lambda 33,44 mg/l lambda 34,94 mg/l	(norm. poměr kappa/lambda 0,26–1,65) kappa/lambda 0,49 kappa/lambda 0,56	
Podtřídy IgG	IgG1 11,88 (3,2–10,2) g/l	IgG2 2,62 (1,2–6,6) g/l	IgG3 0,49 (0,2–1,9) g/l	IgG4 0,21 (0–1,3) g/l
Vybrané biochemické výsledky	kreatinin 49 mmol/l (norma 44–80 mmol/l)	celková bílkovina 84 g/l (norma 64–83 g/l)	albumin 42 g/l (norma 35–52 g/l)	kostní izoenzym ALP 2,45 mkat/l (norma 0,28–1,74 mkat/l)
Zobrazení skeletu metou FDG-PET/CT	Při FDG-PET/CT nebylo nalezeno ložisko s vysokou akumulací FDG odpovídající nádoru či metastáze. Zvýšená aktivita byla pouze v paranazálních siních. Následující odběr vzorku ORL specialisty potvrdil pouze zánětlivé změny při histologickém hodnocení odebraného materiálu.			
Zobrazení skeletu NaF-PET/CT	Mnohočetná ložiska velmi vysoké akumulace radiofarmaka ^{18}F při provedení NaF-PET/CT, zatímco předchozí FDG-PET/CT bylo bez průkazu ložisek zvýšené akumulace.			
Zobrazení skeletu CT a MR	Opět zdokumentována ložiska osteoskleróza, ale také změny v oblasti mozkových plen (pachymeningitis), sousedící s ložisky.			

ALP – alkalická fosfatáza, FDG – fluorodeoxyglukóza, FLC – volné lehké řetězce, NaF – natrium fluorid

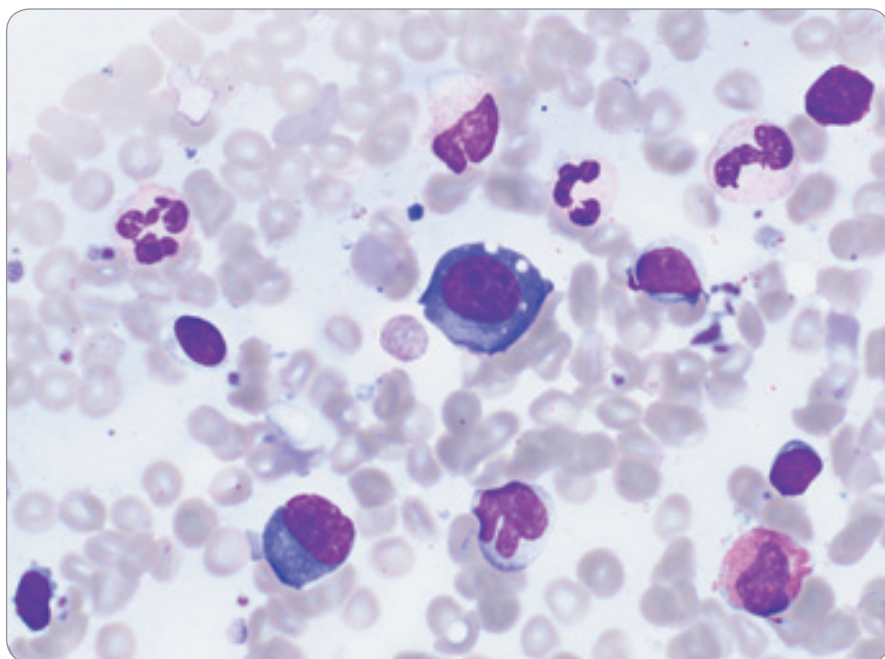
Při vyšetření kostní dřeně osmibarevnou průtokovou cytometrií bylo nalezeno 0,37 % plasmocytů ze všech jaderných buněk. U 91,5 % plasmocytů byla prokázána klonalita. Fenotyp těchto buněk byl CD19-56-/+bi27+45-/dim-bi81-117+/-cLambda+.

Nález osteosklerózy není běžným nálezem a může být asociován nejen s osteosklerotickým myelomem, ale i s četnými jinými chorobami, jak zmíníme v diskuzi. Pro jejich detekci bylo provedeno PET/CT s aplikací fluorodeoxyglukózy (FDG-PET/CT), ale nebylo nalezeno žádné ložisko s vysokou akumulací FDG odpovídající malignímu tumoru.

Pro získání celkového přehledu o počtu ložisek se zvýšenou osteoneogenezí, která může vyústit v osteosklerózu, bylo provedeno PET/CT vyšetření s použitím pozitrony emitujícího radioaktivního izotopu fluoru (^{18}F) obsaženého v radiofarmaku natrium fluorid ($Na^{18}F$). Při low-dose CT (které je součástí PET/CT vyšetření) byla zřetelně nepravidelná struktura skeletu s náznakem osteolyticko-osteosklerotických změn. Jednoznačný obraz osteosklerózy, podobný, jak ukázalo CT zobrazení kalvy, však nebyl na low-dose CT skeletu zřetelný. Osteolytické změny neměly charakter ohraničených ložisek jako u mnohočetného myelomu, ale pouze drobných ne-

pravidelností a projasnění, která byla oproti sytější okolní struktuře interpretována jako možné drobné osteolyticko-osteosklerotické změny. Jasná osteoskleróza byla patrná pouze na CT kalvy, kde byla prokázána i histologicky, ale nikoliv na low-dose CT skeletu. Samotné low-dose CT (ať již při FDG-PET/CT nebo při NaF-PET/CT) neumožnilo prokázat jednoznačně patologické změny na skeletu, ale jen jejich náznak ve formě nepravidelné struktury! Pro ujasnění bylo provedeno zobrazení s pomocí $Na^{18}F$.

Při tomto vyšetření se znázornila mnohočetná ložiska se zvýšenou akumulací radioaktivního fluoridu ^{18}F . Ložisko zvýšené akumulace ^{18}F v kosti signalizuje in-

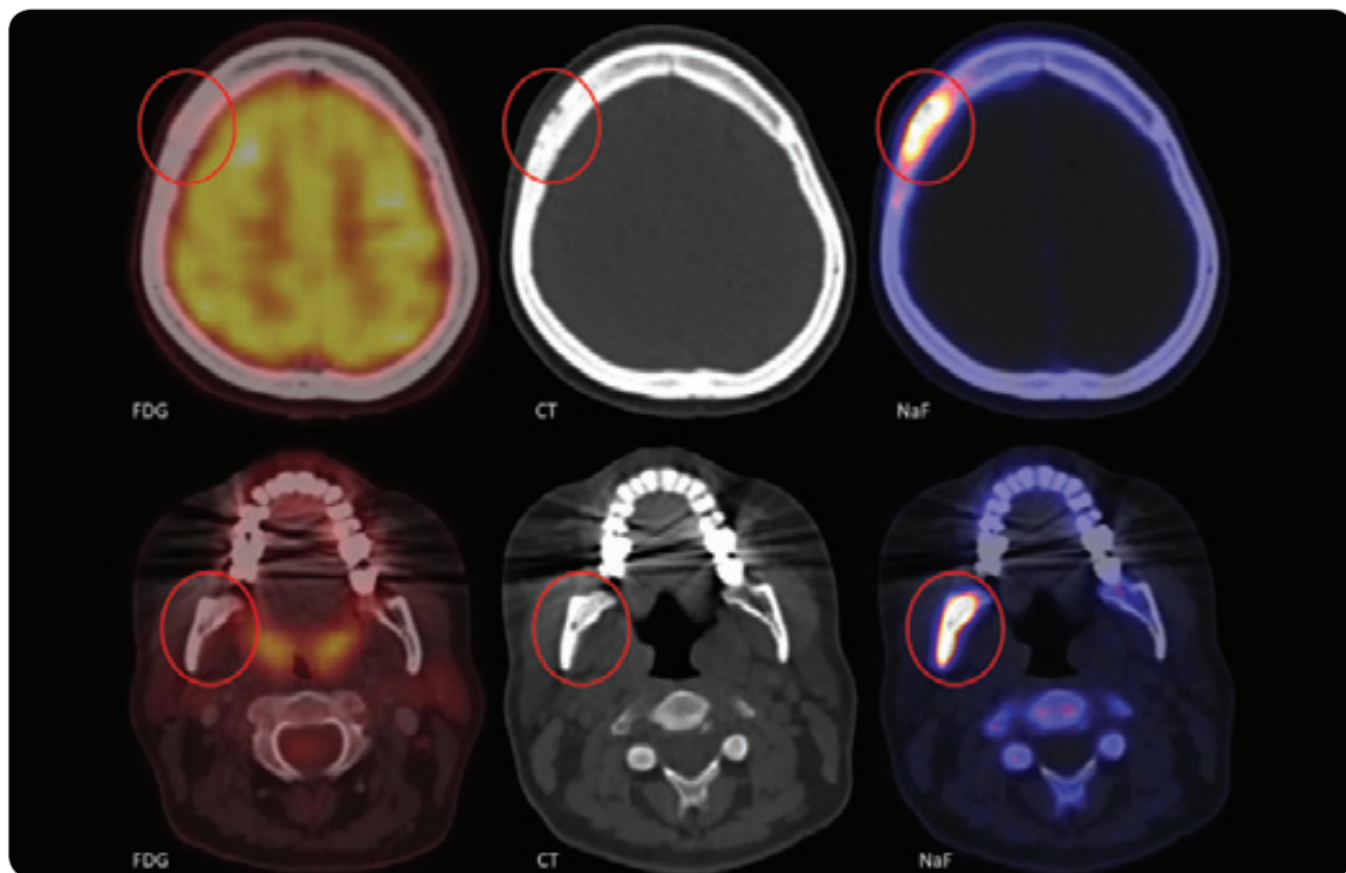


Obr. 5. Cytologický obraz otisku válečku kostní dřeně. Jsou zřetelné dva atypické plasmocyty.

tenzivní vychytávání kalcia do struktur hydroxyapatitu neboli intenzivní osteoneogenezu, která může vyústit v osteosklerotické ložisko, prokazatelné pak CT či RTG vyšetřením.

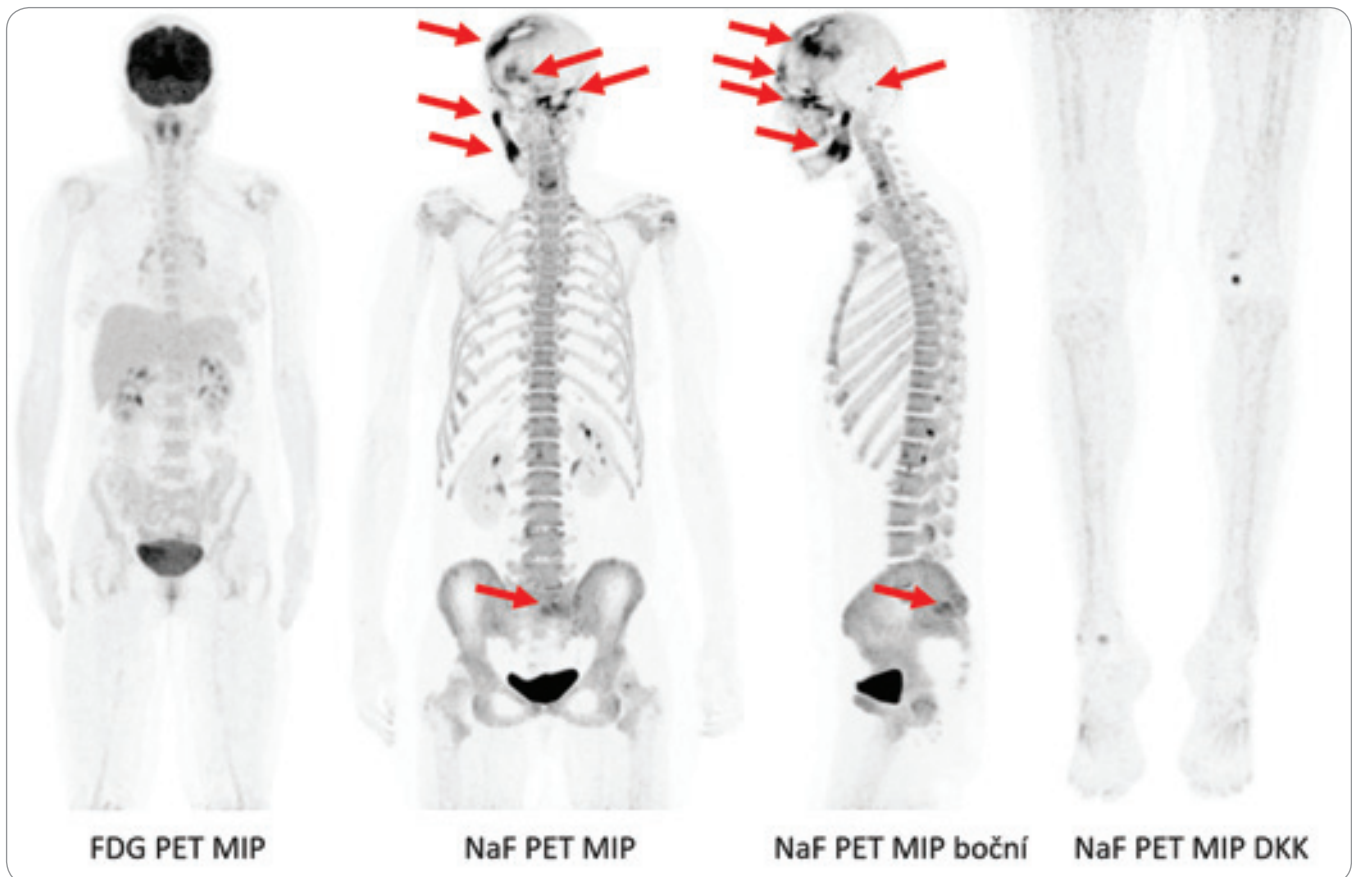
Nejvyšší akumulace ^{18}F byla v kalvě v místě zřetelných osteosklerotických změn na CT zobrazení. Bylo tak detekováno několik patologicky aktivních ložisek v mozkové i obličejové části lebky. Neaktivnější ložisko bylo v pravé mandibule (maximální standardizovaná hodnota akumulace – SUV_{max} 61) a ve frontotemporální krajině vpravo v návaznosti na operovanou oblast (SUV_{max} 39). V těchto oblastech se kryla vysoká akumulace ^{18}F s CT obrazem osteosklerotických změn kalvy.

Patologické ložisko zvýšené akumulace ^{18}F bylo dále v levém křídle os sacrum (SUV_{max} 19), drobné v L1 a ve ventrálním konci 6. žebra vpravo, dále ložiska v pravé



Obr. 6. Kombinace FDG (v barevné škále Hot Body) a NaF (v barevné škále Hot Metal) PET/CT vyšetření v axiálních řezech lokalizovaných v místech maximálních patologií (v lebce frontoparietotemporálně vpravo – horní řada – a v mandibule vpravo – dolní řada). V místech osteosklerotických změn patrných na CT (sloupec uprostřed) je minimální (nezvýšená) akumulace FDG (sloupec vlevo), ale výrazně patologicky vysoká akumulace NaF (sloupec vpravo).

FDG – fluorodeoxyglukóza, NaF – natrium fluorid



Obr. 7. Kombinace FDG a NaF PET/CT vyšetření. Vyšetření s FDG neprokázalo ložiska s jasně patologickou akumulací, rozložení FDG od vertexu hlavy nad kolena je vcelku fyziologické. Naopak při vyšetření s NaF se zobrazila četná patologická ložiska v lebce oboustranně na více místech, v křížové kosti vlevo (označeno šipkami), dále sporná ložiska v L páteři, lopatě kyčelní vlevo. Vyšetření detekovalo i četné drobné degenerativní změny páteře a kloubů, zánětlivé změny v etmoidální dutině.

FDG – fluorodeoxyglukóza, NaF – natrium fluorid

lopatě kosti kyčelní, v zadním okraji levé kyčelní kosti (SUV_{max} 15) a sporné ložisko v hlavici levého femuru (obr. 6, 7).

Výsledky vyšetření, která jsou shrnuta v tab. 1, odpovídají diagnóze monoklonální gamapatie klinického významu s tvorbou osteosklerotických ložisek, ale bez jakýchkoliv dalších příznaků syndromu POEMS. U pacientky nebyla prokázána neuropatie (typický příznak syndromu POEMS), městnavá papila, endokrinopatie ani žádný z dalších projevů syndromu POEMS, které uvádí tab. 2. Vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor – VEGF) nebyl vyšetřen, protože jeho stanovení není náplní standardního biochemického vyšetření, to je prováděno pouze v rámci výzkumných projektů.

