

# KLINICKÁ ONKOLOGIE

## Z obsahu:

Staging karcinomu endometria FIGO 2023 a jeho význam pro klinickou praxi

Karcinóm pankreasu – epidemiológia, rizikové faktory, nutričné a zápalové prognostické a prediktívne markery

Advanced gastric cancer with peritoneal oligometastases treated with adaptive radiotherapy and concurrent chemotherapy



## DALŠÍ PERSPEKTIVY v léčbě onkologických onemocnění.<sup>1</sup>

každých 6 týdnů  
400 mg

každě 3 týdny  
200 mg

KEYTRUDA®  
- možnost flexibilního dávkování<sup>1</sup>

### 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 pemtrexedem 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 (na) 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 selhala 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)  $\geq 10$ ; 12. v monoterapii 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  $\geq 1$ ; 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, - neresekovatelnými 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 neresekovatelného nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS  $\geq 10$ ; 19. v kombinaci s chemoterapií v neoadjuvantní léčbě a následně 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  $\geq 10$  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  $\geq 1$ ; 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 junctce u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS  $\geq 1$ ; 24. v kombinaci s chemoterapií obsahující fluoropyrimidin a platinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-*negativního* adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junctce u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS  $\geq 1$ ; 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. Pacienty je nutno přípravkem KEYTRUDA léčit do progresu nemoci nebo do vzniku nepříjemné toxicity (a až po maximální dobu trvání léčby, pokud je to pro indikaci specifikováno). Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienti s počátečními známkami progresu nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progres nepotvrdí. Další podrobné informace ohledně dávkování a trvání léčby v jednotlivých indikacích udává Souhrn údajů o přípravku (SPC). Dávkování přípravku v kombinaci s pembrolizumabem viz SPC pro 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 zvládla se přerušením podávání pembrolizumabu, podáním kortikosteroidů a/nebo podáním podpůrnou léčbou. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů, např. pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida, endokrinopatie, kožní nežádoucí účinky, další nežádoucí účinky podrobně uvedeny v SPC. Pembrolizumab musí být trvale vysazen při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 3, který se opakuje, nebo při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 4, kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty hormonální substituicí. Pembrolizumab může být znovu nasazen během 12 týdnů po poslední dávce přípravku KEYTRUDA, pokud se nežádoucí účinek zlepšil na stupeň  $\leq 1$  a dávka kortikosteroidů byla redukována na  $\leq 10$  mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. Léčba pembrolizumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce, je nutné zvážit benefit/risk. U pacientů s cHL, podstupujících alogenní transplantaci kostní dřeně, byly pozorovány případy GVHD a VOD. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Pembrolizumab se odstraňuje z oběhu katabolizací, žádné metabolické lékové interakce se nepředpokládají. Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté ( $\geq 1/10$ ): infekce močových cest, anémie, neutropenie, trombocytopenie, hypotyreóza, snížení chuti k jídlu, hypokalémie, insomnie, bolest hlavy, periferní neuropatie, dysgeuzie, hypertenze, dyspnoe, kašel, dyfonie, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, pruritus, alopecie, muskuloskeletální bolest, myozitida, artralgie, bolest v krčníčtině, únava, astenie, edém, pyrexie, zvýšení ALT, AST, lipázy a kreatininu v krvi; Časté ( $\geq 1/100$  až  $\leq 1/10$ ): 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, zimnice, 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 u úpravách dávky při léčbě v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií, axitinibem či lenvatinibem viz SPC přípravků. Při hematologické toxicitě stupně 4, pouze u pacientů s cHL, se přípravek KEYTRUDA musí vysadit do zlepšení nežádoucích účinků na stupeň 0 až 1. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Doba použitelnosti:** 2 roky. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek, jakmile se naředí, použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, chemická a fyzikální stabilita přípravku po otevření před použitím byla prokázána na dobu 96 hodin při 2 až 8 °C. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 až 8 °C). **Balení:** Jedna 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:** 27. 5. 2024. RCN 000026694-CZ; 000027168-CZ. **Způsob výdeje:** Vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (indikace 1,2,5,6,7,9,10,12,15,16,17-pouze MSI-H/dMMR metastazující CRC v 1. linii,19,20,21,22) více na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).

Dříve než přípravek předepíšete, seznáňte 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, [d poc\\_czechslovak@merck.com](mailto:d poc_czechslovak@merck.com), [www.msd.cz](http://www.msd.cz)

Reference: 1. SPC přípravku KEYTRUDA® na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).

## V zajetí letality

Bez ohledu na stále sofistikovanější diagnostiku i komplexní léčbu solidních zhoubných nádorů a s respektem k výdobytkům doby v terapeutických protokolech, hodnoceních a indikátorech, jsme a zůstaneme v zajetí parametru či indikátoru z nejtvrdějších, tedy letality. Moc se o ní nemluví na ministerstvu zdraví, v odborných společnostech, u činitelů ani mezi mediálními investičními. Pokud je vůbec parametr letality rozpoznáván, není příliš v oblibě ani před volbami do čehokoli, protože je trendový, robustní, odráží dlouhodobý stav diagnostiky i léčby společně a těžko v něm nalézt vlastní letmé zásluhy nebo selhání jiných. Je přitom všem trvale a transparentně k dispozici v reportech Národního onkologického registru již 47 let. Nádorová epidemiologie jako komentující, analytický a interpretační obor nicméně v ČR neexistuje, byť datových zdrojů a námětů k řešení je dosti. Ani ve skvělých zahraničních žurnálech se ovšem letalita moc nediskutuje, zpravidla tam dominují spíše dílčí analýzy a studie bez dlouhodobého náhledu.

V zajetí tvrdého indikátoru letality jako obrazu reality onkologie ve vlasti nebo eurovlasti nicméně jsme a zůstaneme, ať už se nám to líbí, nebo přičí. **Letalita** neboli **MI index** je definována jako **poměr mortality a incidence v daném roce**, tedy poměr na daný nádor zemřelých k nově diagnostikovaným, dosud živým a právě léčeným. Na významu tento poměrový parametr nabývá v běhu let jako trend proměn. Prakticky ho nelze použít pro hodnocení úspěchů jednotlivých pracovišť nebo týmů. Stává se relevantním až při vyšších počtech záznamů v teritoriu a relativně stálém systému, jakým naše veskrze stabilní vlast jistě je. Střídání režimů a garnitur neodráží, není-li darebně narušován systém onkologických hlášení zhoubných novotvarů. Letalita má svoji inherentní asynchronii sekvence diagnóz a úmrtí a její robustnost se tudíž projevuje až v toku času. Hroutila by se, až pokud by se hroutil celý onkologický registr, což u nás

od roku 1977 občas hrozilo jen centrální neosvěceností nebo při výjimce už asi napraveného zoubku v reportingu při mentálním zámru v nedávných 2 letech covidích. Na tento parametr a indikátor reality je tedy větší spolehnutí než na řadu ukazatelů či pseudoukazatelů jiných, dočasných, měkkých a méně relevantních. Letalita nedává při hodnocení trendů prostor k manipulacím či retromanipulacím. Letalitu jako indikátor lze mít v oblibě, její obsah jistě nikoli. Pro pohled na vývoj letality dané onkologické diagnózy je užitečné mít na očích zároveň také **vývoj proporcí jednotlivých klinických stadií** jako ukazatel časnosti záchytu dané malignity. Vysvětlí se pak mnohé. Na stavu a vývoji letality se totiž podílí hlavně poměr klinických stadií, méně už novinky v léčbě, byť by se právě toto chtělo často slyšet. Ve stále pestřejší paletě léčebných možností je pouhý důraz na časný záchyt nádorů, sekundární prevenci a organizační úsilí zpravidla šedou přehlíženou myškou. Až léta běžící screeningové programy se mohou v soutěžní dualitě přínosu diagnostiky nebo léčby představit a prosadit, jako je tomu třeba po 20 letech chodu mamografického screeningu, který už zásadně přispěl ke změně letality rakoviny prsu dramatickým navýšením podílu časných stadií.

Pohledme tedy na **realitu skrz letalitu**. Něco překvapí, třeba i potěší, něco méně, něco naopak vůbec. Obligatorní otázka z médií „Jak je to s tou rakovinou?“ nemá jednoduchou odpověď. Ukažme si modelově vývoj a stav letality třeba na nádorech trávicího traktu odshora dolů (C15–C25) a na třech dalších častých nádorových diagnózách (C34, C5 a C43) a posuďme změny v posledních 3 dekádách. Promítají se do nich stav časné diagnostiky, pokroky v léčbě i organizace péče, tedy celkový management oněch diagnóz.

**Karcinom jícnu** (C15) je spojen s velmi neslavnou letalitou hodnoty 0,86, podíl časných stadií I a II do 20 % se léty nemění, spíše klesá, incidence i mortalita stoupají. **Karcinom žaludku** (C16)

je sice zářivým skokanem třicetiletí, jeho incidence a s ní i mortalita klesly na polovinu, podíl stadií I a II však stoupá jen k 30 %, letalita klesla z hodnot kolem 0,9 pouze na současných 0,75. Přes nadšení z poklesu výskytu i úmrtnosti, pro který jsme v systému mnoho vědomého neudělali, je však otázkou, zdá máme být spokojeni, že pouze 2–3 nemocní z 10 se nyní dočkají vyléčení. Inu letalita je tvrdý parametr a může přinést frustraci i při relativně pozitivním trendu.

**Karcinom tlustého střeva** (C18) má incidence i mortalitu už stabilní, letalita klesla z dřívějších 0,7–0,6 na současných 0,46. Ve dvou třetinách případů jsou zachycována primárně operabilní stadia I–III, lokalizovaná stadia I–II bez postižení uzlin jen ve 40 %. **Karcinom konečníku** (C20), který se poněkud liší možnostmi kombinované léčby, už v incidenci také neroste, v posledních letech možná i mírně klesá, a klesá tudíž i úmrtnost. Podíl operabilních stadií I–III je dvouřetinový, stadia I–II bez uzlinových metastáz nalézáme ve 40 %. Letalita klesla z hodnot kolem 0,65 před 30 lety na současných 0,42. U obou diagnóz jde o příznivý trend, ale nikoli uspokojivý, vezmeme-li v úvahu dosud málo využitý potenciál kolorektálního screeningu. **Primární karcinomy jater** (C22) v incidenci i mortalitě strmě stoupají při hroživé letalitě 0,9. Pouze jeden z deseti takto nemocných je tedy trvale vyléčen. Ve stadiu I–II je zachyceno jen asi 15 % případů, a navíc u 40 % není stadium ani řádně určeno. **Karcinomy mimojaterních žlučových cest** (C23–24) naopak ze zcela neznámých důvodů ve výskytu klesají, ovšem při stále vysoké letalitě 0,83 a s rovněž velmi nízkým záchytem časných stadií I–II mezi 15–20 %. **Karcinom pankreatu** (C25) vykazuje již 30 let trvalý růst incidence a naprosto katastrofální letalitu až 0,98! Primárně operabilní stadia I–II jsou zachycována do 20 % a u pětiny navíc chybí určení stadia. O dalším vývoji trendů letality zhoubných nádorů trávicího traktu rozhodne míra úsilí o časnější záchyt, což se zatím zčásti daří jen u nádorů kolorekta. Nové

způsoby léčby budou mít na letalitu jen omezený dopad.

**Bronchogenní karcinom** (C34) je samostatnou kapitolou v úsilí o již primární prevenci, časnější záchyt, v heterogenitě podtypů i proměnách léčby. Výskyt je dlouhodobě stabilní, podíl časných stadií I–II je ovšem stále neradostný, a sice jen do 20 %. Letalita, asi spíše zásluhou léčby, poněkud klesla z 0,9 na 0,8, což je ovšem hodnota velmi špatná, a říká, že pouze dva deseti případů mohou počítat s vyléčením.