Mezi prvním vyšetřením v říjnu roku 2023 a zahájením léčby v lednu 2024 uplynuly 3 měsíce, protože léčba

byla pro covidovou infekci u pacientky odložena. Hodnoty parametrů, které tuto chorobu charakterizují (koncentrace polyklonálních imunoglobulinů, monoklonálního imunoglobulinu a FLC), se ve sledovaném intervalu nijak nezměnily, což odpovídá indolentnímu charakteru této nemoci. V lednu 2024 začala léčba klasicky používaná pro 1. linii mnohočetného myelomu, bortezomib dexametazon a lenalidomid. V průběhu léčby budeme sledovat nejen klasické laboratorní parametry, ale také vývoj osteosklerózy metodou NaF-PET/CT.

Diskuze **Odlišnosti osteosklerotického myelomu**

Mnohočetný myelom vzniká důsledkem neoplastické proliferace plazmatických buněk, jak zmíněno v úvodu. Osteolýza je příčinou typických projevů myelomu,

hyperkalcemie, bolestí kostí a patologických fraktur [2].

Osteosklerotický myelom se zásadně liší od osteolytického mnohočetného myelomu:

- postihuje mladší osoby, než je obvyklé u mnohočetného myelomu;
- nemá tak agresivní průběh jako osteolytický myelom;
- 90 % osteosklerotických plazmocelulárních dyskrázií je typu lambda;
- osteosklerotická ložiska většinou nezpůsobují bolesti;
- osteosklerotické změny skeletu nejsou provázeny polyneuropatií [13–16]. Pokud by byla přítomna neuropatie, jednalo by se o jinou diagnózu [17].

Historie poznání osteosklerotického myelomu a syndromu POEMS

Rozvinutá osteoskleróza je dobře diagnostikovatelná i prostým rentgeno-

Tab. 2. Kritéria syndromu POEMS publikovaná ke konci roku 2023 [23].

Diagnóza syndromu POEMS je potvrzena, pokud jsou přítomna obě mandatorní kritéria, dále jedno ze tří dalších velkých kritérií a jedno ze šesti malých kritérií.

Mandatorní kritéria	polyneuropatie (typicky demyelinizační) plazmocelulární proliferace (téměř vždy lambda)
Další velká kritéria	Castlemanova choroba ^a osteosklerotická ložiska zvýšení hodnoty vaskulárního endoteliálního růstového faktoru
Malá kritéria	organomegalie (splenomegalie, hepatomegalie nebo lymfadenopatie) projevy zvýšeného extravaskulárního objemu (edémy, pleurální výpotky nebo ascites) endokrinopatie (adrenální, tyreoidní ^b , pituitární, gonadální, paratyroidní, pankreatická ^b) kožní změny (hyperpigmentace, hypertrichóza, glomeruloidní hemangiomy, pletora, akrocyanóza, flushing, bělavé nehty) edém papily zrakového nervu trombocytóza/polycytemie
Další projevy a příznaky	úbytek hmotnosti, hyperhidróza, plicní hypertenze/restriktivní plicní choroba, trombotická diatéza, průjem, nízká hodnota vitamínu B ₁₂

^a Existuje varianta syndromu POEMS s Castlemanovou chorobou, která pak nemá klonální plazmocelulární dyskrázii a je zvláštní jednotkou.

^b Pro vysokou prevalenci onemocnění diabetes mellitus a poruch štítné žlázy tyto dvě poruchy samotné bez přítomnosti dalších nemohou být hodnocena jako malá kritéria.

^c Anemie a/nebo trombocytopenie jsou neobvyklé, pokud nejsou známky Castlemanovy choroby.

POEMS – polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, monoklonální gamapatie, změny na kůži, VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor

vým snímkem kostí, a tak není překvapivým, že první popis osteosklerotického myelomu je z roku 1954 [11]. První případ osteosklerotického myelomu v Československu popsali v roce 1966 hematologové z Olomouce [12] a osteosklerotickým kostním změnám u monoklonální gamapatie byly věnovány další zobrazovací analýzy [18,19].

V roce 1978 si Jan Waldenström všimnul a současné koincidence osteosklerózy, polyneuropatie, kožních změn typu hypertrichózy a endokrinních změn typu diabetes mellitus při monoklonální gamapatii a popsal je [20]. O dva roky později, v roce 1980, to stejný popsal Bardvick. Na rozdíl od Waldenströma navrhl název plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome [21]. A tak v současnosti rozeznáváme dvě jednotky:

- osteosklerotické změny při gamapatii bez projevů odpovídajících syndromu POEMS, které dle počtu plazmocytů v kostní dřeni odpovídají

diagnóze MGCS anebo mnohočetnému myelomu;

- osteosklerotické změny s příznaky syndromu POEMS, které dle počtu plazmocytů v kostní dřeni patří vždy do skupiny se zastřešujícím názvem MGCS.

Z počtu publikací v mezinárodní databázi PubMed i české databázi Medvik [3–6] je zřejmé, že syndrom POEMS je mnohem častější než izolované osteosklerotické změny provázející monoklonální gamapatii. Epidemiologická data k syndromu POEMS jsou jen z Japonska, kde je snad častější než v evropské populaci. V Japonsku byla jeho incidence stanovena na 0,3/100 000 obyvatel [22]. U syndromu POEMS, podobně jako u dalších monoklonálních gamapatií klinického významu (MGCS), je počet klonálních buněk malý a může být lehce přehlédnut. Podezření na syndrom POEMS obvykle vzniká při zjištění neuropatie provázející monoklonální gamapatii. Definice syndromu POEMS se

postupně vyvíjejí, v tab. 2 uvádíme poslední verzi, zveřejněnou koncem roku 2023.

Od roku 1990 do roku 2023 jsme v databázi PubMed s omezením na jazyk anglický, německý a český našli pouze 11 článků popisujících případy osteosklerotického myelomu bez projevů neuropatie a dalších znaků syndromu POEMS [13–16,24–32]. Naproti tomu počet publikací k tématu syndromu POEMS v databázi PubMed za uvedených 33 let již přesahuje jeden tisíc. V databázi české literatury Medvik jsou četné popisy syndromu POEMS [3–6], ale žádná publikace o osteoskleróze při gamapatii bez známek syndromu POEMS.

Diferenciální diagnóza osteosklerózy

V našem případě se na diagnózu přišlo při vyšetřování zduření nad osteosklerotickým ložiskem parietookcipitálně. CT vyšetření kalvy odhalilo pod klinicky hmatnou rezistencí (která se nezobrazila při CT vyšetření) osteosklerotické ložisko. Následovalo histologické vyšet-

ření odebraného vzorku parietální kosti. To je obecně doporučovaný postup při nálezu osteosklerotického ložiska [33]. Překvapením byla disperzní infiltrace odebraného vzorku klonálními plazmatickými buňkami.

Následující vyšetření potvrdilo přítomnost monoklonálního imunoglobulinu IgG-lambda v séru v nízké koncentraci. Další vyšetření se snažila přinést odpověď na otázku, zda je osteoskleróza opravdu způsobena plazmatickými buňkami, zda nejsou přítomny další choroby, které mohou tvořit osteosklerotické změny skeletu či osteosklerotické metastázy.

Osteosklerotická ložiska mohou být sice při plazmocelulárních dyskraziích, ale jsou četné další diagnózy, které mohou být provázeny osteosklerotickými ložisky. Typicky vytváří osteoplastické a osteosklerotické metastázy karcinom prostaty, ale také tumory žaludku, prsu [34,35] a taktéž neurofibromatóza [36]. Osteosklerotická ložiska tvoří některé histiocytózy (Erdheimova-Chesterova choroba) a některé autoinflatorní choroby (syndrom Schnitzlerové) [37].

Provedené FDG-PET/CT, při němž je jako radiofarmakum použita fluorodeoxyglukóza (FDG), neprokázalo vysokou akumulaci značené glukózy v žádném ložisku. Vysoká akumulace značené glukózy je charakteristická pro proliferující nádorová ložiska. Fakt je, že maligní choroby s nižším proliferčním potenciálem však nemusí být FDG-PET/CT vyšetřením prokazatelné, např. symptomatická forma Waldenströmovy makroglobulinemie vykazuje pozitivitu na FDG-PET/CT jen v 50 % případů.

Další doplňující vyšetření, vč. gastrofibroskopie a mamografie, neprokázala jinou maligní chorobu.

Stanovení rozsahu osteosklerózy NaF-PET/CT zobrazením

Následující otázkou k řešení bylo, zda jde o solitární či mnohočetné osteosklerotické změny. Změny skeletu zřetelné při CT a MR vyšetření v oblasti kalvy a dolní čelisti mluvily ve prospěch možnosti vícečetných osteosklerotických ložisek. Nejcitlivější detekční metodou pro průkaz novotvorby hydroxyapatitu je zob-

razení pomocí radiofarmaka natrium fluorid (NaF) v kombinaci s PET/CT či PET/MR metodou [38]. Pozitrony emitující izotop ^{18}F se intenzivně akumuluje v místech s intenzivním vychytáváním vápníku a jeho zabudováváním do hydroxyapatitu. Ložiska novotvorby kosti lze také prokázat scintigrafií skeletu pomocí radiofarmaka technecium pyrofosfátu. Toto vyšetření se klasicky používá k vyhledávání metastáz, které mají osteoplastický (karcinom prostaty) anebo smíšený osteolyticko-osteoplastický charakter (karcinom prsu).

Scintigrafie skeletu neprokáže čistě osteolytické ložiska u mnohočetného myelomu či u histiocytózy z Langerhansových buněk, takže u těchto diagnóz může přinést scintigrafie skeletu falešně negativní výsledky. Z hlediska senzitivity detekce osteoplastických ložisek je NaF-PET/CT citlivější ve srovnání s klasickou scintigrafií skeletu.

Průkaz ložisek intenzivní osteoneogeneze (tvorby hydroxyapatitu) pomocí NaF-PET/CT se ukázal přínosným v případech podezření na syndrom POEMS a syndrom Schnitzlerové [39–41], ale i pro vyhledávání osteoplastických metastáz karcinomu prostaty.

Provedli jsme tedy NaF-PET/CT zobrazení, na němž dominovala vysoká akumulace ^{18}F v ložiscích v kalvě, která na CT zobrazení měla osteosklerotický charakter. Ložiska zvýšené akumulace ^{18}F byla i další části skeletu, v páteři a v pánvi. Akumulace radiofarmaka NaF byla v ložiscích velmi vysoká, nejvyšší hodnota SUV_{max} dosahovala 60.

Další znaky nemoci

Při MR vyšetření bylo podezření i na postižení mozkových plen (viz přiložené obrázky a popisy k nim). V případě osteosklerotického myelomu bez známek syndromu POEMS jsme našli pouze jednu zprávu o postižení mozkových plen při této nemoci [32]. V případě syndromu POEMS, který se svými kostními projevy této nemoci podobá, ale je častější, je podstatně více publikací popisujících změny mozkových plen: difuzní zesílení plen nad cerebrální konvexitou a falxem a někdy také zesílení struktury brachiálního nebo lumbosakrálního plexu. Při analýze vzorků odebraných

z mozkových plen u devíti pacientů byla zjištěna hyperplazie meningoteliálních buněk, neovaskularizace a obstruktivní cévní přestavba bez zánětlivé infiltrace. Za etiopatogenetickou příčinu těchto změn je považován VEGF [32, 42–44]. V práci anglických autorů z roku 2019 byl u 77 pacientů se syndromem POEMS vyšetřen mozek MR zobrazením. Pachymeningeální změny byly detekovány u 70,7 % pacientů! Většinou bylo ale pachymeningeální zesílení asymptomatické. Autoři práce považují MR mozku s průkazem pachymeningitidy za další známku syndromu POEMS, protože u kontrolní skupiny s jinými příčinami polyneuropatie změny mozkových plen nebyly přítomny [45]. Náznaky postižení mozkových plen přiléhajících k postiženému skeletu kalvy byly zřetelné i u této pacientky. Postižení mening se popisuje u Rosaiovoy-Dorfmanovy choroby ze skupiny histiocytárních onemocnění a dále jako jedna z forem IgG4-related disease.

Někdy se u pacientů s osteosklerotickým myelomem podobně jako u pacientů se syndromem POEMS uvádí erytrocytóza a trombocytóza [13–16]. V našem případě měla pacientka normální krevní obraz. U osteosklerotických myelomů stejně jako u syndromu POEMS se nepopisuje hyperkalcemie ani poškození ledvin [13–16], podobně jako v naší popisovaném případě. Plazmocyty v kostní dřeni naší pacientky s osteosklerotickými změnami byly jen nepatrně zmnožené. Klonalitu plazmocyty a predominanci lambda typu potvrdilo flow-cytometrické vyšetření kostní dřene. Nízkému počtu plazmocyty v kostní dřeni odpovídá i nízká koncentrace monoklonálního imunoglobulinu typu IgG-lambda, který patří do podtřídy IgG1. V literatuře jsme analýzu podtřídy imunoglobulinů typu IgG asociovaných s osteosklerotickým myelomem nebo syndromem POEMS nenašli, pouze údaj, že v 95 % případů se jedná o monoklonální imunoglobulin s lehkým řetězcem lambda, obvykle o typ imunoglobulinu IgG-lambda [23].

Na základě těchto parametrů bychom nyní, v roce 2024, poruchu zařadili mezi jednotky se skupinovým označením monoklonální gamapatie klinického významu s projevy osteosklerózy – po-

Tab. 3. Definice monoklonální gamapatie klinického významu [7,8,10].

V histologickém a cytologickém vyšetření kostní dřeně není nález odpovídající morfologickým kritériím mnohočetného myelomu či Waldenströmovy makroglobulinemie nebo jiné maligní lymfoproliferaci, počet klonálních plazmocytů je stejně jako u monoklonální gamapatie nejistého významu < 10 %.

V séru, příp. v moči, je přítomna kompletní molekula M-Ig a/nebo klonální FLC s patologickým poměrem kappa/lambda.

V etiopatogenezi poškození organismu byla prokázána klíčová role monoklonálního imunoglobulinu nebo FLC. V případech potlačení klonální proliferace a potlačení tvorby monoklonálního imunoglobulinu a FLC se projeví aktivita reparačních mechanismů vedoucí k ústupu patologických změn [7–10].

FLC – volné lehké řetězce imunoglobulinů, MGUS – monoklonální gamapatie nejistého významu, M-Ig – monoklonální imunoglobulin

dobně jako syndrom POEMS [7,8]. Dříve se tato porucha nazývala osteosklerotickým myelomem. Definici monoklonální gamapatie klinického významu připomínáme v tab. 3.

Léčba

Léčba má za cíl kompletně potlačit klon patologických plazmocytů a způsobit pokles monoklonálního imunoglobulinu na neměřitelné hodnoty. Pokud se podaří tohoto cíle dosáhnout, tak ustupují také osteosklerotické změny [16,24,46]. Opět je zásadní vymizení monoklonálního imunoglobulinu. Toho lze dnes nejnáze dosáhnout kombinací anti-CD38 protilátek s dalšími protimyelomovými léky. Nejčastěji je v této indikaci používán daratumumab v kombinaci s bortezomibem, příp. lenalidomidem či jinými léky [47–52].

V případě jednoho ložiska osteosklerózy s patologickými plazmocyty, ale bez difuzní infiltrace kostní dřeně, je možné použít cílené radioterapie. V jednom případě mnohočetných osteosklerotických ložisek byl dokumentován léčebný přínos brachyradioterapie, nitrožilní aplikace radiofarmaka stroncia [53]. Tato léčba však nedoznala širšího užití.

Pacientka je léčena dle Clinical Management Guidelines pro mnohočetný myelom kombinací bortezomibu lenalidomidu a dexametazonu [2]. Pro posouzení efektu léčby na osteosklerotické změny použijeme po dosažení remise opět NaF-PET/CT [54,55].

Závěr

Osteosklerotický myelom bez znaků syndromu POEMS je extrémně vzácné onemocnění, takže i v mezinárodní da-

tabázi PubMed je jenom několik publikací, které tuto formu plazmocelulární dyskrázie popisují. Dle počtu plazmatických buněk v kostní dřeni < 10 % nebo ≥ 10 % jej lze rozlišit na:

- monoklonální gamapatii klinického významu s osteosklerózou (počet plazmocytů < 10 %);
- mnohočetný myelom s osteosklerózou (počet plazmocytů ≥ 10 %).