Pro srovnání uveďme ještě nádory diagnostice přístupnější. **Karcinom prsu** (C50) se z dřívější letality přes 0,50 před 30 lety dostává na současnou hodnotu 0,24. Podíl stadií I a II dosahuje až 80 %, a to vše při stále, byť už jen mírněji ros-

toující incidenci. I přes úspěchy v šetrnější a cílené léčbě lze tuto pozitivní proměnu přičíst nepochybně právě screeningu, v němž je už zachyceno 3 500 případů, tedy skoro polovina z každoročních 7 500 nových nádorů prsu v preklinickém, asymptomatickém a nehmatném stadiu. **Maligní melanom** (C43) jako zevně nejviditelnější ze zhoubných nádorů disponuje k velmi časnému zachytu a lepším výsledkům, byť jeho incidence trvale roste. Letalita však klesla z dřívějších 0,4–0,3 na současných 0,15, podíl stadií I–II je skoro 60 % a mohl by být jistě podstatně vyšší. Neznámo proč, až 30 % případů nemá určeno klinické stadium. Tedy také u této přístupné diagnózy jsou značné rezervy.

Ať už si pro hodnocení výsledků onkologické léčby, kvality a efektivity péče vymyslíme jakékoli další parametry a indikátory, jsme a nadále budeme v zajetí letality jako tvrdého indikátoru s ostrým úhlem pohledu na stav onkologické problematiky ve vlasti, příp. v celé EU. Předpokladem je však nejen onkologická data stabilně řádně sbírat, ale i pravidelně vyhodnocovat a interpretovat pro práci na změně k lepšímu. Máme zájem se ze zajetí letality vymaňovat účinněji a jinak než jen prostřednictvím firemního pokroku, třeba větší pozorností a energií věnované časnějšímu zachytu malignit?

*prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.*



**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](http://www.ombudsmanzdravotnipece.cz)**
- na e-mailové adrese **[ombudsman@ombudsmanzdravotnipece.cz](mailto: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.



# Obsah | Contents

## Editorial

### V zajetí letality

Žaloudík J.

243

## PŘEHLEDY | REVIEWS

### Staging karcinomu endometria FIGO 2023 a jeho význam pro klinickou praxi

Staging for endometrial carcinoma FIGO 2023 and its relevance for clinical practice

Sehnal B., Kubecová M., Hruda M., Drozenová J., Halaška J. M., Havlík J., Robová H., Pichlík T., Grafnetter Regináčová K., Rob L.

250

## PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

### Analýza vývoje počtu a skladby vyšetření prováděných pomocí PET, PET/CT a PET/MRI v ČR v letech 2013–2021

Analysis of progression of number and structure of scans performed using PET, PET/CT and PET/MRI in the Czech Republic in 2013–2021

Adam J., Svobodník A., Štěpánová R., Zogala D., Havel M., Büchler T., Svoboda M.

259

### Karcinóm pankreasu – epidemiológia, rizikové faktory, nutričné a zápalové prognostické a prediktívne markery

Pancreatic cancer – epidemiology, risk factors, nutritional and inflammatory prognostic and predictive factors

Homolová J., Ondruš D., Ondrušová M., Bystrický B., Kohútek F., Mriňáková B.

270

### Copy number variation and clinical response to chemotherapy and bevacizumab in the Czech metastatic colorectal cancer patients

Variabilita počtu kopií genů a léčebná odpověď na chemoterapii a bevacizumab u českých pacientů s metastatickým karcinomem kolorekta

Stránská J., Bartáková K., Rožánková Z., Kotková L., Vrbková J., Trojanec R., Flodr P., Jurtíková H., Líznerová B., Drábek J.

277

## KAZUISTIKY | CASE REPORTS

### Advanced gastric cancer with peritoneal oligometastases treated with adaptive radiotherapy and concurrent chemotherapy

Léčba pokročilého karcinomu žaludku s peritoneálními oligometastázami adaptivní radioterapií a souběžnou chemoterapií

Hama Y., Tate E.

286



## SDĚLENÍ | REPORTS

**Doporučené postupy klinické péče o nosiče zárodečných mutací v genech *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM* a *CHEK2* predisponujících ke vzniku dědičného karcinomu prsu, vaječnicků, prostaty a pankreatu (4.2024)** 292

The guidelines for clinical practice for carriers of germline mutations in hereditary breast, ovarian, prostate, and pancreatic cancer predisposition genes *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM*, and *CHEK2* (4.2024)

Kleiblová P., Novotný J., Cibula D., Curtisová V., Dubová O., Foretová L., Germanová A., Janatová M., Havránek O., Hojsáková M., Hudcová M., Koudová M., Krutílková V., Palácová M., Paulich S., Petráková K., Presl J., Puchmajerová A., Soukupová J., Šenkeříková M., Šimková Z., Štěpánková H., Šubrt I., Tachecí I., Tesner P., Urban O., Veselá K., Vilímová Š., Vlčková Z., Vočka M., Weinberger V., Zikán M., Zimovjanová M., Kleibl Z.

## AKTUALITY V ONKOLOGII | ONCOLOGY HIGHLIGHTS

**Aktuální indikace neoadjuvantní a adjuvantní imunoterapie v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic** 300

Bílek O., Zemanová M., Skříčková J.

## AKTUALITA Z KONGRESU | CONGRESS REPORT

**Ohlédnutí za výročním vědeckým zasedáním ASCO 2024** 308

Petruželka L.

## AKTUALITA Z NÚVR | NUVR REPORT

**Aktuality z Národního ústavu pro výzkum rakoviny** 310

## PERSONALIA | PERSONAL NEWS

**Neuvěřitelné výročí prof. Žaloudíka aneb jak stárnout pouze podle kalendáře** 313

V. Fait





# Staging karcinomu endometria FIGO 2023 a jeho význam pro klinickou praxi

## Staging for endometrial carcinoma FIGO 2023 and its relevance for clinical practice

Sehnal B.<sup>1</sup>, Kubecová M.<sup>2</sup>, Hruđa M.<sup>1</sup>, Droženová J.<sup>3</sup>, Halaška J. M.<sup>1</sup>, Havlík J.<sup>2</sup>, Robová H.<sup>1</sup>, Pichlík T.<sup>1</sup>, Grafnetter Regináčová K.<sup>2</sup>, Rob L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Onkogynékológické centrum, Gynékológicko-porodnická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

<sup>2</sup> Komplexní onkologické centrum, Onkologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

<sup>3</sup> Ústav patologie 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

### Souhrn

**Východiska:** Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique – FIGO) představila v červnu 2023 nový stagingový systém karcinomu endometria FIGO 2023. **Cíl:** Nový stagingový systém se výrazně liší od předchozích verzí a představuje významný odklon od tradičních stagingových systémů jiných gynekologických karcinomů, protože do definice jednotlivých stadií mimo tradičně anatomického rozsahu tumoru zahrnul i molekulární profil nádoru a další histopatologické parametry – histologický typ nádoru, grade nádoru a přítomnost podstatné lymfovaskulární invaze. Nový systém definuje zcela odlišně stadia I a II a také rozšiřuje definici stadií III a IV, což umožňuje zohlednit různé typy šíření nádoru mimo dělohu. Zavedení molekulární testace je hlavní změnou v novém stagingovém systému. Při průkazu některých molekulárních markerů se zcela mění stadium I nebo II. Stagingový systém FIGO 2023 zahrnutím těchto neanatomických parametrů zvyšuje přesnost prognózy pacientky v konkrétním stadiu s lepší možností individualizované léčby, vč. využití imunoterapie. Dalším cílem bylo co nejvíce synchronizovat staging s doporučenými postupy tří odborných společností: Evropské společnosti gynekologické onkologie (ESGO), Evropské společnosti pro radioterapii a onkologii (ESTRO) a Evropské společnosti patologie (ESP). Stagingový systém pro karcinosarkom zůstává identický se stagingovým systémem pro karcinom endometria. **Závěr:** Článek předkládá celkový přehled nového stagingového systému karcinomu endometria FIGO 2023 a diskutuje jeho výhody a nevýhody pro klinickou praxi.

### Klíčová slova

staging – stagingový systém FIGO 2023 – karcinom endometria – molekulární klasifikace

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

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

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

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



**MUDr. Borek Sehna, Ph.D.**

Gynékológicko-porodnická klinika  
FN Královské Vinohrady  
Šrobárova 1150/50  
100 34 Praha 10  
e-mail: boreksehna@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 4. 2024

Přijato/Accepted: 7. 6. 2024

doi: 10.48095/ccko2024250

## Summary

**Background:** International Federation of Gynaecology and Obstetrics (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique – FIGO) introduced a new staging system for endometrial carcinoma – FIGO 2023 – in June 2023. **Objective:** The new staging system differs significantly from previous versions. The new system represents a significant departure from the traditional staging systems for other gynaecological cancers, as the definition of individual stages includes not only the traditional anatomical extent of the tumour, but also the molecular profile of the tumour and other histopathological parameters – histological type of tumour, tumour grade and the presence of substantial lymphovascular invasion. The new system defines stages I and II in a completely different way and expands the definition of stages III and IV, allowing for different types of tumour spread outside the uterus. The introduction of molecular testing is the main change in the new staging system. When certain molecular markers are detected, stage I or II is completely changed. By including these non-anatomical parameters, the FIGO 2023 staging system improves the accuracy of a patient's prognosis at a specific stage with better options for individualized treatment, including the use of immunotherapy. Another goal was to synchronise staging as much as possible with the recommendations of three professional societies: the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) and the European Society of Pathology (ESP). The staging system for carcinosarcoma remains identical to the staging system for endometrial cancer. **Conclusion:** This article presents an overview of the new FIGO 2023 endometrial cancer staging system and discusses its advantages and disadvantages for clinical practice.

## Key words

staging – FIGO 2023 staging system – endometrial cancer – molecular classification

## Úvod

Karcinom endometria je nejběžnějším gynekologickým karcinomem v Evropě a celosvětově šestou nejčastější malignitou u žen s kontinuálním vzestupem incidence [1]. ČR patří mezi státy s nejvyšší incidencí, která se v posledních 15 letech pohybuje v rozmezí 34–37 nových případů na 100 000 žen (1 800–2 000 nových případů za rok). Vrcholu incidence 37,1/100 000 bylo v ČR dosaženo v roce 2019, od té doby je zaznamenán mírný pokles [2]. Poslední data z roku 2021 uvádí incidenci 33,9 nových případů na 100 000 žen, což odpovídá poklesu o 200 případů [2]. Celoživotní riziko karcinomu endometria se blíží 3 %, u pacientek s Lynchovým syndromem dokonce 40–60 % [3]. V červnu 2023 Komise pro ženské malignity (Women's Cancer Committee) Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique – FIGO) oficiálně představila nový aktualizovaný stagingový systém pro karcinom endometria, který nahradil poslední verzi z roku 2008 (tab. 1) [4,5]. Nový stagingový systém se výrazně liší od předchozích verzí, protože do definice jednotlivých stadií mimo tradičně anatomického rozsahu tumoru zahrnul i další histopatologické parametry a molekulární profil nádoru. Stagingový systém pro carcinosarkom zůstává identický se stagingovým systémem pro karcinom endometria. Vzhledem k časně symptomatologii jsou téměř dvě třetiny pacientek s kar-

cinomem endometria diagnostikovány v časných stadiích s možností primární chirurgické léčby a relativně malá část pacientek je poté indikována k adjuvantní terapii, někdy pouze na základě výsledků molekulární testace [2,6–8].

## Stagingový systém FIGO 2023

### Stadium I

Stadium IA, které bylo původně vyčleněno pro nádory s invazí do méně než poloviny myometria kteréhokoliv histologického typu, nyní zahrnuje karcinomy endometria pouze neagresivního histologického typu, tj. low-grade (grade 1 a 2) endometroidní karcinomy bez průkazu podstatné lymfangioinvasze (lymphovascular space invasion – LVSI), přičemž není přítomna žádná LVSI nebo je podle definice Světové zdravotnické organizace (World Health Organization – WHO) pouze fokální. Stadium IA se dělí na další tři podstadia: IA1 – neagresivní histologický typ bez invaze do myometria; IA2 – neagresivní histologický typ s invazí do méně než poloviny myometria; IA3 – neagresivní histologický typ s invazí do méně než poloviny myometria se současným postižením jednoho vaječníku a dalšími podmínkami (nepřítomnost podstatné LVSI, nepřítomnost dalších metastáz, bez invaze či ruptury kapsuly vaječníku). Nádory zařazené do stadia IB jsou neagresivní histologické typy bez průkazu podstatné lymfangioinvasze s invazí do poloviny nebo více myometria. Stadium IC je vyhrazeno pouze pro nádory omezené na polyp

nebo na endometrium, tzn. bez prorůstání do myometria agresivních histologických typů, tzn. high-grade (grade 3) endometroidní a non-endometroidní karcinomy (serózní, clear cell, nediferencovaný, carcinosarkom, mesonephric-like, mucinózní gastrointestinální typ).

### Stadium II

Stadium II původně zahrnovalo všechny karcinomy endometria s infiltrací do stromatu děložního hrdla, nyní musí být splněna alespoň jedna ze tří podmínek: invaze do stromatu děložního hrdla bez extrauterinního šíření nebo přítomnost podstatné LVSI u neagresivního histologického typu nebo agresivní histologický typ s invazí do myometria. Díky těmto změnám se počet pacientek s karcinomem endometria ve stadiu II významně zvýší. Stadium IIA nově zahrnuje nádory s neagresivním histotypem bez podstatné LVSI, které infiltrují stroma děložního hrdla. Stadium IIB nyní představují případy s neagresivním histotypem, ale s přítomností podstatné LVSI bez nebo s infiltrací jakékoliv hloubky do myometria a/nebo s infiltrací do stromatu hrdla (neagresivní histotyp bez podstatné LVSI a bez invaze do myometria odpovídá stadiu IA, s invazí do myometria stadiu IB a s invazí do stromatu hrdla stadiu IIA). Stadium IIC je vyhrazeno pro agresivní histologické typy s infiltrací do myometria a/nebo do stromatu hrdla (agresivní histotyp bez invaze do myometria odpovídá stadiu IC).



**Tab 1. Staging karcinomu endometria. Nová stadia vytvořená na základě výsledku molekulární testace jsou zvýrazněna.**

FIGO 2008	Definice stadií FIGO 2008	FIGO 2023	Definice stadií FIGO 2023
I	nádor ohraničený na tělo děložní	I	nádor ohraničený na tělo děložní a vaječník <sup>1</sup>
IA	nádor omezen na endometrium nebo postihuje < 50 % myometria	IA	nádor omezený na endometrium NEBO neagresivní histologický typ (tj. low-grade endometrioidní karcinom s invazí < 50 % myometria s žádnou nebo fokální LVSI NEBO nádor s dobrou prognózou
		IA1	neagresivní histologický typ omezený na endometriální polyp NEBO omezený na endometrium (bez invaze do myometria)
		IA2	neagresivní histologický typ s invazí < 50 % myometria a s žádnou nebo fokální LVSI
		IA3	low-grade endometrioidní karcinom omezený na dělohu a jeden vaječník <sup>1</sup>
		<b>IAm<sub>POLEmut</sub></b>	<b>karcinom s mutací POLE jakékoliv histologického typu bez ohledu na status LVSI omezený na děložní tělo nebo infiltrující stroma děložního hrdla</b>
IB	nádor postihuje ≥ 50 % myometria	IB	neagresivní histologický typ s invazí ≥ 50 % myometria a s žádnou nebo fokální LVSI <sup>2</sup>
		IC	agresivní histologické typy <sup>3</sup> omezené na polyp nebo na endometrium
II	invaze do stromatu hrdla, ale nešíří se mimo dělohu (invaze do endocervikálních žlázek se hodnotí jako stadium I)	II	invaze cervikálního stromatu bez extrauterinního šíření NEBO přítomnost podstatné LVSI NEBO agresivní histologický typ s invazí do myometria
		IIA	invaze do cervikálního stromatu u neagresivních histologických typů
		IIB	významná LVSI <sup>2</sup> u neagresivních histologických typů
		IIC	agresivní histologický typ <sup>3</sup> s invazí do myometria
		<b>IICm<sub>p53abn</sub></b>	<b>karcinom s p53abn agresivního histologického typu bez ohledu na status LVSI omezený na děložní tělo nebo infiltrující stroma děložního hrdla</b>
		<b>IIC2m<sub>p53abn</sub></b>	<b>low-grade endometrioidní karcinom s p53abn bez ohledu na status LVSI omezený na děložní tělo nebo infiltrující stroma děložního hrdla</b>
III	lokální a/nebo regionální šíření nádoru	III	lokální a/nebo regionální šíření nádoru jakéhokoliv histologického typu
IIIA	nádor postihuje (přímým šířením či metastázami) adnexa a/nebo serózu těla děložního	IIIA	nádor postihuje (přímým šířením či metastázami) adnexa a/nebo serózu těla děložního
		IIIA1	šíření do vaječníků nebo vejcovodů (kromě případů, které splňují kritéria stadia IA3) <sup>1</sup>
		IIIA2	postižení děložní subserózy nebo šíření přes děložní serózu
IIIB	postižení pochvy a/nebo parametrií přímým prorůstáním nebo metastázami	IIIB	metastáza nebo přímé šíření do pochvy a/nebo do parametrií nebo na peritoneum pánve
		IIIB1	metastáza nebo přímé šíření do pochvy a/nebo do parametrií
		IIIB2	metastáza nebo přímé šíření na peritoneum pánve

<sup>1</sup> Low-grade endometrioidní karcinom (grade 1 a 2) s postižením endometria a jednoho vaječníku má velmi dobrou prognózu a žádná adjuvantní léčba se nedoporučuje, pokud jsou splněna všechna dále uvedená kritéria: i) není přítomna hluboká myometriální invaze (max. < 50 % stěny dělohy); ii) není přítomna podstatná LVSI; iii) nejsou přítomny další metastázy; iv) nádor omezený na jeden vaječník bez známek invaze a prasknutí pouzdra (ekvivalentní pT1a). <sup>2</sup> LVSI podle definice Světové zdravotnické organizace 2021: významná LVSI odpovídá ≥ 5 postižených cév. <sup>3</sup> Non-endometrioidní (serózní, clear cell, mesonephric-like, mucinózní gastrointestinální typ, nediferencovaný, karcinosarkom) + high-grade (grade 3) endometrioidní karcinom; jedná se o prognosticky, klinicky a molekulárně heterogenní skupinu. <sup>4</sup> Mikrometastázy jsou považovány za metastatické postižení (pN1 [mi]). Prognostický význam izolovaných nádorových buněk (ITC) je nejasný. Přítomnost ITC by měla být zdokumentována a je považována za pN0(i+). Makrometastáza znamená postižení lymfatické uzliny velikosti > 2 mm, mikrometastáza velikosti 0,2–2mm a/nebo počet > 200 postižených buněk a ITC jsou velikosti ≤ 0,2 mm a počtu ≤ 200 postižených buněk [21].

FIGO – Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví, LVSI – lymfangioinvaze



**Tab 1 – pokračování. Staging karcinomu endometria. Nová stadia vytvořená na základě výsledku molekulární testace jsou zvýrazněna.**

FIGO 2008	Definice stadií FIGO 2008	FIGO 2023	Definice stadií FIGO 2023
IIIC	metastáza do pánevních a/nebo paraaortálních lymfatických uzlin	IIIC	metastáza do pánevních a/nebo paraaortálních lymfatických uzlin
IIIC1	metastázy v pánevních lymfatických uzlinách	IIIC1	metastáza do pánevních lymfatických uzlin
		IIIC1i	mikrometastázy <sup>4</sup>
		IIIC1ii	makrometastázy <sup>4</sup>
IIIC2	metastázy do paraaortálních (suprapelvicálních) lymfatických uzlin (do úrovně odstupu renálních cév)	IIIC2	metastázy do paraaortálních (suprapelvicálních) lymfatických uzlin do úrovně renálních cév
		IIIC2i	mikrometastázy <sup>4</sup>
		IIIC2ii	makrometastázy <sup>4</sup>
IV	postižení sliznice močového měchýře a/nebo střeva nebo vzdálené metastázy	IV	postižení sliznice močového měchýře a/nebo střeva nebo vzdálené metastázy
IVA	postižení sliznice močového měchýře a/nebo střeva	IVA	postižení sliznice močového měchýře a/nebo střeva
IVB	vzdálené metastázy (vč. metastáz mizních uzlin inguinálních nebo nitrobřišních uzlin mimo pánevních a paraaortálních)	IVB	peritoneální metastázy nad úrovní pánve
		IVC	vzdálené metastázy vč. metastáz do jakýchkoli lymfatických uzlin nad úrovní renálních cév, do plic, jater, mozku, kostí

<sup>1</sup> Low-grade endometroidní karcinom (grade 1 a 2) s postižením endometria a jednoho vaječníku má velmi dobrou prognózu a žádná adjuvantní léčba se nedoporučuje, pokud jsou splněna všechna dále uvedená kritéria: i) není přítomna hluboká myometriální invaze (max. < 50 % stěny dělohy); ii) není přítomna podstatná LVSI; iii) nejsou přítomny další metastázy; iv) nádor omezený na jeden vaječník bez známek invaze a prasknutí pouzdra (ekvivalentní pT1a). <sup>2</sup> LVSI podle definice Světové zdravotnické organizace 2021: významná LVSI odpovídá ≥ 5 postižených cév. <sup>3</sup> Non-endometroidní (serózní, clear cell, mesonephric-like, mucinózní gastrointestinální typ, nediferencovaný, karcinosarkom) + high-grade (grade 3) endometroidní karcinom; jedná se o prognosticky, klinicky a molekulárně heterogenní skupinu. <sup>4</sup> Mikrometastázy jsou považovány za metastatické postižení (pN1[mi]). Prognostický význam izolovaných nádorových buněk (ITC) je nejasný. Přítomnost ITC by měla být zdokumentována a je považována za pN0(i+). Makrometastáza znamená postižení lymfatické uzliny velikosti > 2 mm, mikrometastáza velikosti 0,2–2mm a/nebo počet > 200 postižených buněk a ITC jsou velikosti ≤ 0,2 mm a počtu ≤ 200 postižených buněk [21].

FIGO – Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví, LVSI – lymfangioinvaze

### Stadium III

Základní definice stadia III zůstala beze změny: lokální a/nebo regionální šíření nádoru jakéhokoli histologického typu. Stadium IIIA nově rozlišuje mezi infiltrací adnex (IIIA1) a děložní serózy (IIIA2). Stadium IIIB1 udává postižení pochvy a/nebo parametrií, což odpovídá předchozímu stadiu IIIB. Postižení pánevní pobřišnice je nyní klasifikováno jako IIIB2 (předchozí stadium IVB). Peritoneální karcinomatóza je relativně vzácná (přibližně u 2 % ze všech pacientek s karcinomy endometria) a tyto pacientky je třeba odlišit od pacientek se vzdálenými metastázami [4,9], protože na rozdíl od karcinomu endometria ve stadiu IV jsou většinou indikovány k primární operační léčbě. Stadium

IIIC s identickou definicí pro staging FIGO 2008 i FIGO 2023 (metastáza do pánevních a/nebo paraaortálních lymfatických uzlin do úrovně odstupu renálních cév) nově rozlišuje mikrometastázy (IIIC1i, IIIC2i) a makrometastázy (IIIC1ii, IIIC2ii) do lymfatických uzlin. Změna vyjadřuje lepší prognózu u pacientek s mikrometastázami do lymfatických uzlin [4,7,10]. Průkaz izolovaných nádorových buněk se nepovažuje za metastázu (pN0(i+)). Postižení lymfatických uzlin nad úroveň odstupu renálních cév se řadí do stadia IV identicky s klasifikací FIGO 2008.

### Stadium IV

Základní definice stadia IV se nemění (postižení sliznice močového mě-

chýře a/nebo střeva nebo vzdálené metastázy), bylo ale přidáno další podstadium pro pacientky s peritoneálními metastázami nad úrovní pánve (stadium IVB), pacientky s peritoneálním postižením v oblasti pánve patří nově do stadia IIIB2 (viz stadium III). Stadium IVC znamená přítomnost vzdálených metastáz (tzn. do lymfatických uzlin nad úrovní odstupu renálních cév nebo do jakýchkoli extraabdominálních lymfatických uzlin, do plic, jater, mozku nebo kostí).