Toto je jen akademické dělení a nemá vliv na volbu léčby, ta je stejná. Jejím cílem je dosáhnout vymizení monoklonálního imunoglobulinu čili kompletní remise. Vzhledem k malému počtu případů je i nedostatek informací o prognóze. Uvádí se pouze, že tato forma gamapatie má podstatně příznivější a pomalejší průběh než klasický mnohočetný myelom.

Dedikace

Publikace byla vytvořena na podporu těchto aktivit: MZ ČR – RVO (FNBR, 65269705) a Institucionální aktivity MOÚ: MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

Literatura

1. Krejčí D, Svobodová I, Zapletalová M et al. Epidemiology of multiple myeloma in the Czech Republic *Klin Onkol* 2017; 30 (Suppl 2): 35–42. doi: 10.14735/amko20172 S35.
2. Česká myelomová skupina. Souhrn doporučení 2023: diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. *Trans Hematol Dnes* 2023; 29 (Suppl 2): 10–23.
3. Minařík J, Zemanová M, Bačovský J et al. POEMS syndrom. *Vnitř Lek* 2008; 54(5): 566–567.
4. Minařík J. Diagnostika a léčba POEMS syndromu. In: *Hematologie a hematologie v kazuistikách*. Praha: Maxdorf 2020: 174–177.
5. Minařík J, Ščudla V, Bačovský V et al. Monitorování VEGF v průběhu POEMS syndromu. *Trans Hematol Dnes* 2010; 16 (Suppl 2): 114.
6. Minařík J, Ščudla V, Bačovský J et al. POEMS syndrom. *Onkologie* 2011; 5(3): 151–154.
7. Fermand JP, Bridoux F, Dispenzieri A et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept

with therapeutic implications. *Blood* 2018; 132(14): 1478–1485. doi: 10.1182/blood-2018-04-839480.

8. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2018; 131(2): 163–173. doi: 10.1182/blood-2017-09-807560.

9. Dispenzieri A. Monoclonal gammopathies of clinical significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020; 2020(1): 380–388. doi: 10.1182/hematology.2020000122.

10. Adam Z, Pour L, Zeman D et al. Monoklonální gamapatie klinického významu a jiné nemoci. Grada Publishing: Praha 2023.

11. Sharnoff JG, Belsky H, Melton J. Plasma cell leukemia or multiple myeloma with osteosclerosis. *Am J Med* 1954; 17(4): 582–584. doi: 10.1016/0002-9343(54)90134-5.

12. Wiedermann B, Krč C, Soyka O et al. Plasmocytoma with generalized osteosclerosis. *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch* 1966; 86(1): 47–69.

13. Divakar M, Shyam A, Hadgaonkar S et al. Osteosclerotic multiple myeloma without POEMS syndrome – a rare case report. *J Orthop Case Rep* 2022; 12(1): 18–21. doi: 10.13107/jocr.2022.v12.i01.2598.

14. Terao T, Matsue K. Osteosclerotic myeloma without features of POEMS syndrome. *Int J Hematol* 2019; 110(5): 517–518. doi: 10.1007/s12185-019-02718-7.

15. Zheng W, Low MSY. Rare presentation of myeloma with diffuse osteosclerotic lesions without features of POEMS. *Ann Hematol* 2022; 101(2): 429–430. doi: 10.1007/s00277-021-04455-6.

16. Lacy MQ, Gertz MA, Hanson CA et al. Multiple myeloma associated with diffuse osteosclerotic bone lesions: a clinical entity distinct from osteosclerotic myeloma (POEMS syndrome). *Am J Hematol* 1997; 56(4): 288–293. doi: 10.1002/(sici)1096-8652(199712)56:4<288::aid-ajh16>3.0.co;2-5.

17. Reitan JB, Pape E, Fosså SD et al. Osteosclerotic myeloma with polyneuropathy. *Acta Med Scand* 2009; 208(1–2): 137–144. doi: 10.1111/j.0954-6820.1980.tb01167.x.

18. Sartoris DJ, Pate D, Haghighi P et al. Plasma cell sclerosis of bone: a spectrum of disease. *Can Assoc Radiol J* 1986; 37(1): 25–34.

19. Hall FM, Gore SM. Osteosclerotic myeloma variants. *Skeletal Radiol* 1988; 17(2): 101–105. doi: 10.1007/BF00365135.

20. Waldenström JG, Adner A, Gydell K et al. Osteosclerotic „plasmocytoma“ with polyneuropathy, hypertrichosis and diabetes. *Acta Med Scand* 1978; 203(4): 297–303. doi: 10.1111/j.0954-6820.1978.tb14877.x.

21. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. *Medicine* 1980; 59(4): 311–322. doi: 10.1097/00005792-198007000-00006.

22. Suichi T, Misawa S, Beppu M et al. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of POEMS syndrome in Japanese nationwide survey. *Neurology* 2019; 93(10): e975–e983. doi: 10.1212/WNL.0000000000008062.
23. Dispenzieri A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2023; 98(12): 1934–1950. doi: 10.1002/ajh.27081.
24. Kuo MC, Shih LY. Primary plasma cell leukemia with extensive dense osteosclerosis: complete remission following combination chemotherapy. *Ann Hematol* 1995; 71(3): 147–151. doi: 10.1007/BF01702651.
25. Chen M, Green R. Circulating plasma cells with Russell bodies in osteosclerotic myeloma. *Blood* 2013; 122(2): 160. doi: 10.1182/blood-2013-01-479154.
26. Mulleman D, Gaxatte C, Guillerm G et al. Multiple myeloma presenting with widespread osteosclerotic lesions. *Joint Bone Spine* 2004; 71(1): 79–83. doi: 10.1016/S1297-319X(03)00152-0.
27. Crispin PJ, Cheah PL. Autoimmune haemolytic anaemia and neuropathy with IgA osteosclerotic myeloma: a case report. *Pathology* 2017; 49(6): 646–647. doi: 10.1016/j.pathol.2017.04.009.
28. Vignon M, Senot N, Bousson V et al. A case of multiple myeloma presenting with diffuse osteosclerosis and multiple bone infarcts. *Joint Bone Spine* 2018; 85(5): 631–633. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.11.013.
29. Grover SB, Dhar A. Imaging spectrum in sclerotic myelomas: an experience of three cases. *Eur Radiol* 2000; 10(11): 1828–1831. doi: 10.1007/s003300000499.
30. McCluggage WG, Jones FG, Hull D et al. Sclerosing IgA multiple myeloma. *Acta Haematol* 1995; 94(2): 98–101. doi: 10.1159/000203982.
31. Somaratne SC, Darmasena CS, Arachchi WK et al. A middle-aged man with monoclonal gammopathy and osteopetrosis. *Ceylon Med J* 2007; 52(2): 62–63. doi: 10.4038/cmj.v52i2.1026.
32. Mazzeo A, Granata F, Vinci S et al. Osteosclerotic myeloma with spinal leptomeningitis and severe polyneuropathy: a case report. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30(4): 649–652. doi: 10.1097/00004728-200607000-00016.
33. Hara D, Akiyama H, Nukui S et al. Utility of osteosclerotic lesion biopsy in diagnosis of POEMS syndrome: a case report. *Medicine* 2017; 96(41): e8188. doi: 10.1097/MD.00000000000008188.
34. Quattrocchi CC, Piciucchi S, Sammarra M et al. Bone metastases in breast cancer: higher prevalence of osteosclerotic lesions. *Radiol Med* 2007; 112(7): 1049–1059. doi: 10.1007/s11547-007-0205-x.
35. Anagnostopoulos G, Sakorafas GH, Kostopoulos P et al. Early (mucosal) gastric cancer with synchronous osteosclerotic bone metastases: a case report. *Eur J Cancer Care* 2010; 19(4): 554–557. doi: 10.1111/j.1365-2354.2007.00847.x.
36. Varyani N, Thukral A, Garg S et al. Atypical neurofibroma and osteosclerotic metastasis. *Case Rep Oncol Med* 2012; 2012: 301437. doi: 10.1155/2012/301437.
37. Král Z, Adam Z. Histiocytární neoplazie a další vybrané velmi vzácné krevní nemoci. Praha: Grada Publishing 2020.
38. Yuxin Li, Schiepers Ch, Lake R et al. Clinical utility of 18F-fluoride PET/CT in benign and malignant bone diseases. *Bone* 2012; 50(1): 128–139. doi: 10.1016/j.bone.2011.09.053.
39. Marafi FAR, Rasheed R, Usmani S et al. Significance of F18-sodium fluoride positron emission tomography in characterization of POEMS osteosclerotic lesions better than F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Indian J Nucl Med* 2018; 33(1): 76–78. doi: 10.4103/ijnm.JJNM_125_17.
40. Minařík J, Ščudla V, Bačovský J et al. Comparison of imaging methods in POEMS syndrome. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2012; 156(1): 52–57. doi: 10.5507/bp.2011.053.
41. Fan Z, Wang T, Zou L et al. Comparison of the diagnostic value of 18F-NaF PET/CT and ^{99m}Tc-MDP SPECT for bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Transl Cancer Res* 2023; 12(11): 3166–3178. doi: 10.21037/tcr-23-817.
42. Ueda F, Okuda M, Aburano H et al. Cranial pachymeningeal involvement in POEMS syndrome: evaluation by pre- and post-contrast FLAIR and T₂-weighted imaging. *Magn Reson Med Sci* 2017; 16(3): 231–237. doi: 10.2463/mrms.mp.2015-0014.
43. Briani C, Manara R, Lessi F et al. Pachymeningeal involvement in POEMS syndrome: dramatic cerebral MRI improvement after lenalidomide therapy. *Am J Hematol* 2012; 87(5): 539–541. doi: 10.1002/ajh.23148.
44. Briani C, Fedrigo M, Manara R et al. Pachymeningeal involvement in POEMS syndrome: MRI and histopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(1): 33–37. doi: 10.1136/jnnp-2011-300047.
45. Ziff OJ, Hoskote C, Keddie S et al. Frequent central nervous system, pachymeningeal and plexus MRI changes in POEMS syndrome. *J Neurol* 2019; 266(5): 1067–1072. doi: 10.1007/s00415-019-09233-z.
46. Mohamed M, Brain T, Khalafallah A. Dramatic response of diffuse osteosclerosis secondary to multiple myeloma using thalidomide with melphalan and prednisolone. *J Clin Oncol* 2014; 32(23): e85–e87. doi: 10.1200/JCO.2012.48.0111.
47. Vaxman I, Kumar SK, Buadi F et al. Daratumumab, carfilzomib, and pomalidomide for the treatment of POEMS syndrome: the Mayo clinic experience. *Blood Cancer J* 2023; 13(1): 91. doi: 10.1038/s41408-023-00859-x.
48. Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, Fotiou D et al. Upfront daratumumab with lenalidomide and dexamethasone for POEMS syndrome. *Hemasphere* 2020; 4(3): e381. doi: 10.1097/HS9.0000000000000381.
49. Khwaja J, Keh R, Smyth D et al. Daratumumab-bortezomib-dexamethasone use in relapsed POEMS syndrome. *EJHaem* 2022; 3(3): 1021–1024. doi: 10.1002/jha2.492.
50. Tiew HW, Sampath VS, Gallardo CA et al. Single-agent daratumumab for refractory POEMS syndrome. *Am J Hematol* 2022; 97(6): E189–E191. doi: 10.1002/ajh.26517.
51. Dima D, Valent J, Khouri J. Daratumumab monotherapy for relapsed POEMS syndrome. *Am J Hematol* 2023; 98(11): E291–E294. doi: 10.1002/ajh.27050.
52. Oyama T, Taoka K, Chiba A et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for relapsed POEMS syndrome with bone plasmacytoma harboring 17p deletion. *Int J Hematol* 2023; 117(3): 463–467. doi: 10.1007/s12185-022-03459-w.
53. Sternberg AJ, Davies P, Macmillan C et al. Strontium-89: a novel treatment for a case of osteosclerotic myeloma associated with life-threatening neuropathy. *Br J Haematol* 2002; 118(3): 821–824. doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03692.x.
54. Pika T, Minařík J, Píková K et al. Osteosclerotická forma mnohočetného myelomu a POEMS syndrom – diagnostické aspekty. *Osteol Bull* 2015; 20(2): 84.
55. Král Z, Krejčí M, Pour L et al. POEMS syndrom – vzácné onemocnění asociované s monoklonální gamapatií a polyneuropatií: diagnostika a terapie. *Trans Hematol Dnes* 2021; 27(3): 226–231. doi: 10.48095/cctahd2021226.

Novinky v léčbě renálního karcinomu a metastatického uroteliálního karcinomu

Poprach A.¹, Büchler T.²

¹ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

² Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Adjuvantní léčba pembrolizumabem u pacientů s renálním karcinomem

Do nedávné doby nebyla adjuvantní léčba u pacientů s renálním karcinomem (renal cell carcinoma – RCC) po nefrektomii bez ohledu na možná rizika návratu onemocnění indikována. Důvodem byla řada negativních studií s nejrůznějšími preparáty používanými v paliativní léčbě pacientů s RCC. Průlomové výsledky

však přinesla studie KEYNOTE-564, ve které byla zkoumána účinnost pembrolizumabu (ve srovnání s placebem) u pacientů s vysokým rizikem relapsu RCC po parciální či kompletní nefrektomii či kompletní metastazektomii (optimálně do 1 roku po nefrektomii) pro metastázy RCC. Vysoké riziko u nemetastatického RCC bylo stanoveno dle TNM a stupně diferenciace následovně: pT2, grade 4 nebo sarkomatoidní složka, N0M0, nebo

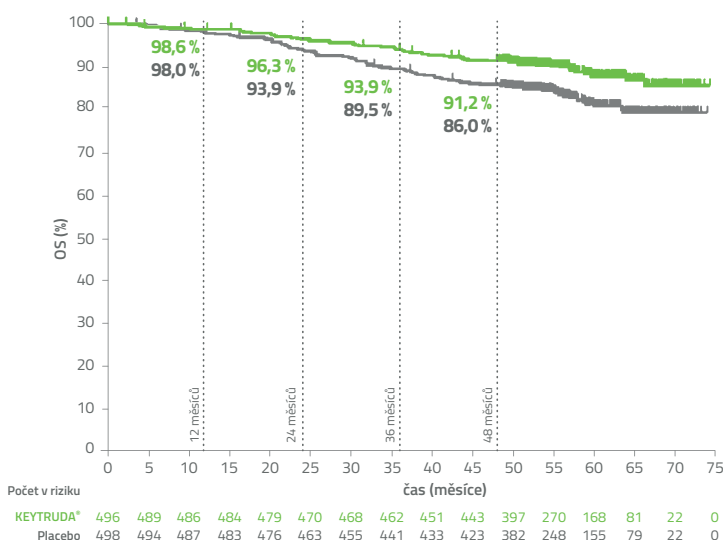
pT3, jakýkoliv grade, N0M0, pT4, jakýkoliv grade, N0M0, nebo jakékoliv pT, jakýkoliv grade, N1M0.

V rámci konference Sekce pro genitourinární nádory Americké společnosti pro klinickou onkologii (ASCO GU 2024) byly publikovány výsledky celkového přežití (overall survival – OS) u celé studované populace při mediánu follow-up 57,2 měsíce, které byly u pembrolizumabu NR (nedosaženo) vs. NR u placeba,

KEYNOTE-564: CELKOVÉ PŘEŽITÍ (OS)

- Aktualizovaná analýza z ASCO GU 2024

ITT POPULACE, medián doby sledování pacientů byl 57,2 měsíce (rozmezí 47,9–74,5 měsíce)



	Pacienti s příhodou	Medián, m (95% CI)
KEYTRUDA* (N = 496)	55	NR (NR–NR)
Placebo (N = 498)	86	NR (NR–NR)

HR 0,62

(95% CI 0,44–0,87); p = 0,002*



* označuje statistickou významnost. Hranice hodnoty p pro OS v IA3 byla 0,0072 (jednostranná) za použití funkce spotřebování hodnoty alfa (alfa-spending function) podle Lana-DeMetse s typem hranice podle O'Brien-Fleminga. Tento klíčový sekundární parametr účinnosti byl formálně dosažen, veškeré budoucí analýzy OS budou tedy pouze popisné. Datum uzavření sběru dat: 15. září 2023.