### Staging FIGO 2023 s molekulární klasifikací

Molekulární testace umožňuje klasifikovat karcinom endometria do čtyř prognostických skupin: POLEmut, MMRd,

NSMP a p53abn [3,4,7,11]. Pro správné vyhodnocení výsledků se provádí na doporučení The Cancer Genome Atlas (TCGA) relativně jednoduchá testace pomocí tří imunohistochemických markerů (p53, MSH6 a PMS2) a jednoho molekulárního testu (analýza patogenních mutací *POLE*) [12,13–15]. Stadium I a II se mění při průkazu POLEmut (IAM<sub>POLEmut</sub>) nebo p53abn (IICm<sub>p53abn</sub>), při průkazu MMRd nebo NSMP se FIGO stadium nemění (tab. 1). Stadia III a IV zůstávají zachována při průkazu kteréhokoliv markeru molekulární testace, ale výsledek molekulární klasifikace by měl být vždy do stadia zaznamenán pro účely sběru a vyhodnocování dat (např. IA3m<sub>MMRd</sub>, IIBm<sub>NSMP</sub>, IIIA2m<sub>POLEmut</sub>, IVCm<sub>p53abn</sub> apod.). Pokud bylo molekulární testování provedeno s negativním výsledkem, označení stadia se doplní ze stejného důvodu pouze písmenem „m“ (např. IA3m nebo IVCm). Pokud není molekulární testace k dispozici, stadium by mělo být přiřazeno podle tradičních histopatologických kritérií (histopatologický typ, grade, hloubka myometriální invaze, přítomnost LVSI), která zůstávají důležitými prognostickými parametry k indikaci adjuvantní terapie [4,7].

#### POLEmut (inaktivace DNA polymerázy ε POLE)

Typický je velký počet somatických mutací (tzv. ultramutované endometriální karcinomy). Přestože se většinou jedná o morfoloicky vysoce maligní nádory (grade 3), mají vynikající prognózu s dlouhodobým přežitím dosahujícím bez adjuvantní terapie 98–100 % [3,13]. Naopak radioterapie a chemoterapie nemá na tyto nádory prakticky žádný léčebný efekt, ale dobře reagují na imunoterapii [3]. Zastoupení této skupiny v karcinomech endometria se pohybuje v rozmezí 6–12 % [3,12,13,15]. Nádory podle anatomického rozsahu nemoci ve stadiu I a II (omezený na dělohu, tzn. infiltrace do myometria a/nebo do stromatu děložního hrdla) se nově při průkazu mutace *POLE* bez ohledu na přítomnost LVSI nebo histologický typ klasifikují jako stadium IAM<sub>POLEmut</sub> (tab. 1).

#### MMRd (mismatch repair deficientní)

Zahrnuje karcinomy s mikrosatelitní nestabilitou s vysokým počtem mu-

tací (tzv. hypermutované endometriální karcinomy). Jejich prognóza se udává jako intermediální, i když jsou často vysoce maligní [3,13]. Další zpřesnění prognózy se odvíjí od stanovení stadia nemoci, grade nádoru, závažnosti LVSI, exprese estrogenových a progesteronových receptorů, neboť v této skupině mohou být i nádory s histologicky nepříznivou prognózou. Část těchto nádorů, které jsou velmi citlivé na imunoterapii, je diagnostikována u pacientek s Lynchovým syndromem. Zastoupení těchto karcinomů se odhaduje na 30–35 % [3,12,13,15]. Průkaz MMRd stadium nemění.

#### NSMP (nespecifický molekulární profil)

Tyto endometriální karcinomy s nespecifickým molekulárním profilem (non-specific molecular profile) vykazují nízký počet somatických početních alterací s nízkým počtem mutací chromozomů (copy number low, somatic copy-number alteration low, SCNA-low). Prognóza je intermediální až dobrá a odvíjí se od stadia onemocnění a dalších histopatologických charakteristik. Tato skupina je největší (30–60 %), geneticky velmi heterogenní a výhledově bude nejspíše dále rozčleněna [3,12–15]. Průkaz NSMP také nemění FIGO stadium.

#### p53abn (abnormalita genu *TP53*)

Je přítomno vysoké množství početních změn chromozomů (copy number high, somatic copy-number alteration high/serous like, SCNA-high). Skupina zahrnuje serózní karcinomy, karcinosarkomy, asi 50 % světlobuněčných karcinomů a některé vysoce maligní endometrioidní karcinomy. Prognóza je velmi nepříznivá [15]. Tyto nádory tvoří 12–25 % všech karcinomů endometria [3,12,13,15]. Všechny karcinomy endometria původně ve stadiu I nebo II s průkazem p53abn se v nové klasifikaci označují jako stadium IICm<sub>p53abn</sub>.

Nádory ze skupiny p53abn posouvají pacientku do vysokého rizika, zatímco nádory s POLEmut do nízkého rizika. Přibližně 5 % všech endometriálních karcinomů ale vykazují více než jednu molekulární charakteristiku (např. POLEmut a p53abn nebo MMRd a p53abn). Imuno-

histochemická pozitivita abnormálního p53 není 100% průkazem mutace *TP53*. Je tedy nutné provést kompletní molekulární testování k vyloučení případů, u kterých je aberantní exprese p53 sekundárním projevem ultramutovaného stavu při mutaci *POLE* či v rámci mikrosatelitní nestability u MMRd. Prognóza těchto nádorů se pak odvíjí od mutace *POLE* nebo MMRd (mikrosatelitní nestability) a podle toho je i přiděleno příslušné stadium [11]. Pro nádory se společnou molekulární charakteristikou POLEmut a MMRd jsou údaje omezené a v těchto případech by měl být zvážen screening na Lynchův syndrom [14].

#### Význam stagingového systému FIGO 2023 pro klinickou praxi

Poslední změna stagingového systému karcinomu endometria byla orgány FIGO přijata v roce 2008, o dva roky později byly obdobné změny implementovány i do systému TNM [16,17]. Tradiční pojetí stagingového systému bylo založeno na popisu anatomického rozsahu onemocnění v době diagnózy na základě klinického, radiologického a popř. histopatologického vyšetření. Určení stadia je klíčovým a často nejsilnějším prognostickým faktorem pro konkrétního pacienta. Nový stagingový systém FIGO 2023 je prezentován jako pokus definovat jednotlivá stadia s přesnější prognózou zařazením dalších významných prognostických faktorů, které prosté anatomické šíření neumí definovat. Nový stagingový systém tak lépe definuje prognostické skupiny a usnadňuje management vhodné adjuvantní radiční a systémové terapie [4,5,7]. Tento koncept se zahrnutím histologickopatologických a molekulárních veličin se již uplatnil u stagingových systémů karcinomů prsu, hlavy a krku a prostaty [18]. Ukázkovým příkladem tohoto konceptu jsou společné doporučené postupy pro diagnostiku, léčbu a sledování pacientek s karcinomem endometria, které v roce 2021 vydaly tři evropské odborné společnosti; Evropská společnost pro gynekologickou onkologii (European Society of Gynaecological Oncology – ESGO), Evropská společnost pro radioterapii a onkologii (European Society for Radiotherapy and Oncology – ESTRO) a Evropská

patologická společnost (European Society of Pathology – ESP) [7,18]. Stagingový systém pro karcinom endometria FIGO 2023 vypracoval multidisciplinární mezinárodní tým za předsednictví profesorů Nicole Concin (ESGO), Carien L. Creutzberg (ESTRO) a Xavier Matias-Guiu (ESP) [4]. Autoři stagingového systému FIGO 2023 uvádějí, že jako předloha pro definici jednotlivých stadií byly použity právě guidelines ESGO/ESTRO/ESP z roku 2021, které rozdělují pacientky s karcinomem endometria do několika rizikových skupin (nízké, střední, středně vysoké a vysoké riziko). Tyto definice se liší, pokud je znám výsledek molekulární testace nádoru (tab. 2) [7].

Neoddiskutovatelným faktem zůstává, že výsledek molekulárního testování karcinomů endometria výrazně upřesní prognózu konkrétní pacientky v konkrétním stadiu [4,12,14,15]. Jedná se o nejzásadnější posun v diagnostice a léčbě karcinomů endometria za posledních 10 let [4]. Molekulární klasifikace má zvláště význam u agresivních histologických typů. High grade endometroidní karcinom nejvíce profituje z molekulární klasifikace pro stanovení prognózy a managementu léčby, protože se jedná o klinicky, molekulárně a prognosticky velmi heterogenní onemocnění [19]. Bez molekulární klasifikace nelze high grade endometroidní karcinom endometria stratifikovat do správné rizikové skupiny. Pacientky s karcinomem spadající do skupiny POLEmut mají nezanedbatelný prospěch z redukce pooperační adjuvantní radioterapie ve smyslu eliminace nežádoucích účinků při zachování stejné prognózy [4,7,13,15]. Naproti tomu průkaz p53abn má výrazně horší prognózu a extenzivní adjuvantní terapie může být přínosem. Průkaz MMRd zase představuje u pokročilých nádorů prediktor imunoterapie inhibitory imunitního kontrolního bodu (immune checkpoint inhibitor – ICI). Dvě randomizované studie fáze III (ENGOT-en6/GOG-3031/RUBY a NRG-GY018/Keynote-868) prokázaly statisticky významné a bezprecedentní prodloužení období do recidivy (progression-free interval – PFS), pokud se u pacientek s MMRd v kombinaci se standardní chemoterapií (karboplatina/paklitaxel) podával také ICI.

V případě konkomitantní léčby ICI dostarlimabem byl poměr rizik (hazard ratio – HR) snížen na hodnotu 0,28 (95% CI 0,16–0,5) a v případě léčby pembrolizumabem dosáhl HR hodnoty 0,30 (95% CI 0,19–0,48) [4]. Testování MMR je důležité také s ohledem na roli ve screeningu Lynchova syndromu [11]. Využití molekulárního testování pravděpodobně najde uplatnění i pro stanovení rizika nemoci v případě fertilitu zachovávajících postupů u mladých žen s karcinomem endometria splňujících předepsaná kritéria [20].

Nicméně molekulární testování nemá stejný klinický význam pro všechny rizikové skupiny. U karcinomů endometria s nízkým rizikem nemusí být molekulární klasifikace vyžadována [7,14]. Podle společného doporučení českých odborných společností se molekulární vyšetření v ČR provádí vždy na žádost klinika z komplexního onkologického centra či onkogynekologického centra a doporučuje se testovat až po vyšetření definitivního resekátu, nikoliv hned v rámci odběru biopsie (materiál z diagnostického odběru však může být použit) [11].

U pacientek s postižením endometria i ovaria byl v minulosti kladen velký důraz na rozlišení mezi metastázami a dvěma synchronními primárními karcinomy endometria a ovaria. Podle recentních studií je původ nízké rizikové endometriálního a ovariálního karcinomu v naprosté většině případů ze stejné klonální buněčné linie, což naznačuje, že se primární tumor z endometria sekundárně šíří na ovarium [4]. Podle WHO klasifikace z roku 2020 [21] a také podle ESGO/ESTRO/ESP guidelines [7] se doporučuje konzervativní postup bez adjuvantní terapie pro pacientky se synchronním vysoce rizikovým karcinomem endometria a ovaria, neboť prognóza je v těchto případech velmi dobrá [4,19,22]. Tyto pacientky se zařazují do nového stadia IA3 při splnění následujících kritérií: 1) není přítomna hluboká myometriální invaze < 50 %; 2) není přítomna podstatná LVSI; 3) nejsou přítomny jiné metastázy; 4) nádor je omezený pouze na jeden vaječník a není přítomna invaze/porušení pouzdra (ekvivalent pT1a). Případy, které nesplňují tato kritéria, by měly být klasifikovány jako stadium IIIA1 (metastáza

karcinomu endometria do vaječníků). Oproti tomu nádorové postižení vejcovodu se automaticky řadí do stadia IIIA1. Přítomnost intraluminálních volných fragmentů tumoru v tubě je kontroverzní a není rozhodující pro stanovení stadia. Totéž platí pro pozitivní cytologii z laváže [4]. Tyto změny byly přijaty odbornou veřejností pozitivně [18].

## Diskuze

Hlavním problémem systému FIGO 2023 je fakt, že je příliš odlišný a komplikovanější než předchozí verze, což významně znesnadňuje jeho širší přijetí v regionech s různou úrovní zdravotní péče. Začlenění výsledků molekulární testace nádorů do stagingu FIGO 2023 v podstatě vylučuje staging v oblastech s nedostatkem zdrojů. To zásadně zkomplikuje shromažďování zdravotnických dat pro klinické, epidemiologické a výzkumné účely vč. klinických studií. Stále je předmětem diskuze, zda by stadium nemoci mělo být pomocnou součástí při výpočtu stratifikace rizika pacienta nebo by dané stadium díky začlenění dalších prognostických parametrů mimo anatomický rozsah nádoru mělo vyjadřovat co nejpřesnější riziko konkrétního pacienta, tj. zda by stagingový systém měl být samotným určujícím modelem vyjadřujícím co nejpřesnější riziko. Nicméně fáze zpřesňování prognózy konkrétního stadia díky začlenění různých histopatologických a molekulárních proměnných výrazně komplikuje určení tohoto stadia. Proto zachování původní definice jednotlivých stadií na základě anatomického šíření se zdá být celosvětově lepším řešením. Náhlý přechod na stagingový systém FIGO 2023 v plném rozsahu, jak navrhuje FIGO, může paradoxně bránit pokroku směrem ke zpřesnění prognózy u jednotlivých stadií [18].

Zavedení molekulární testace je hlavní a nejkontroverznější změnou v novém stagingovém systému. Molekulární definice karcinomu endometria a její klinický význam se velmi rychle vyvíjí. Tyto změny způsobí, že současný stagingový systém FIGO 2023 se stane relativně rychle neaktuálním (zastaralým) [4]. Navíc existují některé další a dostupnější imunohistochemické markery (hlavně exprese estrogenových a progesterono-

Tab 2. Definice rizikových skupin podle doporučení ESGO-ESTRO-ESP [7].

Riziko	Molekulární testování provedeno	FIGO 2023	Známý výsledek molekulárního testování	FIGO 2023
nízké (low)	stadium IA (FIGO 2008) low-grade <sup>1</sup> endometrioidní ca + negativní nebo fokální LVSI <sup>2</sup>	IA1, IA2	stadia I–II: endometrioidní ca, průkaz POLEmut  stadium IA (FIGO 2008): low grade <sup>1</sup> endometrioidní ca + negativní nebo fokální LVSI <sup>3</sup> , průkaz MMRd/NSMP	IAm <sub>POLEmut</sub>  IA1m <sub>MMRd</sub> IA1m <sub>NSMP</sub> IA2m <sub>MMRd</sub> IA2m <sub>NSMP</sub>
střední (intermediate)	stadium IB (FIGO 2008) low-grade <sup>1</sup> endometrioidní ca + negativní nebo fokální LVSI <sup>3</sup>	IB	stadium IB (FIGO 2008): low-grade <sup>1</sup> endometrioidní ca + negativní nebo fokální LVSI <sup>3</sup> , průkaz MMRd/NSMP	IBm <sub>MMRd</sub> IBm <sub>NSMP</sub> ICm <sub>MMRd</sub> ICm <sub>NSMP</sub>
	stadium IA (FIGO 2008) high-grade <sup>2</sup> endometrioidní ca + negativní nebo fokální LVSI <sup>3</sup>	IIC	stadium IA (FIGO 2008): high-grade <sup>2</sup> endometrioidní ca + negativní nebo fokální LVSI <sup>3</sup> , průkaz MMRd/NSMP	ICm <sub>MMRd</sub> ICm <sub>NSMP</sub> IICm <sub>MMRd</sub> IICm <sub>NSMP</sub>
	stadium IA (FIGO 2008) non-endometrioidní <sup>4</sup> ca bez invaze do myometria	IC	stadium IA (FIGO 2008): průkaz p53abn a/nebo non-endometrioidní <sup>4</sup> ca bez invaze do myometria	IICm <sub>p53abn</sub> IIC2m <sub>p53abn</sub> ICm
středně vysoké (high-intermediate)	stadium I (FIGO 2008) endometrioidní ca + podstatná LVSI <sup>3</sup> (jakýkoliv grade a jakákoliv hloubka invaze do myometria)	IIB	stadium I (FIGO 2008): endometrioidní ca + podstatná LVSI <sup>3</sup> (jakýkoliv grade a jakákoliv hloubka invaze do myometria), průkaz MMRd/NSMP	IIBm <sub>MMRd</sub> IIBm <sub>NSMP</sub>
	stadium IB (FIGO 2008) high-grade (grade 3) endometrioidní ca + jakákoliv LVSI <sup>3</sup>	IIB, IIC	stadium IB (FIGO 2008): high-grade <sup>2</sup> endometrioidní ca + jakákoliv LVSI <sup>3</sup> , průkaz MMRd/NSMP	IICm <sub>MMRd</sub> IICm <sub>NSMP</sub>
	stadium II (FIGO 2008)	IIA, IIB, IIC	stadium II (FIGO 2008): endometrioidní ca, průkaz MMRd/NSMP	IIAm <sub>MMRd</sub> IIAm <sub>NSMP</sub>
vysoké (high)	stadium IIIA–IVA (FIGO 2008) bez rezidua	IIIA–IVA	stadium III–IVA (FIGO 2008): endometrioidní ca bez rezidua, průkaz MMRd/NSMP	identické stadium označené m <sub>MMRd</sub> nebo m <sub>NSMP</sub>
	stadium IA–IVA (FIGO 2008) non-endometrioidní (serózní, clear cell, nediferencovaný, karcinosarkom, smíšený) invaze do myometria, bez rezidua	IIC–IVA	stadium I–IVA (FIGO 2008): invaze do myometria, průkaz p53abn stadium I–IVA (FIGO 2008): serózní, nediferencovaný, karcinosarkom, invaze do myometria, průkaz MMRd/NSMP	IICm <sub>p53abn</sub> IIC2m <sub>p53abn</sub> IIImp <sub>53abn</sub> – IVAm <sub>p53abn</sub> Im <sub>MMRd</sub> – IVAm <sub>MMRd</sub> Im <sub>NSMP</sub> – IVAm <sub>NSMP</sub>
	stadium III–IVA (FIGO 2008) s reziduem	IIIA–IVA	stadium III–IVA (FIGO 2008): jakýkoliv molekulární typ s reziduem	identické stadium označené m <sub>MMRd</sub> nebo m <sub>NSMP</sub> nebo m <sub>POLEmut</sub>
pokročilé (advanced)	stadium IVB (FIGO 2008) s reziduem	IVB, IVC	stadium IVB (FIGO 2008): jakýkoliv molekulární typ s reziduem	
	stadium IVA (FIGO 2008) s reziduem			

<sup>1</sup> grade 1 a 2; <sup>2</sup> grade 3; <sup>3</sup> lymfangioinvaze (LVSI) podle definice Světové zdravotnické organizace z roku 2021: významná LVSI odpovídá ≥ 5 postižených cév; <sup>4</sup> serózní, clear cell, nediferencovaný, karcinosarkom, smíšený, mesonephric-like, mucinózní gastrointestinální typ

ca – karcinom, ESGO – Evropská společnost gynekologické onkologie, ESP – Evropská společnost patologie, ESTRO – Evropská společnost pro radioterapii a onkologii, FIGO – Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví, MMRd – mismatch repair deficientní, NSMP – nespecifický molekulární profil



vých receptorů), které výrazně zpřesňují prognózu [23,24] a nebyly do stagingu ani do ESGO/ESTRO/ESP guidelines zahrnuty. To potvrdila např. prospektivní studie z brněnského onkogynekologického centra na 132 pacientkách [23]. Výsledek imunohistochemických markerů významně zlepšil senzitivitu pro stanovení skupiny s vysokým rizikem (48,4 vs. 75,8 %;  $p < 0,001$ ) se statisticky nevýznamným poklesem specifity na 80 % ( $p = 0,238$ ). Pozitivní prediktivní hodnota byla pro obě metody podobná, zatímco negativní prediktivní hodnota, tj. pravděpodobnost extrémně nízkého rizika v negativních testovacích případech, se statisticky signifikantně zlepšila (66,0 vs. 78,9 %;  $p < 0,001$ ) [23].

Na druhou stranu, obavy, že molekulární testování oddálí zahájení léčebného procesu, vyvrátila observační studie na 85 pacientkách s nově diagnostikovaným karcinomem endometria z onkogynekologického centra FN Brno [25]. U všech pacientek byl imunohistochemicky stanoven status proteinů p53 a mismatch repair (MMRd), u tumorů nesplňujících klinická kritéria pro nízké riziko bylo provedeno také molekulárně genetické testování genu POLE. Všem pacientkám s MMRd tumory a/nebo pozitivní rodinnou anamnézou byla doporučena genetická konzultace. Medián doby od operace po projednání na multioborovém onkogynekologickém týmu byl 21 (8–36) dní a celkem 76 (90 %) pacientek absolvovalo doporučenou komplexní léčbu. Závěrem autoři konstatují, že molekulární testování je u všech pacientek s karcinomem endometria v běžné praxi proveditelné a neprodlužuje dobu nutnou pro rozhodnutí o adjuvantní terapii [25].

Nový stagingový systém karcinomu endometria FIGO 2023 má nesporně jisté přednosti. Pracuje s faktem, že karcinom endometria není jedolitě onemocnění a že začleněním nových parametrů se výrazně zpřesňuje prognóza a rozhodovací algoritmus pro vhodnou terapii. Toto potvrdila mezinárodní retrospektivní studie ze tří akreditovaných onkogynekologických center v Rakousku a Itálii [26]. Při retrospektivní analýze 519 pacientek s karcinomem endometria podle stagingových systémů

FIGO 2008 a 2023 vykazovala kohorta ve stadiu I podle FIGO 2023 vyšší 5leté PFS ve srovnání s FIGO 2008 (93,0 vs. 87,4 %). U onemocnění stadia II byla 5letá míra PFS podobná v obou skupinách (70,2 vs. 71,2 %). Dvě nová molekulárně definovaná podstadia – IAmPOLEmut a IICmp53abn – podle 2023 FIGO vykazovala zcela odlišné onkologické výsledky. Všechny aplikované statistické testy potvrdily přesnější predikci PFS a celkového přežití (overall survival – OS) pomocí stagingového systému FIGO 2023 ve srovnání s FIGO 2008 [26]. Nový systém FIGO také rozšiřuje definici stadií II, III a IV, která umožňují zohlednit různé typy šíření nádoru mimo dělohu, což pomůže shromáždit údaje o jejich prognostickém a terapeutickém významu. Také rozlišení postižení uzlin na mikro- a makrometastázy v souladu s přístupem přijatým Americkým společným výborem pro malignity (American Joint Committee on Cancer – AJCC) výrazně zpřesní prognózu. Různé techniky detekce sentinelových uzlin s jejich podrobným histologickým vyšetřením pomocí ultrastagingu jsou dnes standardem i v ČR [27–29].

### Závěr

Nový stagingový systém karcinomu endometria FIGO 2023 se výrazně liší od předchozích verzí, protože do definice jednotlivých stadií mimo tradičně anatomického rozsahu tumoru zahrnul i další histopatologické parametry a molekulární profil nádoru. Účelem stagingového systému je poskytnout klasifikaci šíření tumoru, aby jednotlivým stadiím odpovídaly určité modality terapie s konkrétní prognózou onemocnění, což nový stagingový systém karcinomu endometria jistě splňuje. Na druhou stranu ale nový staging není intuitivní a jeho složitost může být problémem při jeho zavedení do praxe a používání v celosvětovém kontextu. V ČR pečují o pacientky s gynekologickými malignitami onkogynekologická centra, která by měla disponovat možnostmi podrobného histopatologického vyšetření sentinelových uzlin technikou ultrastagingu a vyšetření molekulární testace, což je podmínkou pro přiřazení správného stadia. Každý další stagingový systém FIGO by

měl být nejprve posouzen na globální a multiinstitucionální úrovni s možností diskuze všech zúčastněných stran, aby bylo pro klinické lékaře a pathology snazší ho poté přijmout. Lze doufat, že další revize povede kromě zpřesnění prognózy jednotlivých stadií i k jeho zjednodušení pro klinickou praxi.

### Dedikace

Práce byla podpořena programem Cooperatio, č. 207035, 3. LF UK a FN KV Praha.