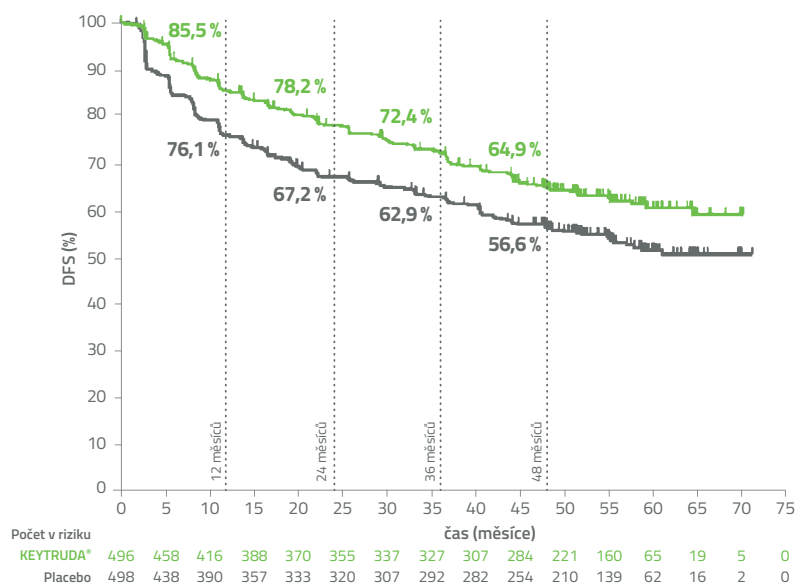
Obr. 1. Celkové přežití ve studii KEYNOTE-564.

ASCO GU – Sekce pro genitourinární nádory Americké společnosti pro klinickou onkologii, ITT – intention-to-treat, NR – nedosaženo

KEYNOTE-564: PŘEŽITÍ BEZ ONEMOCNĚNÍ (DFS)

- Aktualizovaná analýza z ASCO GU 2024

ITT POPULACE, medián doby sledování pacientů byl 57,2 měsíce (rozmezí 47,9–74,5 měsíce)



	Pacienti s příhodou	Medián, m (95% CI)
KEYTRUDA® (n = 496)	174	NR (NR–NR)
Placebo (n = 498)	224	NR (54,9–NR)

HR 0,72

(95% CI 0,59–0,87)

Redukce rizika

-28%

Primární parametr účinnosti DFS byl dosažen v IA1 a nebyl poté formálně statisticky testován.

Datum uzávěrky sběru dat: 15. září 2023.

Obr. 2. Přežití bez onemocnění ve studii KEYNOTE-564.

ASCO GU – Sekce pro genitourinární nádory Americké společnosti pro klinickou onkologii, ITT – intention-to-treat, NR – nedosaženo

ale poměr rizik (hazard ratio – HR) byl 0,62 (95% CI 0,44–0,87; $p = 0,002$) (obr. 1).

Podobných výsledků pak bylo dosaženo u mediánů doby bez přítomnosti onemocnění (disease free survival – DFS), opět u celé studované populace (tzv. intention-to-treat) (obr. 2). Dlužno podotknout, že pembrolizumab byl účinnější než placebo u všech definovaných rizikových podskupin pacientů, viz tzv. lesní graf (forest plot) u OS (obr. 3).

Uvedené výsledky se nutně propsaly do doporučení Modré knihy České onkologické společnosti v roce 2024 v rámci léčby RCC. Výzvou však zůstává, jak postupovat při progresi nebo po této adjuvantní léčbě. Na tyto otázky zatím žádná odborná společnost ve světě nedala jasné odpovědi, v zásadě se jedná jen o konsenzuální doporučení odborníků na RCC (např. prof. Motzer, prof. Rini a jiní). Zdá se, že stěžejní je, kdy přesně

progrese nastala: při léčbě pembrolizumabem, bezprostředně po ní, nebo po delší době (zřejmě ≥ 1 rok) od jejího ukončení? V Modré knize jsme navrhli možné léčebné postupy v této situaci (schéma 1). Na jasná doporučení založená na tzv. evidence-based-medicine si však musíme ještě počkat.

Enfortumab vedotin u pacientů s metastatickým uroteliálním karcinomem – výsledky studie EV-301

Metastatické uroteliální karcinomy (metastatic urothelial carcinomas – mUC) jsou onemocnění zpočátku chemosenzitivní, míra léčebné odpovědi (overall response rate – ORR) na 1. linii kombinované chemoterapie založené na platinovém derivátu s gemcitabinem se pohybuje v rozmezí 50–70 % (dle použití cisplatinu nebo karboplatiny), mediány OS pak byly 9–14 měsíců. Bohužel

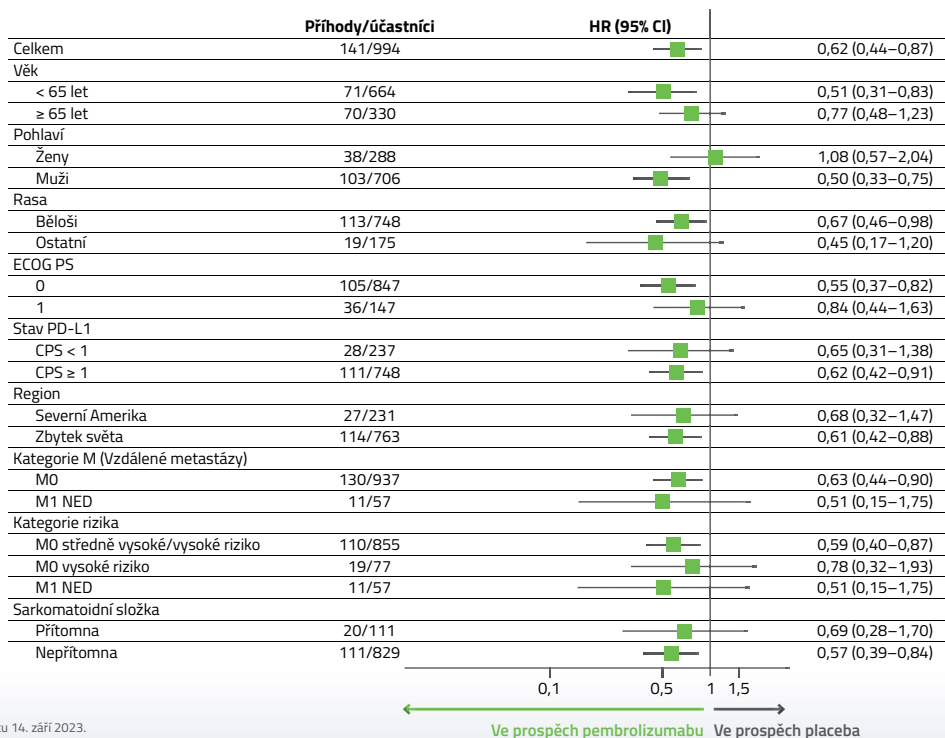
po ukončení této léčby 1. linie často docházelo k rychlé progresi onemocnění a vzniku chemorezistence, kdy ORR na 2. linii léčby (nejčastěji taxany či vzácné vinflunin) se pohybovala v rozmezí 10–30 % a mediány OS byly 6–10 měsíců.

Změnu pak přineslo zavedení udržovací léčby avelumabem po kontrole onemocnění platinovou chemoterapií, kdy medián OS se prodloužil až na cca 30 měsíců. Stále však bylo nejasné, jaký léčebný přístup použít po progresi u pacientů po předchozí léčbě platinovým derivátem a imunoterapií. Na toto se snažili najít odpověď autoři studie III. fáze EV-301, kde se v této indikaci porovnávala účinnost enfortumabu vedotinu (anti-drug conjugate – ADC) proti standardní léčbě 2. linie (paklitaxel, docetaxel, vinflunin).

Enfortumab vedotin je konjugát složený z protilátky (s vazbou na nek-4 na povrchu především nádoro-

OS V PODSKUPINÁCH

ITT POPULACE, medián doby sledování pacientů byl 57,2 měsíce (rozmezí 47,9–74,5 měsíce)



Údaje k datu 14. září 2023.

Obr. 3. Forest plot pro celkové přežití ve studii KEYNOTE-564. ITT – intention-to-treat

vých buněk) a cytostatika monomethyl auristatinu E (MMAE), kdy po internalizaci tohoto komplexu (tedy ADC s nektinem – 4) dochází k štěpení vazby cytostatika na protilátku. MMAE pak narušuje mikrotubulární síť uvnitř buněk s následnou apoptózou. Obě ramena studie byla dobře vybalancována, v rameni s enfortumabem vedotinem bylo 301 pacientů vs. 307 pacientů v rameni se standardní chemoterapií. V rámci mediánu follow-up 11,1 měsíce byly mediány OS 12,9 vs. 9,0 měsíce, HR byl 0,70 (95% CI 0,56–0,89; p = 0,001) (obr. 4). Mediány přežití bez progresse (progression free survival – PFS) byly 5,6 vs. 3,7 měsíce, HR byl 0,62 (95% CI 0,51–0,75; p < 0,001) (obr. 5). Hodnoty ORR dosáhly 40,6 vs. 17,9 %, z toho kompletní odpovědi 4,9 vs. 2,7 %, kontrola onemocnění pak byla 71,9 vs. 53,4 %.

Enfortumab vedotin má následující nežádoucí účinky, na které je se třeba připravit. Jedná se především o alo-

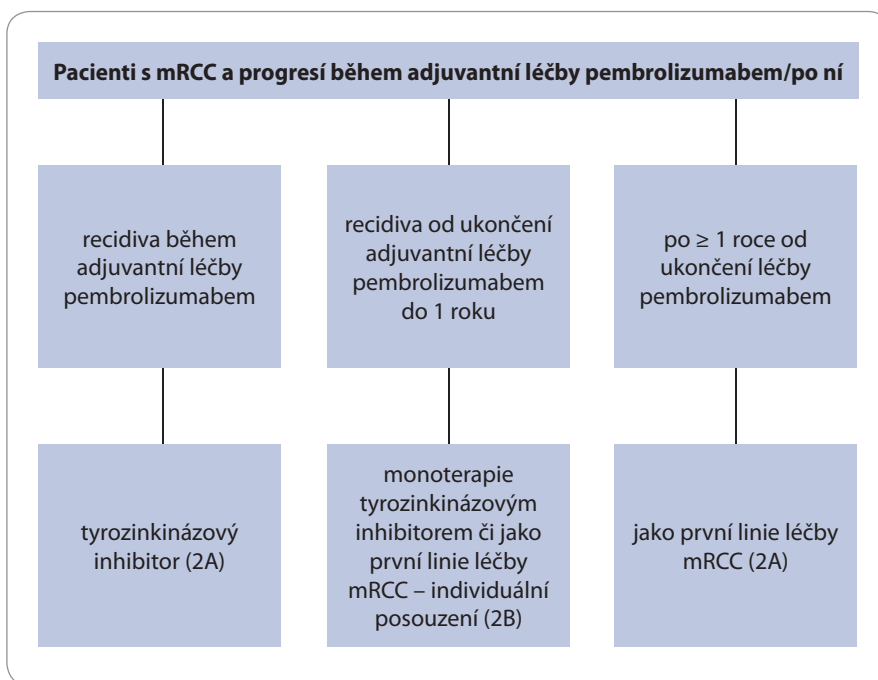
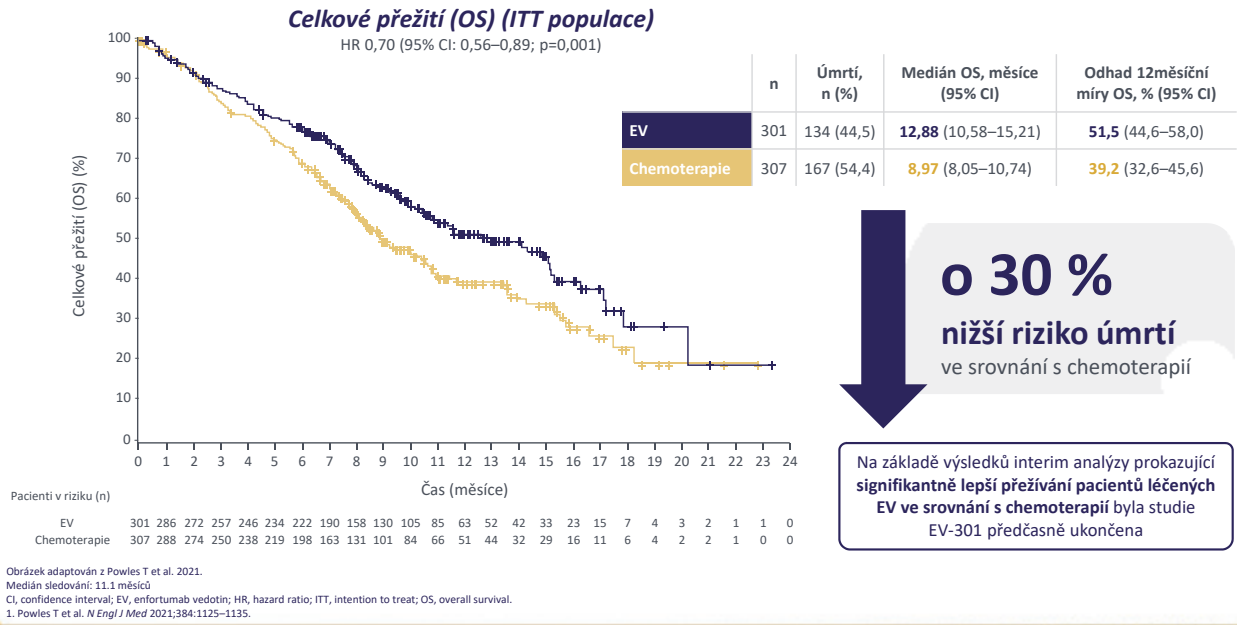


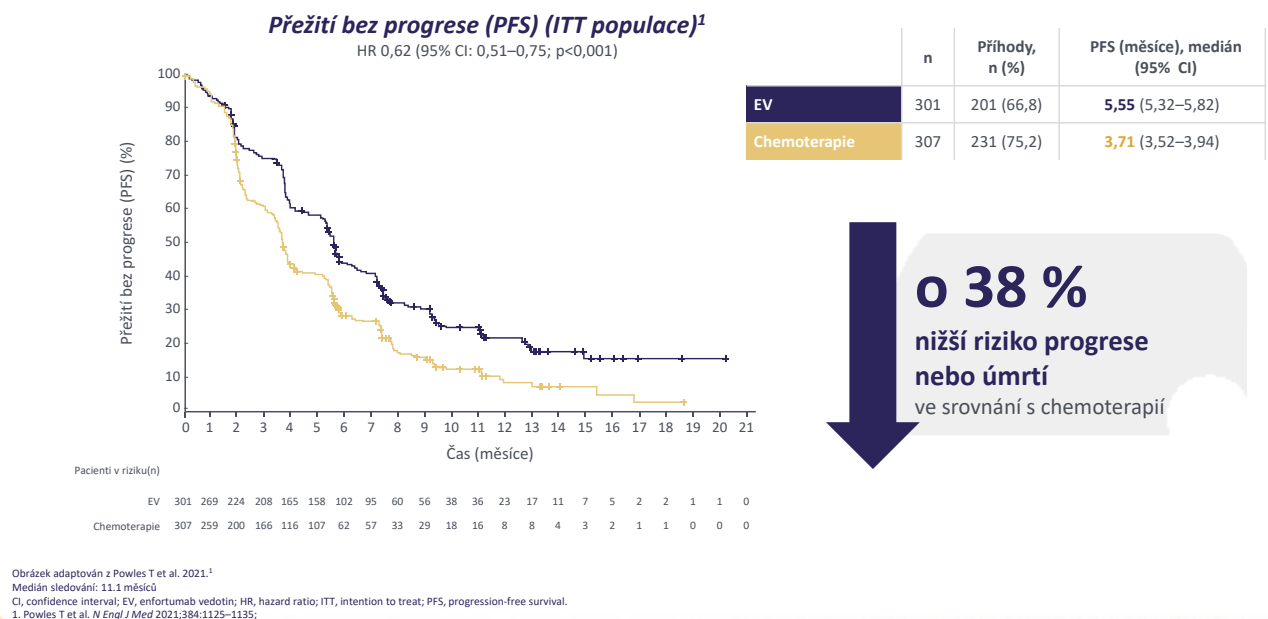
Schéma 1. Postup u pacientů s metastatickým renálním karcinomem a progresí během adjuvantní léčby pembrolizumabem a po ní (MK 2024). mRCC – metastatický renální karcinom

Enfortumab vedotin (EV) ve srovnání s chemoterapií významně snižuje riziko úmrtí o 30 %¹



Obr. 4. Celkové přežití ve studii EV-301.
ITT – intention-to-treat

Enfortumab vedotin (EV) významně snižuje riziko progresce nebo úmrtí ve srovnání s chemoterapií¹



Obr. 5. Přežití bez progresce ve studii EV-301.
ITT – intention-to-treat

pecii, periferní sensorickou neuropatií, hyperglykemií, anemií a průjmy. Od 1. 4. 2024 je možné standardní použití tohoto léku u pacientů s lokálně pokročilým UC nebo s mUC po předchozí léčbě obsahující platinový derivát a inhibitor receptoru 1 programované buněčné smrti nebo ligand 1 programované buněčné smrti. Tato možnost se pak projeví změnou v léčebném schématu v Modré knize z roku 2024 změnou barvy tohoto léku z červené (nehrazeno) na černou (hrazeno) (schéma 2).