### Literatura

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(3): 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Český národní webový portál epidemiologie nádorů. Systém pro vizualizaci onkologických dat. Institut biostatistiky a analýz Lékařské a Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity (IBA MU). Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
3. Presl J, Vaněček T, Michal M et al. Molekulární klasifikace endometriálních karcinomů převedená do praxe. *Ceska Gynekol* 2021; 86(4): 258–262.
4. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C et al. Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet* 2023; 162(2): 383–394. doi: 10.1002/ijgo.14923.
5. Hruša M, Sehnal B, Halaška MJ et al. Nový staging karcinomu endometria – FIGO 2023. *Ceska Gynekol* 2024; 89(2): 120–127. doi: 10.48095/cccg2024120.
6. Vinklerová P, Felsing M, Frydová S et al. Je nálezy hyperplazie či polypu děložní dutiny automatickou indikací k biopsii? *Ceska Gynekol* 2020; 85(2): 84–93.
7. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31(1): 12–39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230.
8. Koblížková M, Bretová P, Felsing M et al. Faktory zvyšující riziko malignity při nálezu endometriálního polypu v ultrazvukovém obraze. *Ceska Gynekol* 2024; 89(1): 44–51.
9. Burg L, Timmermans M, van der Aa M et al. Incidence and predictors of peritoneal metastases of gynecological origin: a population-based study in the Netherlands. *J Gynecol Oncol* 2020; 31(5): e58. doi: 10.3802/jgo.2020.31.e58.
10. Mueller JJ, Pedra Nobre S, Braxton K et al. Incidence of pelvic lymph node metastasis using modern FIGO staging and sentinel lymph node mapping with ultrastaging in surgically staged patients with endometrioid and serous endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2020; 157(3): 619–623. doi: 10.1016/j.jgyno.2020.03.025.
11. Dundr P, Cibula D, Doležel M et al. Molekulární testování u karcinomu endometria – společné doporučení ČOS, onkogynekologické sekce ČGPS, SROBF a SČP ČLS JEP. *Ceska Gynekol* 2021; 86(4): 264–272. doi: 10.48095/cccg2021264.
12. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD et al. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497(7447): 67–73. doi: 10.1038/nature12113.
13. Stelloo E, Nout RA, Osse EM et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer-combined analysis of the PORTEC cohorts. *Clin Cancer Res*

- 2016; 22(16): 4215–4224. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2878.
14. Piulats JM, Guerra E, Gil-Martín M et al. Molecular approaches for classifying endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2017; 145(1): 200–207. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.12.015.
15. León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2020; 38(29): 3388–3397. doi: 10.1200/JCO.20.00549.
16. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105(2): 109. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.02.010.
17. Sehnal B, Driák D, Kmoníčková E et al. Současná klasifikace zhoubných nádorů v onkogynekologii – část II. *Ceska Gynekol* 2011; 76(5): 360–366.
18. McCluggage WG, Bosse T, Gilks CB et al. FIGO 2023 endometrial cancer staging: too much, too soon? *Int J Gynecol Cancer* 2023; 34: 138–143. doi: 10.1136/ijgc-2023-004981.
19. Bosse T, Nout RA, McAlpine JN et al. Molecular classification of grade 3 endometrioid endometrial cancers identifies distinct prognostic subgroups. *Am J Surg Pathol* 2018; 42(5): 561–568. doi: 10.1097/PAS.0000000000001020.
20. Hejl Z, Hanáček J, Pilka R. Fertilitu zachovávající postupy u mladých žen s karcinomem endometria. *Ceska Gynekol* 2022; 87(3): 202–205.
21. Cree IA, White VA, Indave BI et al. Revising the WHO classification: female genital tract tumours. *Histopathology*. 2020;76(1):151–156. doi: 10.1111/his.13977.
22. Tortorella L, Restaino S, Zannoni GF et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) as predictor of distant relapse and poor prognosis in low-risk early-stage endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2021; 32(2): e11. doi: 10.3802/jgo.2021.32.e11.
23. Weinberger V, Bednarikova M, Hausnerova J et al. A novel approach to preoperative risk stratification in endometrial C cancer: the added value of immunohistochemical markers. *Front Oncol* 2019; 9: 265. doi: 10.3389/fonc.2019.00265.
24. Visser NCM, van der Wurff AAM, Int'Hout J et al. Improving preoperative diagnosis in endometrial cancer using systematic morphological assessment and a small immunohistochemical panel. *Hum Pathol* 2021; 117: 68–78. doi: 10.1016/j.humpath.2021.08.006.
25. Bednaříková M, Hausnerová J, Minář L et al. Molekulární testování karcinomu endometria – analýza prvních zkušeností z klinické praxe. *Klin Onkol* 2023; 36(3): 215–223. doi: 10.48095/ccko2023215.
26. Schwameis R, Fanfani F, Ebner C et al. Verification of the prognostic precision of the new 2023 FIGO staging system in endometrial cancer patients – an international pooled analysis of three ESGO accredited centres. *Eur J Cancer* 2023; 193: 113317. doi: 10.1016/j.ejca.2023.113317.
27. Vinklerová P, Minář L, Weinberger V et al. Změna trendu operační léčby a stágingu lymfatických uzlin u karcinomu endometria – výsledky Onkogynekologického centra Gynekologicko-porodnické kliniky FN Brno a LF MU v letech 2012–2021. *Ceska Gynekol* 2022; 87(5): 308–316.
28. Michal M, Valha P, Velemínský M. Detekce sentinelové lymfatické uzliny u karcinomu endometria – porovnání účinnosti robotického a laparoskopického detekčního systému. *Ceska Gynekol* 2023; 88(3): 157–161. doi: 10.48095/cccg2023157.
29. Brych O, Droženová J, Pichlík T et al. Předoperační a pooperační stáging u karcinomu endometria - prospektivní studie. *Ceska Gynekol*. 2024; 89(1): 5–10.

# Analýza vývoje počtu a skladby vyšetření prováděných pomocí PET, PET/CT a PET/MRI v ČR v letech 2013–2021

Analysis of progression of number and structure of scans performed using PET, PET/CT and PET/MRI in the Czech Republic in 2013–2021

Adam J.<sup>1,2</sup>, Svobodník A.<sup>3</sup>, Štěpánová R.<sup>3</sup>, Zogala D.<sup>4</sup>, Havel M.<sup>5</sup>, Büchler T.<sup>6</sup>, Svoboda M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>2</sup> ÚJV Řež, a. s.

<sup>3</sup> Farmakologický ústav, LF MU Brno

<sup>4</sup> Ústav nukleární medicíny 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>5</sup> Klinika nukleární medicíny LF OU a FN Ostrava

<sup>6</sup> Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

## Souhrn

**Východiska:** Pozitronová emisní tomografie (PET) je moderní diagnostickou metodou z oboru nukleární medicíny, která je používána k diagnostice různých patologických stavů organismu, především pak v onkologii. První analýza využití a potenciálního využití PET v ČR byla publikována v roce 2013. V následujících letech došlo ke skokovému nárůstu počtu PET/CT a PET/MRI kamer v ČR, mezi lety 2013–2021 na dvojnásobek. Ruku v ruce s narůstajícím počtem vyšetření se rozšiřovala také škála v ČR dostupných registrovaných radiofarmak. **Materiál a metody:** Studie analyzuje počet a skladbu výkonů PET, PET/CT a PET/MRI v letech 2013–2021 s použitím pseudonymizovaných dat získaných z Všeobecné zdravotní pojišťovny ČR, extrapolovaných na celou populaci ČR. Data byla vyhodnocena podle řady zvolených kvalitativních a kvantitativních ukazatelů (počet vyšetření, rozložení diagnóz, využití různých radiofarmak, dostupnost vyšetření). **Výsledky:** Ve sledovaném období došlo k praktickému zdvojnásobení počtu prováděných výkonů, a to jak díky zvýšení počtu instalovaných kamer, tak rozšíření škály radiofarmak, která jsou k dispozici. Procentuální zastoupení onkologických a neonkologických výkonů v čase zůstává víceméně zachováno. Přetrvávají nicméně regionální rozdíly v počtu provedených vyšetření a s tím související dostupnosti péče. **Závěr:** Metoda PET je v ČR stále dynamicky se rozvíjející metodou molekulárního zobrazování. Analýza počtu a složení výkonů s využitím metody PET poskytuje cenný pohled na rozvoj této metody v ČR jak v rovině časové, tak v rovině diagnóz, využití radiofarmak či geografického rozdělení výkonů. Zjištěné skutečnosti jsou motivací k dalším analýzám.

## Klíčová slova

pozitronová emisní tomografie – nukleární medicína – radiofarmaka

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.



Ing. et Ing. Jan Adam, Ph.D.  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7  
656 53 Brno  
e-mail: jan.adam@ujv.cz

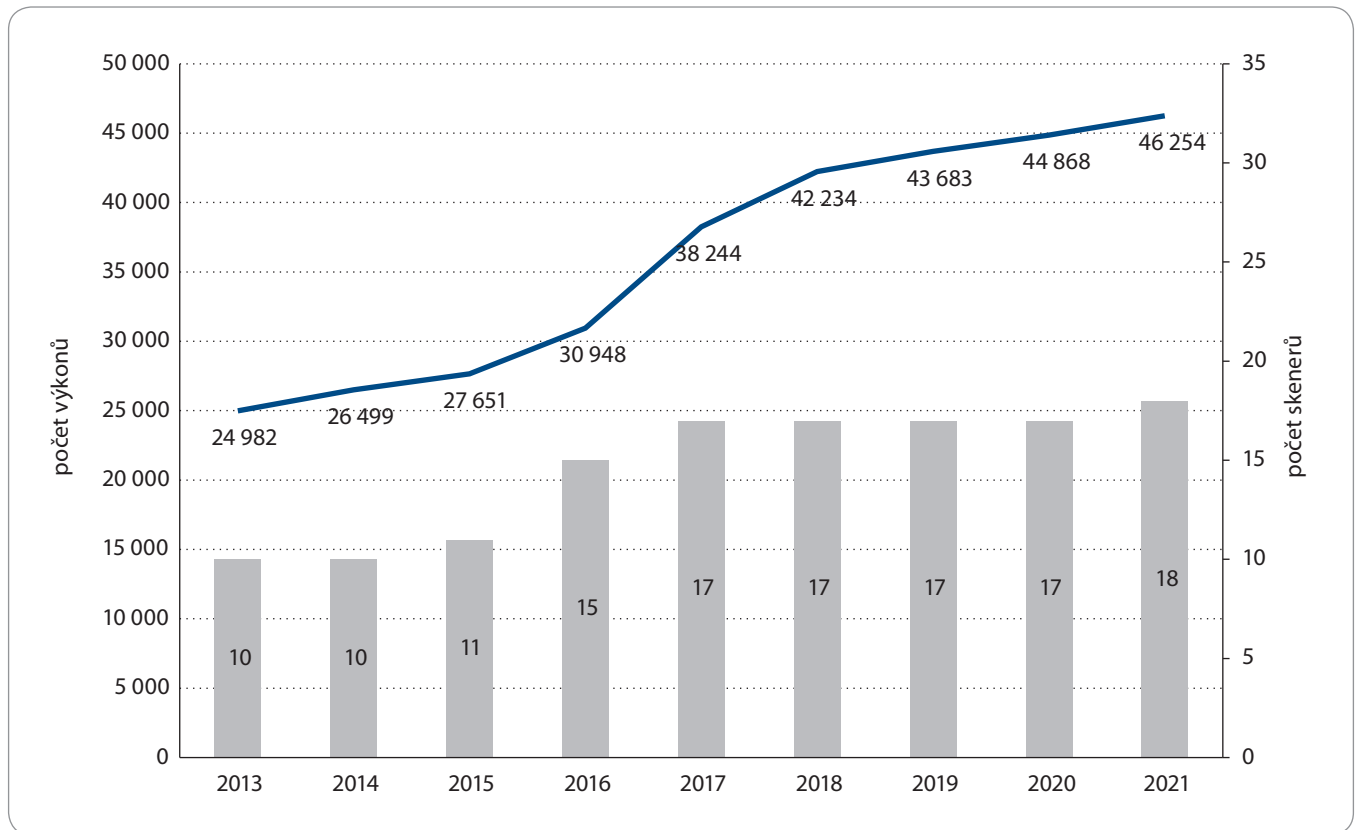
Obdrženo/Submitted: 13. 3. 2024

Přijato/Accepted: 18. 4. 2024

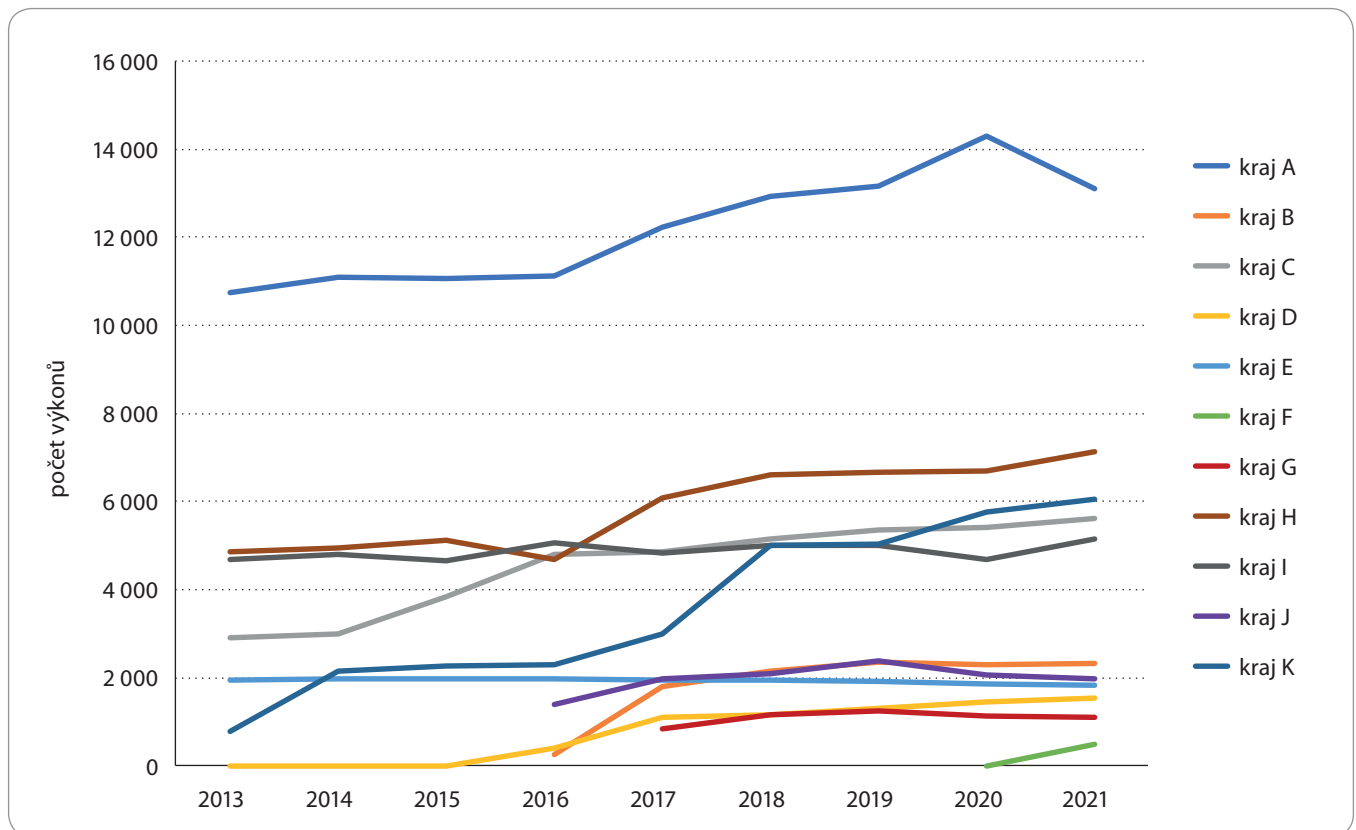
doi: 10.48095/ccko2024259







Graf 1. Časový vývoj počtu skenerů a počtu vyšetření v letech 2013–2021.



Graf 2. Časový vývoj počtu PET, PET/CT, PET/MRI výkonů v letech 2013–2021 v jednotlivých krajích.

**Tab. 1. Časový vývoj počtu PET, PET/CT, PET/MRI výkonů v letech 2013–2021 v jednotlivých krajích (v přepočtu na jednu kameru).**

Kraj	Počet PET, PET/CT, PET/MRI výkonů na jednu kameru								
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Kraj A	2 688	2 769	2 764	2 776	3 057	3 230	3 288	3 571	3 274
Kraj B				270	1 812	2 157	2 350	2 299	2 338
Kraj C	2 897	2 993	1 919	2 401	2 435	2 571	2 669	2 710	2 804
Kraj D				388	1 103	1 157	1 302	1 457	1 529
Kraj E	1 952	1 971	1 980	1 981	1 949	1 937	1 923	1 863	1 829
Kraj F									500
Kraj G					843	1 162	1 240	1 123	1 109
Kraj H	2 428	2 466	2 554	1 557	2 025	2 201	2 224	2 231	2 372
Kraj I	4 694	4 808	4 664	5 061	4 830	4 995	5 017	4 684	5 158
Kraj J				1 398	1 976	2 103	2 377	2 076	1 981
Kraj K	788	2 136	2 263	2 287	1 494	2 504	2 523	2 876	3 032

**Tab. 2. Počty a podíly provedených PET, PET/CT a PET/MRI výkonů dle rozdělení na solidní nádory, hematologické malignity a neonekologické diagnózy v letech 2013(2021).**

Skupina diagnóz	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Solidní nádory (C00(D44, kromě C81(C96)	17 389 (69,60 %)	18 362 (69,30 %)	18 712 (67,70 %)	21 046 (68,00 %)	26 335 (68,90 %)	29 456 (69,70 %)	31 105 (71,20 %)	31 733 (70,70 %)	32 433 (71,10 %)
Hematologické malignity (C81(C96 a D45(D48)	4 396 (17,60 %)	4 548 (17,20 %)	4 877 (17,60 %)	5 140 (16,60 %)	5 747 (15,00 %)	6 042 (14,30 %)	6 010 (13,80 %)	6 396 (14,30 %)	6 428 (14,10 %)
Neonekologické diagnózy	3 197 (12,80 %)	3 589 (13,50 %)	4 062 (14,70 %)	4 762 (15,40 %)	6 162 (16,10 %)	6 736 (15,90 %)	6 567 (15,00 %)	6 739 (15,00 %)	6 758 (14,80 %)

větší přehlednost v grafu 4 – zejména co se minoritních radiofarmak týká.

Součástí analýzy bylo zhodnocení zastoupení pacientů vyšetřených v jednotlivých krajích dle jejich bydliště a zmapování cestování pacientů za vyšetřením z jednotlivých krajů. Na obr. 1 je zobrazena struktura zastoupení pacientů vyšetřených v jednotlivých PET centrech podle kraje trvalého bydliště, a to v roce 2013, kdy bylo vyšetření dostupné pouze v 6 krajích, a v roce 2021, kdy se PET vyšetření prováděla již v 11 krajích ČR.

Tab. 4 a 5 přináší podrobnou informaci o logistice pacientů z jednotlivých krajů do různých PET center v ČR v letech 2013 (tab. 4) a 2021 (tab. 5). Vychází se přitom z trvalého bydliště pacienta v době provedení vyšetření.

V tabulkách jednotlivá čísla udávají procento pacientů z konkrétního kraje (řádky), které bylo vyšetřeno v příslušném PET centru (sloupce), přičemž 100 % odpovídá všem vyšetřeným pacientům s trvalým bydlištěm v daném kraji. Hlavní diagonála tabulky obsahuje čísla popisující podíl „domácích“ vyšetření, tj. procento pacientů z daného kraje vyšetřených v PET centru ve stejném kraji.

Graf 5 zobrazuje časový vývoj počtu vyšetření pacientů z daného kraje vyšetřených v daném kraji vztahený k počtu obyvatel daného kraje.

### Diskuze

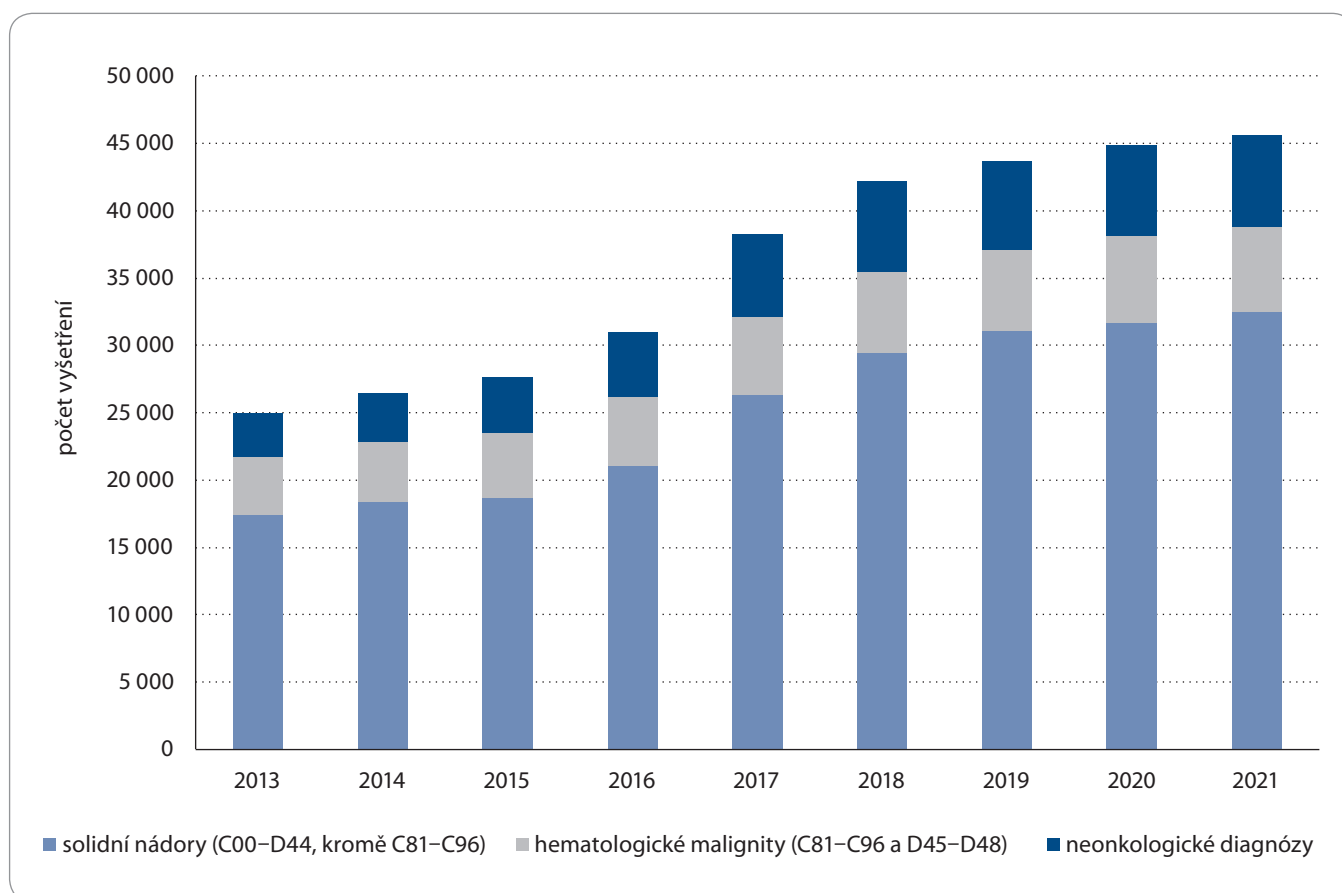
Výše uvedené grafy a tabulky ilustrují časový vývoj vyšetření z několika hledisek. Záměrem studie bylo zhodnotit tento

vývoj a identifikovat další možné cesty ke zvýšení dostupnosti PET vyšetření, ať již z hlediska případného zvýšení kapacit, či optimalizace dostupnosti.

### Celkový počet vyšetření

Ve sledovaném období došlo k navýšení počtu PET skenerů z původního počtu 10 skenerů v 7 centrech v 6 krajích aktivních v letech 2013–2014 na celkem 18 skenerů v 16 centrech v 11 krajích v roce 2021. K nejvýraznějšímu navýšení počtu skenerů došlo v období let 2015–2017, a to z 10 na 17 (z 8 na 15 center).

Celkový počet provedených výkonů vykazoval v období let 2013–2021 setrvalý nárůst se skokovým navýšením (meziroční nárůst o více jak 50 %) v letech 2015–2018, kdy byla zprovozněna nová



Graf 3. Časový vývoj počtu PET, PET/CT a PET/MRI výkonů provedených pro solidní nádory, hematologické malignity a neoplasmi.