I když je enfortumab vedotin naprostou novinkou v léčbě pacientů s mUC, v současnosti jsou již známé vynikající výsledky kombinace tohoto preparátu s pembrolizumabem v rámci první linie léčby mUC (studie EV-302), tato léčba však nemá v současné době registraci EMA, proto zde není zmíněna.

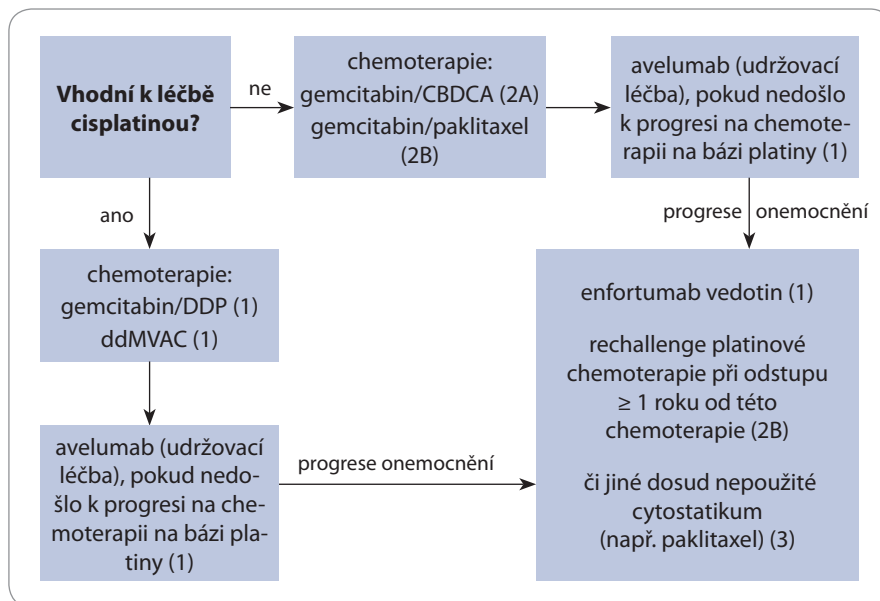


Schéma 2. Uroteliální karcinomy – terapie po progresi na udržovací léčbě avelumabem. ddMVAC – dávkově denzní metotrexát, vinblastin, doxorubicin a cisplatin, DDP – cisplatin

Informace z České onkologické společnosti

Zápisy ze schůzí výboru České onkologické společnosti konaných 16. 4. 2024 a 14. 5. 2024 ve FN Motol v Praze naleznete na www.linkos.cz.



VÍCE ŽÍTKŮ pro pacienty s renálním karcinomem¹

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 100 mg pembrolizumabu. **Pomocné látky:** Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát histidin-hydrochloridu, voda pro injekci. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je indikován: 1. v monoterapii u 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 kombinaci s chemoterapií obsahující platinu v neoadjuvantní léčbě a následně v monoterapii v adjuvantní léčbě u resekovatelného nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) s vysokým rizikem recidivy u dospělých; 4. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s NSCLC, kteří mají vysoké riziko recidivy po kompletní resekci a léčbě chemoterapií na bázi platinu; 5. v monoterapii v první linii u metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 se skóre nádorového podílu (TPS) $\geq 50\%$ bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 6. v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou v první linii u metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory nevykazují pozitivní mutace EGFR nebo ALK; 7. v kombinaci s karboplatinou a (nab)paklitaxelem v první linii u metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých; 8. 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; 9. v monoterapii u dospělých a pediatrických pacientů od 3 let s relabujícím nebo refraktemím klasickým Hodgkinovým lymfomem, u nichž selhalha autologní transplantace kmenových buněk (ASCT), nebo byli léčeni alespoň dvěma předchozími terapiemi, přičemž ASCT není možností léčby; 10. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu; 11. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, u kterých není chemoterapie obsahující cisplatinu vhodná a u kterých nádory vykazují expresi PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS) ≥ 10 ; 12. v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluorouracilem (5-FU) v první linii u metastazujícího nebo resekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS $\geq 50\%$ a kteří progredují při chemoterapii obsahující platinu nebo po ní; 14. v kombinaci s axitinibem v první linii u pokročilého renálního karcinomu (RCC) u dospělých; 15. v kombinaci s lenvatinibem v první linii u pokročilého RCC u dospělých; 16. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s RCC se zvýšeným rizikem recurence po nefrektomii nebo po nefrektomii a resekci metastatických lézí; 17. Nádory MSI-H/dMMR. **Kolorektální karcinom (CRC), v monoterapii pro dospělá 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 u 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 nebo po ní 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; 18. v kombinaci s chemoterapií na bázi platinu a fluoropyrimidinu v první linii u lokálně pokročilého nesekovatelného nebo metastazujícího karcinomu u jícnu u dospělých, jejichž nádory exprimují PDL1 s CPS ≥ 10 ; 19. v kombinaci s chemoterapií v neoadjuvantní léčbě a následně po chirurgické léčbě v monoterapii v adjuvantní léčbě u dospělých s lokálně pokročilým nebo časným stadiem triplenegativního karcinomu prsu (TNBC) s vysokým rizikem recidivy; 20. v kombinaci s chemoterapií u lokálně rekurentního nesekovatelného nebo metastazujícího TNBC u dospělých, jejichž nádory exprimují PDL1 s CPS ≥ 10 a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění; 21. 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 kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii; 22. v kombinaci s chemoterapií s nebo bez bevacizumabu u perzistentního, recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 23. v kombinaci s trastuzumabem, fluoropyrimidinem a chemoterapií obsahující platinu v první linii u lokálně pokročilého nesekovatelného nebo metastazujícího HER2-**pozitivního** adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageálního junctce u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 24. v kombinaci s chemoterapií obsahující fluoropyrimidin a platinu v první linii u lokálně pokročilého nesekovatelného nebo metastazujícího HER2-**negativního** adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageálního junctce u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 25. v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou v první linii u lokálně pokročilého nesekovatelného nebo metastazujícího karcinomu žlučových cest u dospělých. **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 progresi 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 progresi nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progres nepotvrdí. Další podrobné informace ohledně dávkování a trvání léčby v jednotlivých indikacích udává Souhrn údajů o přípravku (SPC). Dávkování přípravků v kombinaci s pembrolizumabem viz SPC pro souběžně použitá léčiva. **Zvláštní upozornění:** Vyhodnocení stavu PD-L1: Při hodnocení stavu tumoru s ohledem na PD-L1 je důležité zvolit dobře validovanou a robustní metodiku. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčebných 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 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 endokrinopatie, které jsou zvládnuty hormonální substituicí. Pembrolizumab může být znovu nasazen během 12 týdnů po poslední dávce přípravku KEYTRUDA, pokud se nežádoucí účinek zlepšil na stupeň ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. Léčba pembrolizumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce, je nutné zvážit 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, hypotyreóza, snížení chuti k jídlu, hypokalémie, insomnie, bolest hlavy, periferní neuropatie, dysgezie, 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 ALI, AST, lipázy a kreatininu v krvi; Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): pneumonie, leukopenie, lymfopenie, febrilní neutropenie, reakce spojená s infúzí, hypertyreóza, tyreoiditida, adrenální insuficience, hypokalémie, hyponatremie, závrať, letargie, suché oko, srdeční arytmie (včetně fibrilace síní), pneumonitida, kolitida, pankreatitida, gastritida, suchá ústa, hepatitida, těžké kožní reakce, suchá kůže, erytém, vitiligo, ekzém, akneiformní dermatitida, artritida, nefritida, akutní poškození ledvin, onemocnění podobné chřipce, zírnic, hyperkalémie, zvýšení ALP, bilirubinu a amylázy 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 nařadí, použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, chemická a fyzikální stabilita přípravku po otevření před použitím byla prokázána na dobu 96 hodin při 2 až 8 °C. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 až 8 °C). **Balení:** Jedna 10ml injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje 100 mg pembrolizumabu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/002. **Datum poslední revize textu:** 25. 3. 2024. RCN 000026586-CZ; 000026601-CZ. **Způsob vydeje:** Vázán na lékařský předpis. **Způsob uhrady:** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (indikace 1,2,5,6,7,10,12,15,16,17-pouze MSI-H/dMMR metastazující CRC v 1. linii,19,20,21,22) více na www.sukl.cz.

*Věnujte prosím pozornost změnám v informaci o léčivém přípravku.

Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku, který naleznete na stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://ema.europa.eu/> nebo u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5 – Česká republika, Tel.: +420 233 010 111, dproc_czechslovak@merck.com, www.msd.cz

Reference: 1. SPC KEYTRUDA[®], www.sukl.cz.

Aktuality z odborného tisku

Overall survival with adjuvant pembrolizumab in renal-cell carcinoma

Choueiri TK, Tomczak P, Park SH et al.

N Engl J Med 2024; 390(15): 1359–1371. doi: 10.1056/NEJMoa2312695.



Adjuvantní terapie pembrolizumabem může být zvažována u pacientů s operabilním světlobuněčným renálním karcinomem se středním nebo vysokým rizikem, a to na základě výsledků KEYNOTE-564, která oproti placebu prokázala prodloužení přežití bez relapsu onemocnění (disease-free survival – DFS). Data ohledně celkového přežití (overall survival – OS) zatím nebyla dostatečně zralá, proto nebylo zřejmé, zdali se výsledky DFS promítnou i do prodloužení OS. V časopise *The New England Journal of Medicine* byla publikována právě data z třetí interim analýzy studie KEYNOTE-564. V této dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III byli pacienti se světlobuněčným renálním karcinomem se zvýšeným rizikem po operaci randomizováni (v poměru 1 : 1) do ramene s pembrolizumabem (dávka 200 mg) nebo placebem každé 3 týdny po dobu 17 cyklů (přibližně 1 rok). OS bylo klíčovým sekundárním cílem studie. Celkem bylo do ramene s pembrolizumabem zařazeno 496 pacientů a do ramene s placebem 498. Medián sledování v době analýzy byl 57,2 měsíce. Prodloužení DFS bylo konzistentní s předchozími analýzami (poměr rizik pro recidivu nebo úmrtí 0,72; 95% CI 0,59–0,87). Pembrolizumab signifikantně prodloužil i OS ve srovnání s placebem (poměr rizik úmrtí 0,62; 95% CI 0,44–0,87; $p = 0,005$). Odhadované OS po 48 měsících bylo 91,2 % v rameni s pembrolizumabem ve srovnání s 86,0 % v rameni s placebem; přínos byl konzistentní napříč klíčovými podskupinami. Nežádoucí účinky jakékoli příčiny vedly k přerušení režimu u více pacientů v rameni s pembrolizumabem než s placebem (103 pacientů (21,1 %) vs. 11 (2,2 %)). Pembrolizumab byl spojen s vyšším výskytem závažných nežádoucích účinků z jakékoliv příčiny než placebo (20,7 vs. 11,5 %) a rovněž s vyšším výskytem nežádoucích účinků jakéhokoli stupně (79,1 vs. 53,0 %) nebo stupně 3 nebo 4 (18,6 vs. 1,2 %), které byly považovány za související s pembrolizumabem nebo placebem. Výskyt imunitně podmíněných nežádoucích účinků a infuzních reakcí (36,5 % u pembrolizumabu vs. 7,3 % u placeba) byl v souladu s předchozími reporty. Léčba pembrolizumabem nebyla spojená s žádným úmrtím. Dle vyhodnocení dotazníků kvality života bylo skóre v obou skupinách během sledovaného období obecně stabilní. Autoři konstatují, že adjuvantní podávání pembrolizumabu bylo spojeno se signifikantním a klinicky významným prodloužením OS ve srovnání s placebem u pacientů se světlobuněčným renálním karcinomem se zvýšeným rizikem recidivy po operaci. Ideální strategie adjuvantní léčby by měla být stanovena individuálně, se zvažováním benefitů terapie oproti bezpečnostním rizikům, včetně možnosti závažných nežádoucích účinků, nicméně výsledky této studie podporují použití adjuvantního pembrolizumabu jako standardu péče.

Adding immunotherapy to first-line treatment of advanced and metastatic endometrial cancer

Bogani G, Monk BJ, Powell MA et al.

Ann Oncol 2024; 35(5): 414–428. doi: 10.1016/j.annonc.2024.02.006.



Za posledních 10 let došlo v USA k významnému nárůstu výskytu zhoubných nádorů endometria (vzestup o 40 %) a souvisejících úmrtí (vzestup až o 56 %). V ČR je incidence a mortalita nádorů dělohy naštěstí v posledních letech stagnující. Použití konceptu sentinelové uzliny, využití molekulární charakteristiky u časných nádorů a aplikace imunoterapie u pokročilých onemocnění zlepšilo výsledky léčby pacientek s nádory dělohy. Tato metaanalýza studií fáze III hodnotí roli imunoterapie checkpoint inhibitory v léčbě pokročilého nebo recidivujícího karcinomu endometria v 1. linii. Do analýzy byly zahrnuty výsledky recentně publikovaných klinických studií fáze III, jako je RUBY, NRG-GY018, AtTEnd a DUO-E. Studie RUBY (494 pacientů) hodnotila přínos přidání dostarlimabu ke standardní chemoterapii, studie NRG-GY018 (816 pacientů) zkoumala kombinaci pembrolizumabu a chemoterapie, studie AtTEnd (551 pacientů) kombinaci s atezolizumabem a studie DUO-E (699 pacientů) hodnotila kombinaci s durvalumabem. Souhrnná analýza zahrnovala 2 320 pacientů. Prokázala, že přidání imunoterapie k chemoterapii signifikantně zlepšuje přežití bez progresse onemocnění (progression-free survival – PFS) ve srovnání se samotnou chemoterapií (HR 0,70; 95% CI 0,62–0,79) napříč všemi podskupinami pacientů. Benefit PFS byl výraznější u pacientů s MMRd/MSI-H nádory, kteří tvořili 24,3 % všech pacientů ($n = 563$; HR 0,33; 95% CI 0,23–0,43). Odpověď na léčbu (overall response rate – ORR) byla dosažena ve skupině s imunoterapií v rozsahu 77–82,4 % pacientů (z toho kompletní odpověď u 19,1–30,6%), ve skupině jen s chemoterapií u 69–75,7% (kompletní 15–20,7%). Tento přínos, i když méně robustní, přetrvává i ve skupině s MMR proficientními/mikrosatelitně stabilními nádory ($n = 1757$; HR 0,74; 95% CI 0,60–0,91). Zde ORR dosahovala ve skupině s imunoterapií 68,1–75% (kompletní 15–27%), s chemoterapií 58–74,6% (kompletní 8–19,3%). Analyzované údaje dále naznačují, že chemoterapie plus imunoterapie prodlužuje i celkové přežití (overall

survival – OS) ve srovnání se samotnou chemoterapií u všech pacientů (HR 0,75; 95% CI 0,63–0,89), i když zralost dat ohledně OS je malá. Ve skupině MMRd/MSI-H korelovalo přidání imunoterapie se zlepšeným OS (HR 0,37; 95% CI 0,22–0,61), ale již ne ve skupině s MMRp/MSS nádory (HR 0,86; 95% CI 0,63–1,17). Autoři konstatují, že začlenění imunoterapie checkpoint inhibitory do iniciální léčby pokročilého a metastatického karcinomu endometria přináší podstatné zlepšení parametrů přežití, zejména v podskupině MMRd/MSI-H. U této podskupiny je navíc možné uvažovat i o léčbě pouze imunoterapií, případně kombinovanou imunoterapií, co se snaží potvrdit již probíhající studie. Dále je nutné analyzovat, kteří pacienti nebudou mít prospěch z imunoterapie, aby nebyli vystavováni neúčinné, potenciálně toxické a nákladné terapii.

Cabozantinib monotherapy for advanced adrenocortical carcinoma: a single-arm, phase 2 trial

Campbell MT, Balderrama-Brondani V et al.

Lancet Oncol 2024; 25(5): 649–657. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00095-0.



Adrenokortikální karcinom je vzácná endokrinní malignita s roční incidencí asi jeden případ na milion obyvatel na celém světě. Obecně je adrenokortikální karcinom spojen se špatnou prognózou a omezenou odpovědí na léčbu. V léčbě adrenokortikálního karcinomu je indikován mitotan a je často kombinován s jinými cytostatiky kvůli své omezené účinnosti. Jednou z možností terapie metastatického karcinomu je kombinace cisplatiny, etoposidu, doxorubicinu a mitotanu. Tento režim je spojen se značnou toxicitou a suboptimální mírou objektivní odpovědi 23 % s mediánem doby do progresu asi 5 měsíců. Vzhledem k nízké incidenci a nedostatku preklinických modelů jsou léčebné pokroky u této diagnózy limitované a velice obtížně se hledají nové léčebné možnosti. Novou potenciální možností terapie by mohl být kabozantinib. Kabozantinib je multikinázový inhibitor cílený hlavně na c-Met, AXL, RET a VEGFR2. Campbell et al. z MD Anderson Cancer Center v Houstonu proto uskutečnili malou prospektivní klinickou studii fáze II s cílem zhodnotit efektivitu kabozantinibu u pokročilého adrenokortikálního karcinomu. Jednalo se o akademickou, monoinstitucionální klinickou studii. Zařazeni byli pacienti s ECOG PS 0–2, s měřitelným onemocněním a pokud absolvovali léčbu mitotaniem do 6 měsíců, tak sérová hladinu mitotanu měla dosahovat < 2 mg/l. Pacienti byli léčeni kabozantinibem v dávce 60 mg denně s možností redukce při výskytu nežádoucích účinků. Primárním cílem studie bylo přežití bez progresu (progression free survival – PFS) v období 4 měsíců od zahájení terapie, hodnocené u všech pacientů, kteří dostali alespoň jednu dávku terapie dle protokolu. Terapii dle protokolu zahájilo 18 pacientů, z toho 16 pacientů již absolvovalo alespoň jednu linii předchozí terapie a 15 pacientů mělo hormonálně aktivní karcinom. Medián sledování byl 36,8 měsíců. Po 4 měsících bylo 13 (72,2 %; 95% CI 46,5–90,3) z 18 pacientů bez progresu a medián PFS byl 6 měsíců (95% CI 4,3 měsíce – nedosaženo). Medián celkového přežití byl 24 měsíců (95% CI 15,6 měsíců – nedosaženo). Odpověď na terapii (parciální odpověď) dosáhli 2 pacienti (11%), dalších 12 pacientů (67%) dosáhlo stabilizaci onemocnění. Toxicitu stupně 3 a 4 mělo 61 % pacientů (nejčastěji elevace lipázy, GMT, ALT, hypofosfatemie, hypertenze, leukopenie). Dávka byla redukována na 40 mg denně u 61 % pacientů a na 20 mg denně u 17%. I když jen na malé skupině pacientů, tato studie jako první prokazuje slibnou účinnost inhibitoru tyrozinkinázy u pacientů s adrenokortikálním karcinomem. Kabozantinib se navíc jeví jako potenciálně účinný i u metastatického feochromocytomu a paragangliomu. Jeho imunomodulační efekt by mohl znamenat možnost jeho použití i v kombinaci s imunoterapií u těchto onemocnění.

Alectinib in resected alk-positive non-small-cell lung cancer

Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS et al.

N Engl J Med 2024; 390(14): 1265–1276. doi: 10.1056/NEJMoa2310532.



Přibližně polovina pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) je diagnostikovaných s časným nebo lokálně pokročilým tumorem. U pacientů s resektabilním onemocněním je indikován operační výkon s neo/adjuvantní terapií. Přibližně 4–5 % pacientů s NSCLC má zjištěnou fúzi ALK. Jedná se většinou o mladší pacienty, nekuřáky, kteří jsou diagnostikováni s pokročilejším onemocněním a mají vysoké riziko vzniku mozkových metastáz (cca 50 %). Imunoterapie v tomto případě není doporučována, protože neprokázala efekt u pacientů s NSCLC s řídicí mutací. V současnosti je u ALK pozitivních pacientů v rámci adjuvantní terapie doporučována kombinovaná chemoterapie s platinovým derivátem. Její efekt je ale skromný (zlepšení přežití o přibližně 5 % oproti observaci) a riziko recurence zůstává vysoké (5leté riziko relapsu je 45 % u stadia IB a až 76 % u stadia III). Na základě výsledků studie ADAURA je u pacientů s aktivační mutací receptoru pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor – EGFR) indikována adjuvantní terapie osimertinibem. V případě ALK pozitivních tumorů zatím chyběla data o účinnosti v adjuvantní léčbě, ačkoliv v léčbě pokročilého onemocnění je léčba inhibitory ALK spojená s výrazným efektem. Studie fáze III ALINA hodnotila právě přínos alectinibu u pacientů stadia IB (nádory ≥ 4 cm), II a IIIA, kteří podstoupili kompletní resekcí výkon. Jedná se o globální, open-label studii, ve které byli pacienti randomizováni do ramene s alectinibem podávaným po dobu 2 let nebo absolvovali 4 cykly chemoterapie platinou v kombinaci s vinorelbinem, gemcitabinem nebo

pemetrexedem. Crossover nebyl povolen. Primárním cílem bylo přežití bez relapsu onemocnění, testované hierarchicky mezi pacienty s onemocněním stadia II nebo IIIA a poté v intention-to-treat populaci. Dalšími cíli byly přežití bez relapsu v CNS, celkové přežití a bezpečnost. Celkem bylo zařazeno 257 pacientů k léčbě alektinibem (130 pacientů) nebo chemoterapií (127 pacientů). Procento pacientů žijících bez relapsu onemocnění po 2 letech bylo 93,8 % ve skupině s alektinibem a 63,0 % ve skupině s chemoterapií u pacientů s onemocněním stadia II nebo IIIA (poměr rizik pro recidivu onemocnění nebo úmrtí 0,24; 95% CI 0,13–0,45; $p < 0,001$) a 93,6 % a 63,7 % v intention-to-treat populaci (HR 0,24; 95 % CI 0,13–0,43; $p < 0,001$). Alektinib byl spojen s klinicky významným přínosem s ohledem na přežití bez onemocnění v CNS ve srovnání s chemoterapií (poměr rizik pro recidivu onemocnění CNS nebo úmrtí 0,22; 95% CI 0,08–0,58). Data o celkovém přežití nejsou zatím zralá. Nebyla pozorována žádná neočekávaná bezpečnostní zjištění. Studie ALINA prokázala, že u pacientů s resekováním ALK-pozitivním NSCLC stadia IB, II nebo IIIA adjuvantní alektinib statisticky signifikantně a klinicky významně zlepšil přežití bez relapsu onemocnění ve srovnání s chemoterapií na bázi platiny. Po inhibitech EGFR se tak jedná o další účinnou cílenou terapii, která po prokázání efektu u pokročilých nádorů významně funguje i u časného onemocnění. Je jen škoda, že od schválení alektinibu pro léčbu metastatického onemocnění trvalo více než 7 let, než byl recentně schválen i v adjuvantní léčbě. Dalším cílem na řadě je RET.

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

ZENTIVA

**TRADICE, PODPORA
A SOUČÁST
ČESKÉ EKONOMIKY**

Určeno pro odbornou veřejnost
Zentiva, k.s., marketingové oddělení, U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10,
Česká republika, www.zentiva.cz
ID 663753/06/2024

ZENTIVA



**OMBUDSMAN
DOSTUPNOSTI
ZDRAVOTNÍ PÉČE**

Drahá a neúčinná je jen ta intervence,
která se včas nedostane ke správnému pacientovi

Systém zdravotní péče České republiky je **nejvýkonnější v celé EU**. Je **veřejnou službou** s největší alokací finančních zdrojů v ČR, přesto je ve srovnání se zeměmi s obdobným HDP levný.

I v ekonomicky horších časech musí být připraven na **financování rozvoje medicínských technologií** a jejich dostupnosti – této výzvě aktuálně čelí všechny vyspělé země světa.



PharmDr. Jiří Samek,
odborný garant –
ombudsman

Náš cíl

Cílem spolku Ombudsman zdravotní péče, z.s., je vytvoření systému spojujícího predikci potřeb zdravotní péče na národní úrovni s možnostmi medicínských technologií a jejich udržitelného financování a rozvoje.*

Naše práce

- **shromažďování podkladů** pro odhad dopadu moderních medicínských technologií na zdravotní systém a jejich přínosu,
- **osvětová činnost** v oblasti medicínských technologií a zdravotní, resp. zdravotně sociální politiky,
- organizace **kulatých stolů**, diskusních panelů, **vzdělávacích a osvětových akcí** v oblasti medicínských technologií a zdravotní, resp. zdravotně sociální politiky.

Činnost spolku Ombudsman zdravotní péče, z.s., **podporují zdravotní pojišťovny ČR.**

Připojte se svými náměty a potřebami i vy:

- na webových stránkách **www.ombudsmanzdravotnipece.cz**
- na e-mailové adrese **ombudsman@ombudsmanzdravotnipece.cz**

* Ombudsman dostupnosti zdravotní péče, z.s., není primárně založen k řešení konkrétních případů neposkytnutí adekvátní zdravotní péče a dalších otázek, které jsou v kompetenci patientského ombudsmana, nemocničních ombudsmanů či obdobných institucí.

NÚVR se představuje

Onkologický výzkum reprezentuje 25 % celého biomedicínského výzkumu v České republice a je dlouhodobě mezinárodně oceňován. Projekt Národního ústavu pro výzkum rakoviny má za cíl maximálně využít existující výzkumné infrastruktury a lidské zdroje a integrovat onkologický výzkum do jednoho funkčního „hubu“, což usnadní spolupráci a sdílení zdrojů.

Národní ústav pro výzkum rakoviny (NÚVR; www.nuvr.cz) je tvořen třemi vzájemně propojenými uzly v Praze, Brně a Olomouci a sdružuje jedenáct výzkumných pracovišť s 71 týmy. Jejich výběr byl založen na důkladné analýze Technologického centra AV ČR a na znalosti výzkumného prostředí, s cílem zahrnout všechny kvalitní onkologické výzkumy v ČR. Externími partnery NÚVR jsou i klinická pracoviště – především komplexní onkologická centra fakultních nemocnic.

NÚVR představuje dosud největší iniciativu akademické onkologie v historii ČR s jasnou strukturou a definovanými řídicími procesy. Projekt je financován z prostředků Národního plánu obnovy, konkrétně z programu EXCELES Ministerstva školství ČR, kde na něj bylo alokováno téměř 1,5 miliard korun na období 3,5 roku. Třicet procent rozpočtu NÚVR je určeno na rozvojové a investiční aktivity, vč. nákupu technologií a drobných stavebních úprav. Plánováno je také založení České společnosti pro výzkum nádorů, organizace konferencí a workshopů.

Ambice projektu

Cílem NÚVR je vybudovat národní výzkumnou autoritu v oblasti akademické onkologie a dosáhnout kvalitních aplikovatelných výsledků, které povedou ke zlepšení diagnostiky a léčby nádorových onemocnění, dále získávat, motivovat, vzdělávat a podporovat mladé výzkumníky, poskytovat kvalifikovanou expertizu orgánům státní správy, zdravotnickým profesionálům nebo třeba patientským organizacím. Důraz je kladen na využívání existujících vědeckých infrastruktur, jako jsou např. EATRIS, ECRIN, BBMRI, OPENSUREN a ELIXIR. Projekt rovněž usiluje o zvýšení veřejného povědomí o důležitosti onkologického výzkumu a jeho přínosu pro lepší diagnostiku a terapii.

Výzkumné instituce sdružené v NÚVR se zavázaly k tomu, že vytvoří více než 600 klasifikovatelných výstupů, z toho přes 400 odborných publikací, z nichž 65 % bude publikováno v časopisech spadajících do prvního kvartilu v daném oboru. Dále že vytvoří patenty, užité vzory, certifikované metody či softwarová řešení, zrealizují studie „proof-of-concept“ nebo klinická hodnocení s nekomerčními zadavateli a že jejich studenti úspěšně obhájí více než 100 diplomových anebo doktorských prací.

Všechny tři uzly počítají s otevřením nových výzkumných skupin a také s rozšiřováním stávajících skupin o nové členy v zájmu „omlazení“ výzkumu. Ambicí je rovněž přivést zahraniční výzkumné týmy a vedoucí, kteří si v ČR při NÚVR budou moci vybudovat vlastní skupinu.

Na plnění cílů NÚVR dohlíží mezinárodní odborný dozorcí a poradní orgán tvořený excelentními evropskými a americkými vědci z oblasti onkologického výzkumu a experty na právní, ekonomickou a aplikační problematiku.

Kromě výzkumu samotného klade projekt důraz na kvalitu řízení lidských zdrojů a zajištění rovných příležitostí ve vědě. Čtyři z partnerů již mají certifikaci HR Excellence in Research a všechny zúčastněné instituce uplatňují plány rovných příležitostí. Otevření nových vědeckých skupin je provázáno mezinárodními výběrovými řízeními, aby byla zajištěna nejen kvalita, ale i mezinárodní konkurenceschopnost projektu.

Některé z již dosažených výsledků

NÚVR pravidelně prezentuje výsledky vědecké práce svých skupin a klastrů v rámci pěti definovaných výzkumných programů, které pokrývají celé spektrum onkologického výzkumu – od základního přes aplikovaný až po translační. Výzkumné týmy publikují ve špičkových

odborných časopisech, jako jsou Nature Communications, Blood, Journal of Clinical Oncology, Clinical Cancer Research nebo Nucleic Acid Research.

Mezi významné úspěchy patří usku-tečnění vzdělávacích akcí pro pre- a postgraduální studenty, jako je např. letní škola Tumor Microenvironment and Immunity v Nových Hradech, a účast seniorních vědců NÚVR na mezinárodní letní škole 4EU+ Europe against Cancer. NÚVR se také podílel na přípravě dvou nových doktorských studijních programů – Molekulární medicína na Univerzitě Palackého v Olomouci a Experimentální a klinická onkologie na Univerzitě Karlově v Praze. Milníkem je podpis memoranda s americkým Dana Farber Cancer Institute podporující již dlouhodobou spolupráci.

NÚVR se intenzivně věnuje mezioborové spolupráci, která je pro jeho programy zásadní. Díky ní vznikla například společná Teranostická laboratoř Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR a Ústavu biochemie a experimentální onkologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy. Dále spolupracuje s Neuroonkologickou sekcí České onkologické společnosti ČLS JEP a podílí se na přípravě 20. meetingu European Association of Neuro Oncology (EANO) v roce 2025 v Praze. NÚVR také zahájil tradici pořádání Czech Annual Cancer Research Meeting v Olomouci, která slouží jako platforma pro sdílení vědeckých výsledků a řešení agend jednotlivých orgánů ústavu.

V rámci NÚVR byla mj. vybudována nová Laboratoř proteomiky při 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy, jejíž přístrojové vybavení je unikátní nejen v ČR, ale v celém regionu střední a východní Evropy. Jeden z nejmodernějších hmotnostních spektrometrů, který rozšířil zejména možnosti proteomických a metabolo-

mických studií, je nově také v laboratoři Ústavu molekulární a translační medicíny Univerzity Palackého v Olomouci. V brněnském uzlu NÚVR – na pracovišti CEI-TEC Masarykovy univerzity – byl instalován moderní sekvenční systém, který efektivně a s nízkými náklady provádí sekvenování až 48 genomů najednou. Provázanost pracovišť do jednoho celku umožňuje výzkumným týmům technologie sdílet efektivněji.

Letos se v rámci NÚVR plánuje založení tří nových vědeckých skupin s mezinárodní účastí, z nichž dvě již svou činnost úspěšně zahájily. Cílem je také na doporučení mezinárodního poradního a kontrolního orgánu rozvinout komunikační aktivity jak uvnitř projektu, tak směrem k veřejnosti a státní správě.

S výsledky výzkumných týmů zapojených do NÚVR, zejména s re-

centními publikacemi, vás budeme pravidelně seznamovat na stránkách časopisu Klinické onkologie v nově vzniklé rubrice.

*prof. MUDr. Aleksí Šedo, DrSc.,
ředitel NÚVR*

*prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.,
vědecký ředitel NÚVR*

*doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D.,
lékařský ředitel NÚVR*

Druhý rok NÚVR v číslech

3 uzly – Praha | Brno | Olomouc

11 výzkumných institucí | 336 vědkyň | 269 vědců

69 výzkumných skupin

4 nové juniorské
14 vedených ženami

80+ investičních akcí

2 modernizace – Výzkumné centrum aplikované molekulární onkologie a Modernizace prostor pro proteomickou laboratoř
271+ milionů korun profinancováno

1. ročník konference OnkoPacient

120+ účastníků, zejména z řad pacientů a zástupců patientských organizací
8 přednášek
1 panelová diskuze

5 výzkumných programů

VP1: Molekulární podstata nádorových chorob a molekulární cíle
VP2: Výzkum a vývoj protinádorových léčiv a terapeutických postupů
VP3: Biomarkery nádorových nemocí a diagnostika nádorových chorob
VP4: Včasná detekce a prevence nádorů
VP5: Translační onkologie: ověřovací klinické studie typu proof-of-concept

~170 recenzovaných publikací v impaktovaných časopisech

60+ % publikováno v Q1 časopisech
75 výsledků dosaženo v rámci meziregionální spolupráce

43 absolventů

11 úspěšně obhájilo dizertační práci
32 úspěšně obhájilo bakalářskou nebo diplomovou práci

4 patenty

1 americký
3 české

2. ročník konference Czech Annual Cancer Research Meeting

300+ vědkyň a vědců
(z toho 40+ zahraničních)
60+ přednášek
50 posterů
1300+ vypitých šálků kávy

2 letní školy zaměřené na výzkum rakoviny

4EU+ Against Cancer Summer School
30+ studentů z ČR, Francie, Polska, Itálie a Německa
Summer School on Tumor Microenvironment and Immunity
35+ studentů z ČR, Slovenska, Maďarska, Chorvatska a Gruzie

a mnoho dalšího...

- národní i mezinárodní ocenění vědkyň a vědců NÚVR
- volená členství vědkyň a vědců NÚVR ve významných organizacích a komisích
- navázání důležitých strategických partnerství
- (např. s Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School)

Instituce zapojené do NÚVR

Uzel Praha

Univerzita Karlova – 1. lékařská fakulta, 2. lékařská fakulta,
Přírodovědecká fakulta, Lékařská fakulta v Plzni
Ústav organické chemie a biochemie AV ČR
Ústav molekulární genetiky AV ČR
Ústav fotoniky a elektroniky AV ČR
Biotechnologický ústav AV ČR
Ústav makromolekulární chemie AV ČR
Mikrobiologický ústav AV ČR
Ústav experimentální medicíny AV ČR

Uzel Brno

Masarykova univerzita – Lékařská fakulta,
Přírodovědecká fakulta, CEITEC
Masarykův onkologický ústav

Uzel Olomouc

Univerzita Palackého v Olomouci – Lékařská fakulta a CATRIN
zastřešené Ústavem molekulární a translační medicíny

Výzkumné programy NÚVR

Molekulární podstata nádorových chorob a molekulární cíle

Hlavní vedoucí: prof. MUDr. Jan Trka, Ph.D., prof. MUDr. Aleksi Šedo, DrSc.

Předpokládané výstupy:

- identifikace nových genů či metabolických a signálních drah zapojených do procesu vzniku, kontroly a rozvoje nádorů;
- nové molekulární cíle využívané pro vývoj personalizované terapie nebo diagnostiky nádorových onemocnění;
- genetické, epigenetické a proteomické změny ve zdraví a nemoci – identifikace nových molekulárních cílů a patofyziologie u nádorů.

Výzkum a vývoj protinádorových léčiv a terapeutických postupů

Hlavní vedoucí: doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., prof. Ing. Michal Hocek, CSc., DSc.

Předpokládané výstupy:

- získání nových biologicky aktivních sloučenin a jejich modifikací;
- vývoj syntetických přístupů pro přípravu chemických knihoven odvozených od aktivních sloučenin;
- příprava biologicky dostupných formulací a lékových systémů odvozených od aktivních sloučenin;
- hromadná syntéza bioaktivních molekul.

Biomarkery nádorových nemocí a diagnostika nádorových chorob

Hlavní vedoucí: prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D., prof. MUDr. Karel Smetana, DrSc.

Předpokládané výstupy:

- dobře charakterizované *in vitro* a *ex vivo* modely a biobanka nádorových/nenádorových tkání a tělních tekutin;
- nové metody pro studium a stanovení biomarkerů nádorových onemocnění;
- inovativní a validované biomarkery pro diagnostiku nádorových onemocnění, stanovení jejich prognózy a predikci léčebné odpovědi;
- diagnostické postupy založené na použití inovativních metod a biomarkerů;
- pokroky v oblasti nádorové genomiky a precizní onkologie.

Včasná detekce a prevence nádorů

Hlavní vedoucí: MUDr. Petr Džubák, Ph.D., prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

Předpokládané výstupy:

- dobře charakterizované modelové buněčné linie a sbírky (biobanka) dysplastických (prekancerózních) versus normálních tkání (minimálně 2000 klinických vzorků v biobance do konce projektu);
- nové metody identifikace a validace biomarkerů pro včasnou detekci nádorů;
- biomarkery, diagnostické postupy/sady založené na definovaných a validovaných biomarkerech pro včasnou detekci nádorů; minimálně jedna diagnostická souprava do konce projektu.

Translační onkologie: ověřovací klinické studie typu proof-of-concept

Hlavní vedoucí: MUDr. Ludmila Boublíková, Ph.D., prof. MUDr. Pavel Klener, Ph.D.

Předpokládané výstupy:

- klinické studie zaměřené na validaci biomarkerů (minimálně dvě studie do konce projektu, s dlouhodobým sledováním);
- léčiva testovaná v klinických „proof-of-concept“ studiích (minimálně jedna žádost o klinickou studii do konce projektu).

NOVINKA
Hrazeno od 1. 3. 2024

U LOKÁLNĚ POKROČILÉHO NEBO METASTATICKÉHO UROTELIÁLNÍHO KARCINOMU

NASTAVTE KURZ K DELŠÍMU PŘEŽITÍ

S PŘÍPRAVKEM PADCEV VE SROVNÁNÍ S CHEMOTERAPIÍ

PADCEV, inovativní Nectin-4 cílená terapie, dosáhl mediánu OS 12,9 měsíců u pacientů, kteří byli léčeni chemoterapií obsahující platinu a PD-1 nebo PD-L1 inhibítorem*



INDIKACE

PADCEV je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s LA/mUC, kteří dříve podstoupili léčbu chemoterapií obsahující platinu a PD-1 nebo PD-L1 inhibítorem¹

 **PADCEV**[®]
enfortumab vedotin

STUDIE EV-301

PADCEV prokázal

- **mOS: 12,9 vs 9,0 měsíců v porovnání s chemoterapií^{†1,2}**
- více než dvojnásobnou míru objektivní odpovědi (ORR): 41 % vs 18 % v porovnání s chemoterapií^{†1,2}
- mPFS: 5,6 vs 3,7 měsíce v porovnání s chemoterapií^{†1,2}

* (mOS 12,9 měsíců v rameni s přípravkem PADCEV vs 9 měsíců v rameni s chemoterapií dle výběru zkoušejícího; HR=0,70, 95% CI: 0,56-0,89; p=0,001)^{1,2}

[†] Docetaxel, paklitaxel nebo vinflunin

Reference: 1. PADCEV Souhrn údajů o přípravku. **2.** Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2021;384(12):1125–1135.

OS – celkové přežití; **LA/mUC** – lokálně pokročilý nebo metastatický uroteliální karcinom; **mOS** – medián celkové přežití; **ORR** – míra objektivní odpovědi; **mPFS** – medián přežití bez progresu; **HR** – poměr rizik; **CI** – interval spolehlivosti.

 astellas



Brněnské onkologické dny
Konference pro nelékařské
zdravotnické pracovníky

www.onkologickedny.cz

48. Brněnské onkologické dny

23.–25. 10. 2024

38. Konference pro nelékařské
zdravotnické pracovníky

Aktivní
registrace
běží do

30. 6. 2024

Zasílejte
svá volná sdělení
na témata

- Karcinom prsu
- Gastrointestinální nádory
- Uroonkologie
- Pokroky v systémové léčbě

Více informací



Program



Registrace

Care Comm s.r.o.

KOMUNIKACE ZDRAVOTNICKÝCH TÉMAT JE NAŠE SRDEČNÍ ZÁLEŽITOST



publikační
činnost: odborné
knihy a časopisy
pro lékaře
a specialisty



webové
portály se
zdravotnickou
tematikou



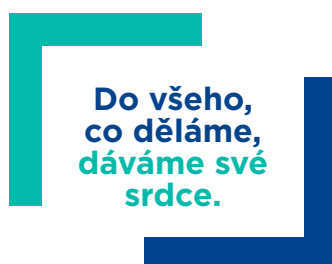
kompletní servis
při natáčení
videorozhovorů
a on-line
kongresového
zpravodajství



originální
kongresové
zpravodajství



pořádání
tiskových
konferencí
nebo kulatých
stolů



Care Comm
we care...

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

TERAPIE

AKTUÁLNÍ ODBORNÉ I PROFESNÍ INFORMACE PRO LÉKAŘE

**PODROBNÉ ON-LINE ZPRAVODAJSTVÍ Z DOMÁCÍCH
I ZAHRANIČNÍCH MEDICÍNSKÝCH KONGRESŮ**

WWW.TERAPIE.DIGITAL



**REDAKČNÍ
ZPRACOVÁNÍ
ROZHOVORŮ A ZPRÁV
V MÍSTĚ KONÁNÍ
KONGRESU**



**VIDEOZÁZNAMY
Z PŘEDNÁŠEK
A WORKSHOPŮ**



**PUBLIKOVÁNÍ
SOUHRNNÝCH ZPRÁV
V ODBORNÝCH
ČASOPISECH**

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.

doc. MUDr. Lumír Kunovský, Ph.D.
MUDr. Rudolf Nenučil, CSc.
MUDr. Jiří Novák
PharmDr. Roman Goněč

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
prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., 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. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA, Plzeň
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava
MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Michal Chovanec, Ph.D., Bratislava

doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA, Brno
prof. MUDr. Alexandra Kolenová, Ph.D., Bratislava
doc. MUDr. Jiří Kubeš, Ph.D., Praha
Andrea Lancia, M.D., Rome
Assoc. Prof. Jeong Eon Lee, MD, PhD, Seoul
prof. MUDr. Michal Mego, DrSc., Bratislava
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Beata Mladosičová, CSc., Bratislava
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. RNDr. Martina Ondrušová, Ph.D., MPH, Bratislava
doc. MUDr. Bc. Patrik Palacka, PhD, MPH, MBA, Bratislava
Prof. Yeon Hee Park, MD, PhD, 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
Assoc. Prof. Igor Puzanov, MD, Nashville
doc. MUDr. Katarína Rejleková, Ph.D., Bratislava
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Brno
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň
doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Šálek, Ph.D., 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 Špáňik, CSc., Bratislava

Čestní členové redakční rady

doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Jan Klášterský, Ph.D., 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
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr.h.c., Brno
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2024

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

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

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

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

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

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

Vychází 6x ročně. Předplatné na rok 2024 činí 540 Kč (22 eur) Objednávka předplatného ČR i SK na adrese: předplatne@carecom.cz.

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

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

Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno.

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

Toto číslo vychází 15. 6. 2024

HRAZENO

NSCLC
stadium
III

Nemalobuněčný karcinom plic

Přípravek IMFINZI je hrazen v monoterapii v léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným nemalobuněčným karcinomem plic exprimujícím PD-L1 na 1 a více % nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po konkomitantní chemoradiační léčbě na bázi platiny.^{1,3}

HRAZENO

SCLC
1. linie

Malobuněčný karcinom plic

Přípravek IMFINZI je hrazen v kombinaci s etoposidem a platinou v první linii léčby dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v pokročilém stadiu.^{1,3}

REGISTROVÁNO

NSCLC
1. linie

Nemalobuněčný karcinom plic

Přípravek IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny je indikován k léčbě první linie u dospělých pacientů s metastatickým NSCLC bez senzibilizujících mutací EGFR nebo přítomnosti mutací ALK.^{1,2}

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU IMFINZI® 50 mg/ml – koncentrát pro infuzní roztok

Kvalitativní a kvantitativní složení: Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje durvalumabum 50 mg. Jedna injekční lahvička s 2,4 ml koncentrátu obsahuje durvalumabum 120 mg. Jedna injekční lahvička s 10 ml koncentrátu obsahuje durvalumabum 500 mg. **Terapeutické indikace:** Přípravek IMFINZI je indikován • v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neresekovatelným nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer, NSCLC) exprimujícím PD-L1 na $\geq 1\%$ nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemoradiační léčbě na bázi platiny • v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny k léčbě první linie u dospělých pacientů s metastazujícím NSCLC bez senzibilizujících mutací EGFR nebo přítomnosti mutací ALK • v kombinaci s etoposidem a budo s karboplatinou nebo s cisplatinou v první linii léčby dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v pokročilém stadiu (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) • v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou k první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím karcinomem žlučových cest (biliary tract cancer, BTC) • v monoterapii k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC) • v kombinaci s tremelimumabem k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC). **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku IMFINZI • v monoterapii (lokálně pokročilý NSCLC) 10 mg/kg podaná jako intravenózní infuze po dobu 1 hodiny jednou za 2 týdny nebo (rovněž HCC) 1500 mg každé 4 týdny až do progresie onemocnění nebo nepřijatelné toxicity nebo maximálně 12 měsíců (maximum 12 měsíců se netýká HCC) • během chemoterapie na bázi platiny (metastazující NSCLC) 1500 mg v kombinaci s tremelimumabem v dávce 75 mg každé 3 týdny (21 dní) ve 4 cyklech, po chemoterapii na bázi platiny 1500 mg každé 4 týdny v monoterapii do progresie onemocnění nebo nepřijatelné toxicity a udržovací léčba pemetrexedem založená na histologii každé 4 týdny, pátá dávka tremelimumabu 75 mg má být podána v 16. týdnu souběžně s přípravkem IMFINZI • v kombinaci s chemoterapií (ES-SCLC) 1500 mg každé 3 týdny (21 dní) ve 4 cyklech, následně 1500 mg každé 4 týdny v monoterapii do progresie onemocnění nebo nepřijatelné toxicity • v kombinaci s chemoterapií (BTC) 1500 mg každé 3 týdny (21 dní) až 8 cyklů, následně 1500 mg každé 4 týdny v monoterapii do progresie onemocnění nebo nepřijatelné toxicity • v kombinaci s 300 mg tremelimumabu (HCC) v jedné dávce v cyklu 1/den 1 1500 mg, následně jako monoterapie 1500 mg každé 4 týdny do progresie onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Přípravek IMFINZI se podává jako intravenózní infuze po dobu 1. typu, který se může nejlépe provádět jako diabetická ketoacidóza, i fatální, pokud není detekována včas. U pacientů je třeba sledovat klinické příznaky a projevy diabetu 1. typu • imunitně podmíněná hepatitida vyžadující systémové podání kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. Před zahájením léčby a před každou další infuzí sledujte hladinu alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, celkového bilirubinu a alkalické fosfatázy. Na základě klinického hodnocení je třeba zvážit další sledování • imunitně podmíněná kolitida vyžadující systémové podání kortikosteroidů bez jasné alternativní příčiny, byly hlášeny nežádoucí účinky perforace střeva a perforace tlustého střeva. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky kolitidy/průjmu a perforace střeva • imunitně podmíněné endokrinní, imunitně podmíněná hypotyreóza, hypertyreóza a tyreoiditida. Hypotyreóza může být pokračováním hypertyreózy. U pacientů je třeba sledovat abnormální výsledky testů funkce štítné žlázy před léčbou a pravidelně během léčby a podle potřeby na základě klinického stavu • imunitně podmíněná adrenální insuficience. U pacientů je třeba sledovat klinické příznaky a projevy adrenální nedostatečnosti • imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu • imunitně podmíněná hypofyzitida/hypopituitarismus. U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky hypofyzitidy nebo hypopituitarismu • imunitně podmíněná nefritida vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. U pacientů je třeba sledovat abnormální výsledky testů funkce ledvin před léčbou a pravidelně během léčby • imunitně podmíněná vyrážka nebo dermatitida (včetně pemfigoidu) vyžadující léčbu systémovými kortikosteroidy a bez jasné alternativní příčiny. U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky vyrážky nebo dermatitidy • imunitně podmíněná myokarditida, která může být fatální. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky imunitně podmíněné myokarditidy • imunitně podmíněná pankreatitida se vyskytuje v kombinaci s chemoterapií, je třeba sledovat známky a příznaky imunitně podmíněné pankreatitidy • jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky. Byly pozorovány následující imunitně podmíněné nežádoucí účinky: myasthenia gravis, transverzální myelitida, myozitida, polymyozitida, meningitida, encefalitida, Guillainův Barreho syndrom, imunitní trombocytopenie, imunitně podmíněná artritida, uveitida* a neinfekční cystitida. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky • reakce související s podáním infuze. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky reakcí souvisejících s podáním infuze • již existující autoimunitní onemocnění (AID). U pacientů s již existujícím AID údaje naznačují zvýšené riziko s imunitou souvisejících nežádoucích účinků po léčbě inhibitory kontrolních bodů imunity ve srovnání s pacienty bez již existujících AID. Dále často nastalo vzplanutí již existujících AID* • cholangitida a infekce žlučových cest (opatření specifická pro BTC) nejsou u pacientů s pokročilým BTC neobvyklé. Pacienti s BTC (zejména se žlučovými stenty) mají být před zahájením léčby sledováni z hlediska rozvoje cholangitidy nebo infekcí žlučových cest • u starších pacientů (≥ 75 let) s metastazujícím NSCLC léčebný přípravek IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny se doporučuje pečlivě individuální zvažení potenciálního přínosu/rizika tohoto režimu. **Interakce:** Použití systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv před zahájením léčby durvalumabem, kromě fyziologické dávky systémových kortikosteroidů (≤ 10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentu), se nedoporučuje vzhledem k jejich možnému ovlivnění farmakodynamické aktivity a účinnosti durvalumabu. Použití systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv je však možné po zahájení léčby durvalumabem k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby durvalumabem a nejméně 3 měsíce po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci. Je třeba se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit či zdržet se léčby durvalumabem. **Nežádoucí účinky:** Podávání přípravku IMFINZI je spojeno s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Většina z nich, včetně závažných nežádoucích účinků, odezněla po zahájení vhodné léčebné intervence nebo po úpravě léčby. Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v monoterapii v dávce 10 mg/kg každé 2 týdny nebo 20 mg/kg každé 4 týdny; nejčastějšími nežádoucími účinky byly kašel/produktivní kašel, průjem, vyrážka, artralgie, pyrexie, bolest břicha, infekce horních cest dýchacích, svědění a hypotyreóza. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly pneumonie a zvýšení aspartátaminotransferázy/alaninaminotransferázy. Bezpečnost přípravku IMFINZI v monoterapii u pacientů s HCC; nejčastějšími nežádoucími účinky byly zvýšení AST/ALT, bolest břicha, průjem, svědění a vyrážka. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly zvýšení AST/ALT a bolest břicha. Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s chemoterapií u pacientů se SCLC a BTC; nejčastějšími nežádoucími účinky byly kašel/produktivní kašel a pruritus. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly zvýšení AST/ALT a bolest břicha, pruritus, pyrexie, vyrážka, průjem, zvýšení aspartátaminotransferázy nebo alaninaminotransferázy, kašel/produktivní kašel a pruritus. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně >3 byly neutropenie, anémie, trombocytopenie, leukopenie, únava, febrilní neutropenie, zvýšení aspartátaminotransferázy nebo alaninaminotransferázy a pneumonie. Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s tremelimumabem v dávce 75 mg a chemoterapií u pacientů s metastazujícím NSCLC; nejčastějšími nežádoucími účinky byly anémie, nauzea, neutropenie, únava, vyrážka, trombocytopenie a průjem. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly neutropenie, anémie, pneumonie, trombocytopenie, leukopenie, únava, zvýšená lipáza, zvýšená amyláza, febrilní neutropenie, kolitida a zvýšení aspartátaminotransferázy/alaninaminotransferázy. Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s jednorázovou dávkou tremelimumabu 300 mg u pacientů s HCC; nejčastějšími nežádoucími účinky byly vyrážka, pruritus, průjem, bolest břicha, zvýšení aspartátaminotransferázy/alaninaminotransferázy, pyrexie, hypotyreóza, kašel/produktivní kašel, periferní edém a zvýšená lipáza. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly zvýšení aspartátaminotransferázy/alaninaminotransferázy, zvýšení lipázy, zvýšení amylázy a průjem. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly kolitida, průjem, pneumonie a hepatitida. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** Neotevřená injekční lahvička: 3 roky; Nareděný roztok: Chemická a fyzikální stabilita nareděného roztoku byla prokázána po dobu až 30 dnů při teplotě 2 °C až 8 °C a až po dobu 24 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C) od okamžiku přípravu roztoku. Z mikrobiologického hlediska má být nareděný roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po naredění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemají být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo 12 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C), pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. **Balení přípravku:** 2,4 ml resp. 10 ml koncentrátu v injekční lahvičce. Balení po 1 lahvičce. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko **Registrační čísla:** EU/1/18/1322/001-002 **Datum revize textu SPC*:** 16.2.2024 **Referenční číslo dokumentu*:** 16022024API Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro léčbu dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným NSCLC exprimujícím PD-L1 na $\geq 1\%$ nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemo-radiační léčbě na bázi platiny a pro léčbu první linie dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v pokročilém stadiu (ES-SCLC). V dalších indikacích zatím léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. *Všimněte si prosím změny ve zkrácené informaci o přípravku. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 15800 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu/.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU IMJUDO® 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

Platnou zkrácenou informaci o přípravku IMJUDO zobrazíte na adrese: https://www.astrazeneca.cz/content/dam/az-cz/pdf/API_pro_vybrane_prip_ravky/Imjudo_API.pdf nebo pomocí QR kódu:



LP = léčivý přípravek; mNSCLC = metastazující nemalobuněčný karcinom plic; NSCLC = nemalobuněčný karcinom plic; SCLC = malobuněčný karcinom plic;

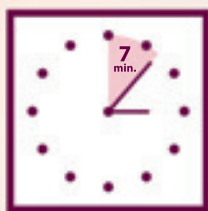
Reference: 1. IMFINZI. Souhrn údajů o přípravku. www.sukl.cz. 2. IMJUDO. Souhrn údajů o přípravku. www.sukl.cz. 3. Data SUKL. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

Dostupné na: www.sukl.cz/modules/procedures. Podmínky úhrady na www.sukl.cz.

TECENTRIQ® SC

atezolizumab subcutaneous

IMUNOTERAPIE, KTERÁ SE VÁM DOSTANE POD KŮŽI²



ÚHRADA
od 1. 6. 2024¹

**~7 minut -
rychlá aplikace^{2,3}**

**90 % lékařů
shledává podání pohodlným⁴**

**Cca 8 z 10 pacientů
si vybralo formu SC místo IV
pro dokončení léčby⁵**

Zkrácená informace o přípravku **TECENTRIQ 840 mg koncentrát pro infuzní roztok**, **TECENTRIQ 1200 mg koncentrát pro infuzní roztok**, **TECENTRIQ 1 875 mg injekční roztok**. **Účinná látka:** atezolizumab. **Indikace:** Urolitální karcinom: Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím urolitálním karcinomem (UK) po předchozí chemoterapii obsahující platinu, nebo u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou a jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 5\%$. Časně stadium nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC): Přípravek Tecentriq v monoterapii je indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s NSCLC s vysokým rizikem recurence onemocnění, kteří mají nádory s expresí PD-L1 na $\geq 50\%$ nádorových buněk (TC) po úplné resekci a chemoterapii na bázi platinu a kteří nemají NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK. Metastazující NSCLC: 1) Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Pacientům s NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK má být také podávána cílená léčba před podáním atezolizumabu. 2) Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC. U pacientů s aktivačními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK je přípravek Tecentriq v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován až po selhání vhodných možností ošetření. 3) Přípravek Tecentriq je v kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez aktivačních mutací EGFR nebo přestavby ALK. 4) Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), kteří mají nádory s expresí PD-L1 na $\geq 50\%$ TC nebo $\geq 10\%$ na tumor infiltrujících imunitních buňkách (IC) a kteří nemají NSCLC s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK. Malobuněčný karcinom plic: Přípravek Tecentriq je v kombinaci s karboplatinou a etoposidem indikován k první linii léčby dospělých pacientů s extenzivním stádiem malobuněčného karcinomu plic. Triple negativní karcinom prsu: Přípravek Tecentriq je v kombinaci s nab-paklitaxelem indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím triple negativním karcinomem prsu (TNBC), jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 1\%$ a kteří nebyli léčeni chemoterapií pro metastazující onemocnění. Hepatocelulární karcinom: Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC), kteří dosud neuzívali systémovou léčbu. **Dávkování:** doporučená dávka přípravku Tecentriq koncentrát pro infuzní roztok je buď 840 mg podáváná intravenózně každé dva týdny, nebo 1 200 mg podáváná intravenózně každé tři týdny nebo 1 680 mg podáváná intravenózně každé čtyři týdny. Doporučené podání Tecentriq 1875mg injekční roztok je každé 3 týdny (blíže viz příslušný Souhrn údajů o přípravku - SPC). Při podávání přípravku Tecentriq v kombinované terapii viz úplné informace pro předepisování kombinované terapie. **Způsob podání:** Přípravek Tecentriq koncentrát pro infuzní roztok 840mg nebo 1200mg je pro intravenózní podání. Infuze nesmí být podávány jako intravenózní injekce nebo bolus. Úvodní dávka musí být podávána po dobu 60 minut. Pokud je první infuze dobře snášena, mohou být následující infuze podávány po dobu 30 minut. **Tecentriq 1875mg injekční roztok musí být podán výhradně subkutánně**, po dobu 7 min, střídavě do P a L stehna. Doporučuje se, aby pacienti s neresekovatelným, pokročilým nebo metastazujícím karcinomem byli léčeni přípravkem Tecentriq, dokud nedojde ke ztrátě klinického přínosu, k progresi onemocnění nebo k nevládnutelné toxicitě (blíže viz příslušný SPC). U pacientů v časném stadiu NSCLC je doporučená léčba po dobu 1 roku do recurence onemocnění nebo nepříjatelné toxicity. Snížení dávky atezolizumabu se nedoporučuje. Doporučení pro úpravu dávkování u konkrétních nežádoucích účinků naleznete v SPC. Pacienti léčení přípravkem Tecentriq v monoterapii v první linii UK, v časném stadiu NSCLC a v první linii metastazujícího NSCLC a pacienti léčení přípravkem Tecentriq v kombinované terapii s dříve neléčeným TNBC mají být k léčbě vybíráni na základě potvrzené exprese PD-L1 validovaným testem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na atezolizumab nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** Z důvodu snadnější zpětné zjistitelnosti biologických léčivých přípravků má být obchodní název a číslo šarže podáváného přípravku zřetelně zaznamenány v pacientově dokumentaci. **Byly pozorovány imunitně zprostředkované nežádoucí účinky postihující více než jeden tělesný systém.** Většina imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků vyskytujících se v průběhu léčby atezolizumabem byla reverzibilních při přerušení podávání atezolizumabu a zahájení léčby kortikosteroidy a/nebo podpůrné péče. Při podezření na imunitně zprostředkované nežádoucí účinky musí být provedeno důkladné posouzení za účelem potvrzení etiologie a vyloučení jiných příčin. Podle závažnosti nežádoucích účinků je třeba ukončit podávání atezolizumabu a zahájit léčbu kortikosteroidy a nebo léčbu atezolizumabem natrvalo ukončit. Podrobné informace týkající se jednotlivých imunitně zprostředkovaných nežádoucích reakcí a doporučení pro léčbu naleznete v SPC. Všichni lékaři, kteří předepisují přípravek Tecentriq, musejí dobře znát Pokyny a informace pro lékaře týkající se léčby. Předepisující lékař musí s pacientem probrat rizika léčby přípravkem Tecentriq. Pacient dostane kartu pacienta a bude poučen, aby ji nosil stále u sebe. **Opatření specifická dle onemocnění:** Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem u hepatocelulárního karcinomu: Pacienti léčení bevacizumabem mají zvýšené riziko krvácení a u pacientů s hepatocelulárním karcinomem (HCC) léčených atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem byly hlášeny případy těžkého gastrointestinálního krvácení včetně fatálních příhod. U pacientů s HCC je před zahájením léčby kombinací atezolizumabu s bevacizumabem třeba provést screening jícnových varů a jejich následnou léčbu dle klinické praxe. Při léčbě atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem se může rozvinout diabetes mellitus. Je třeba, aby lékaři před léčbou atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem a pravidelně během této léčby monitorovali glykémii podle klinické indikace. Použití atezolizumabu v kombinaci s nab-paklitaxelem u metastazujícího triple negativního karcinomu prsu: Neutropenie a periferní neuropatie vyskytující se v průběhu léčby atezolizumabem a nab-paklitaxelem mohou být reverzibilní při přerušení podávání nab-paklitaxelu. Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou u metastazujícího neskvamózního NSCLC: Pacienti, u kterých zobrazovací metody prokázaly zřetelnou infiltraci nádorových buněk do velkých hrudních cév nebo zřetelnou kavitaci plicních ložisek, byli vyloučeni z pilotní klinické studie Impower150 po zjištění několika případů fatálního krvácení do plic, které je známým rizikovým faktorem léčby bevacizumabem. **Klinicky významné interakce:** S atezolizumabem nebyly provedeny žádné formální studie farmakokinetické/lékové interakce. Protože se atezolizumab z cirkulace odstraňuje katabolismem, neočekávají se žádné metabolické/lékové interakce. Před zahájením léčby atezolizumabem je třeba se vyvarovat užívání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv. Systémové kortikosteroidy a imunosupresiva ale lze použít k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků po zahájení léčby atezolizumabem. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky ($> 10\%$) monoterapie byly únava, snížená chuť k jídlu, nauzea, vyrážka, horečka, kašel, průjem, dušnost, artralgie, astenie, pruritus, bolest zad, zvracení, infekce močových cest, bolest hlavy a sucho v ústech. Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) atezolizumabu v kombinaci s jinými léčivými přípravky byly u pacientů s různým typem nádorů anémie, neutropenie, nauzea, únava, alopecie, vyrážka, průjem, trombocytopenie, zácpa, snížená chuť k jídlu a periferní neuropatie. Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky, které se vyskytly u $< 10\%$ pacientů, zahrnovaly hypotyreózu. U $< 5\%$ pacientů se vyskytly: pneumonitida, kolitida, hepatitida, diabetes mellitus (u pacientů s HCC, kteří dostávali atezolizumab v kombinaci s bevacizumabem), hypertyreóza a perikardiální poruchy. U $< 1\%$ pacientů se vyskytly: insuficience nadledvin, zánět hypofýzy, diabetes mellitus (v monoterapii), meningoencefalitida, neuropatie, myastenický syndrom, pankreatitida, myokarditida, nefritida, myozitida, těžké kožní nežádoucí účinky, pareza lícního nervu a myelitida. Vzhledem k mechanismu účinku atezolizumabu se mohou objevit další potenciální imunitně zprostředkované nežádoucí účinky, včetně neinfekční cystitidy. U pacientů s již dříve existujícím autoimunitním onemocněním (AID) údaje z observačních studií naznačují, že riziko imunitně zprostředkovaných nežádoucích reakcí po léčbě inhibitory kontrolních bodů může být zvýšené ve srovnání s rizikem u pacientů bez již dříve existujícího AID. Kromě toho se často vyskytla vzplanutí základního AID, ale většina z nich byla lehká a vyléčitelná. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby atezolizumabem a 5 měsíci po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. U použití atezolizumabu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Atezolizumab se nemá během těhotenství užívat, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu atezolizumabem. Není známo, jestli je atezolizumab vylučován do lidského mléka. Nelze vyloučit riziko pro novorozence/kojence. Je třeba učinit rozhodnutí, jestli ukončit kojení nebo ukončit podávání atezolizumabu s ohledem na prospekty kojení pro dítě a prospekty léčby pro ženu. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/17/1220/001 a EU/1/17/1220/002 a EU/1/17/1220/003. **Datum první registrace:** 21. 09. 2017. **Datum poslední úpravy textu Zkrácené informace o přípravku:** 22.5.2024. **Aktuální verze Souhrnu údajů o přípravku je dostupná na** <https://www.roche.cz/cs/produkty-vpoinf.html>. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek **TECENTRIQ** je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Detailní podmínky úhrady** viz www.sukl.cz. Před předepsáním se prosím seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku Tecentriq. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>, případně na adrese Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Kontaktní pro hlášení nežádoucích účinků: czech_republ@roche.com.

Reference: 1. SUKLS26193/2024, rozhodnutí vykonatelné od 1. 6. 2024. 2. SPC Tecentriq, aktuální znění na www.roche.cz/cs/produkty-vpoinf.html. 3. Burotto M et al. Ann Oncol 2023;34(8):693–702. 4. Burotto M et al. Prezentováno na ESMO 2023, Madrid, Španělsko, 20–24. října 2023 (Poster 1447). 5. Cappuzzo et al. Prezentováno na European Lung Cancer Conference, 20–23. března 2024.

Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon: 220 382 111, www.roche.cz

686300107200