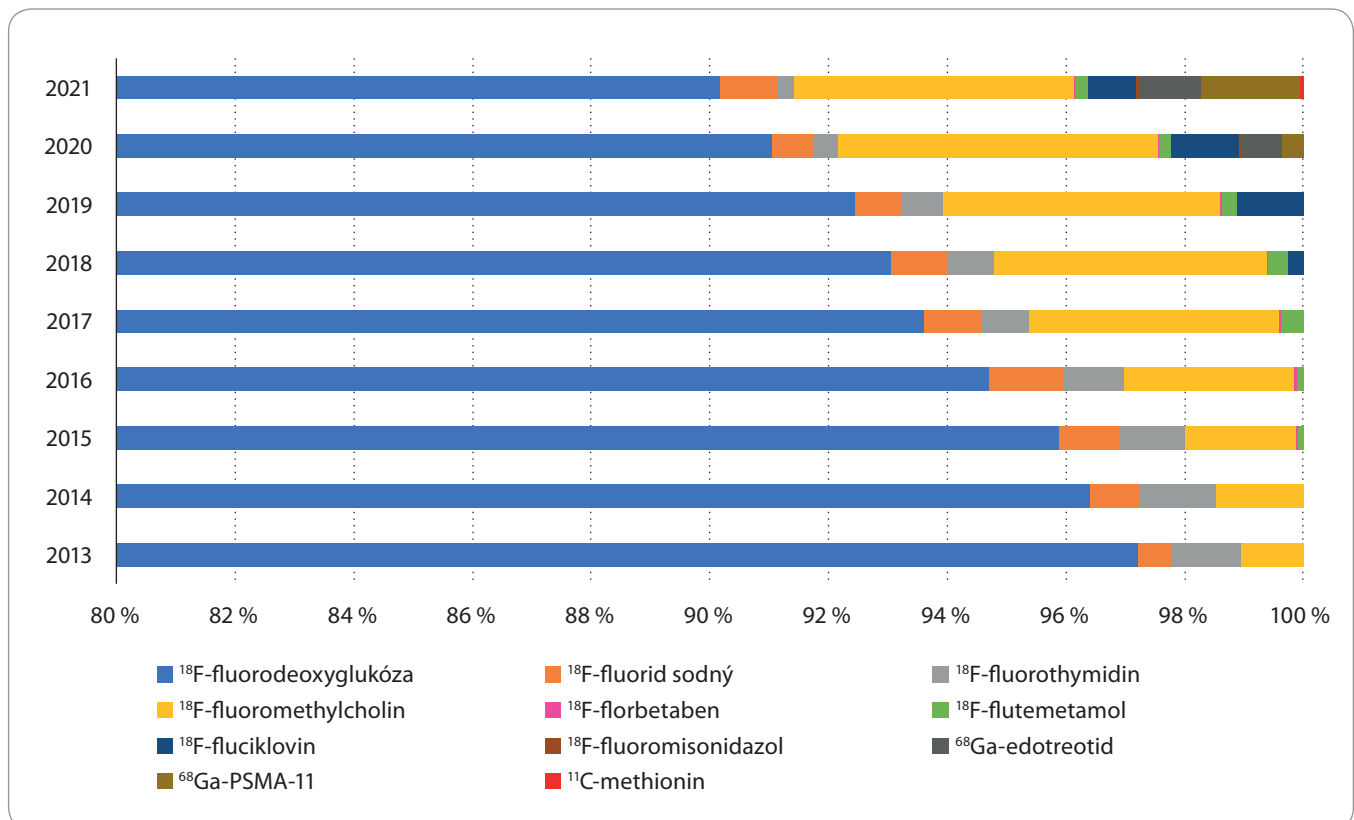
Tab. 3. Počet výkonů PET, PET/CT a PET/MRI s použitím vybraných radiofarmak v letech 2013–2021 v ČR.

Radiofarmakum	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
<sup>18</sup> F-fluorodeoxyglukóza	24 107	25 371	26 312	28 783	35 125	38 857	39 933	40 474	41 437
<sup>18</sup> F-fluorid sodný	142	224	288	388	365	399	339	317	447
<sup>18</sup> F-fluorothymidin	291	335	299	306	301	327	294	173	133
<sup>18</sup> F-fluoromethylcholin	259	385	510	874	1 584	1 919	2 026	2 407	2 171
<sup>18</sup> F-florbetaben			12	13	9	7	9	7	4
<sup>18</sup> F-flutemetamol			21	30	141	138	108	79	101
<sup>18</sup> F-fluciklovin						106	481	517	371
<sup>18</sup> F-fluoromisonidazol								25	29
<sup>68</sup> Ga-edotreotid								292	467
<sup>68</sup> Ga-PSMA-11								162	775
<sup>11</sup> C-methionin									23
<b>Celkem</b>	<b>24 799</b>	<b>26 316</b>	<b>27 443</b>	<b>30 394</b>	<b>37 526</b>	<b>41 753</b>	<b>43 191</b>	<b>44 455</b>	<b>45 959</b>

centra: FN Plzeň (pořízen druhý přístroj, k PET/CT přibýlo PET/MRI, 2015), Krajská nemocnice T. Bati Zlín (2016), Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem

(2016), Nemocnice České Budějovice (2016), FN Brno (2016, druhé PET/MRI v ČR), Nemocnice Jihlava (2017) a FN Olomouc (2017).

V obdobích se stabilním počtem center docházelo k setrvalému ale mírnějšímu nárůstu počtu výkonů (meziroční nárůst o cca 3 %). Otevření posledního



Graf 4. Časový vývoj podílu zastoupení jednotlivých PET radiofarmak v letech 2013–2021.

centra v Nemocnici Pardubice (2021) se do analyzovaných statistik ještě nestihlo zcela promítnout.

#### Počet vyšetření v krajích a cesta pacientů za vyšetřením

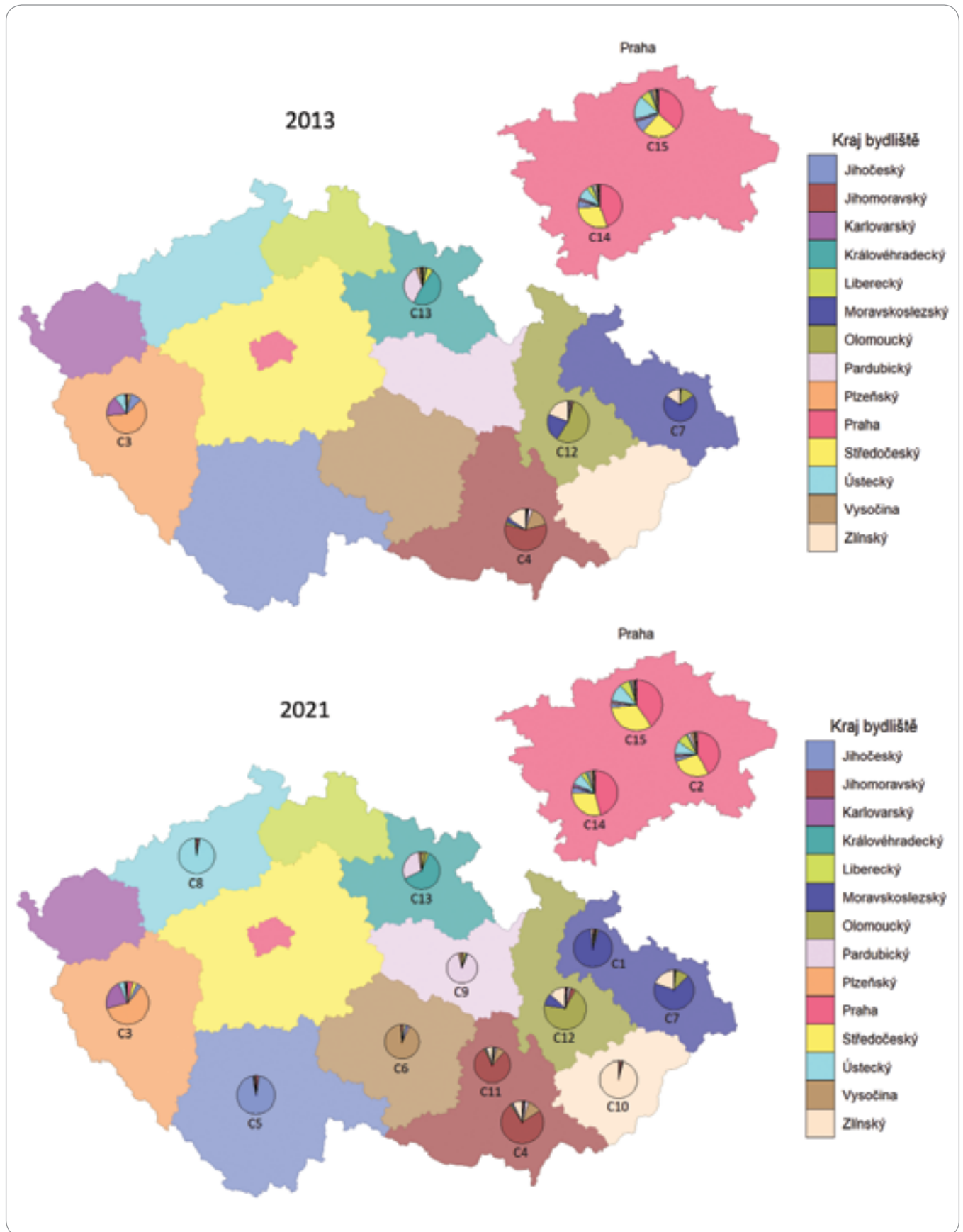
Při hodnocení počtu pacientů vyšetřených v jednotlivých krajích je patrné, že pouze u 3 krajů dochází k počtu vyšetření nad 3 000 pacientů ročně na jednu PET kameru. Tato situace si jistě vyžaduje podrobnější rozbor. Může ukazovat na neoptimální rozmístění a/nebo kapacitu PET center v ČR. Při průměrném počtu 260 pracovních dnů v roce, délce snímání (obvykle 25 min, 10–60 min dle typu vyšetření) a pobytu pacienta před a po skončení vyšetření ve vyšetřovně (jednotky minut) výše uvedený počet výkonů v podstatě znamená, že některá centra nemohou být schopna nabídnout přijatelné termíny pro PET vyšetření. Přitom poptávka po PET vyšetření by byla nejen ze strany onkologů větší, kdyby bylo možné nabídnout přijatelné termíny. Přesahují-li objednávací

časy 4 týdny, což je běžná situace zejména v krajích, kde se centralizuje péče o vybrané typy malignit a vzácná nádorová onemocnění, je indikace PET vyšetření pro onkologický staging řady potenciálně léčitelných nádorů, u kterých je pro danou diagnózu a stupeň klinického stadia prokázán přínos PET vyšetření, již hraniční, aby nedocházelo ke zpoždění vlastní léčby [4]. Od takového vyšetření je pak raději upuštěno. Z praxe víme, že situace není řešitelná zavedením každodenního vícesměnného provozu, neboť to neumožňuje personální situace v oboru, ať už se jedná o lékaře, nebo nelékařské zdravotnické pracovníky. Navíc řada pracovišť, zejména těch, kde se kumulují požadavky a jež poskytují širší spektrum PET vyšetření, prodloužené směny již provádí. Řešením není ani redistribuce pacientů mezi PET centry z důvodů dojezdové vzdálenosti. Řešením může být posílení nebo vytvoření nových kapacit u těch poskytovatelů zdravotnických služeb, která jsou akreditována pro vícero typů center vy-

soce specializované péče a pro péči o vzácné nádory, příp. v lůžkových zdravotnických zařízeních, jež provozují personálně dobře obsazená pracoviště nukleární medicíny, kde dosud PET přístroje nejsou a kde existuje předpoklad využitosti této metody. Za účelem rozvoje sítě PET center v ČR by měla být odbornou společností zpracována koncepce, která by současně přinesla podrobnější rozbor situace. Nesystémové navyšování kapacit nebo zřizování nových pracovišť by mohlo naopak situaci ještě zhoršit, např. odlivem pracovníků z přetížených center.

Je obtížné odhadnout, jaký by měl být adekvátní počet vyšetření PET vztahovaný k počtu obyvatel, či kontrolovat adekvátnost indikací tohoto vyšetření. I v rámci Evropy je počet vyšetření PET přepočtený na počet obyvatel velmi variabilní. V roce 2020 byl počet vyšetření v ČR přepočtený na počet obyvatel přibližně poloviční oproti Francii, ale naopak více než dvojnásobný oproti Německu. Počet vyšetření v ČR na počet





Obr. 1. Struktura pacientů vyšetřených v PET centru dle kraje bydliště v letech 2013 a 2021.

Tab. 4. Podíl pacientů z jednotlivých krajů vyšetřených v PET centrech v různých krajích ČR v roce 2013.

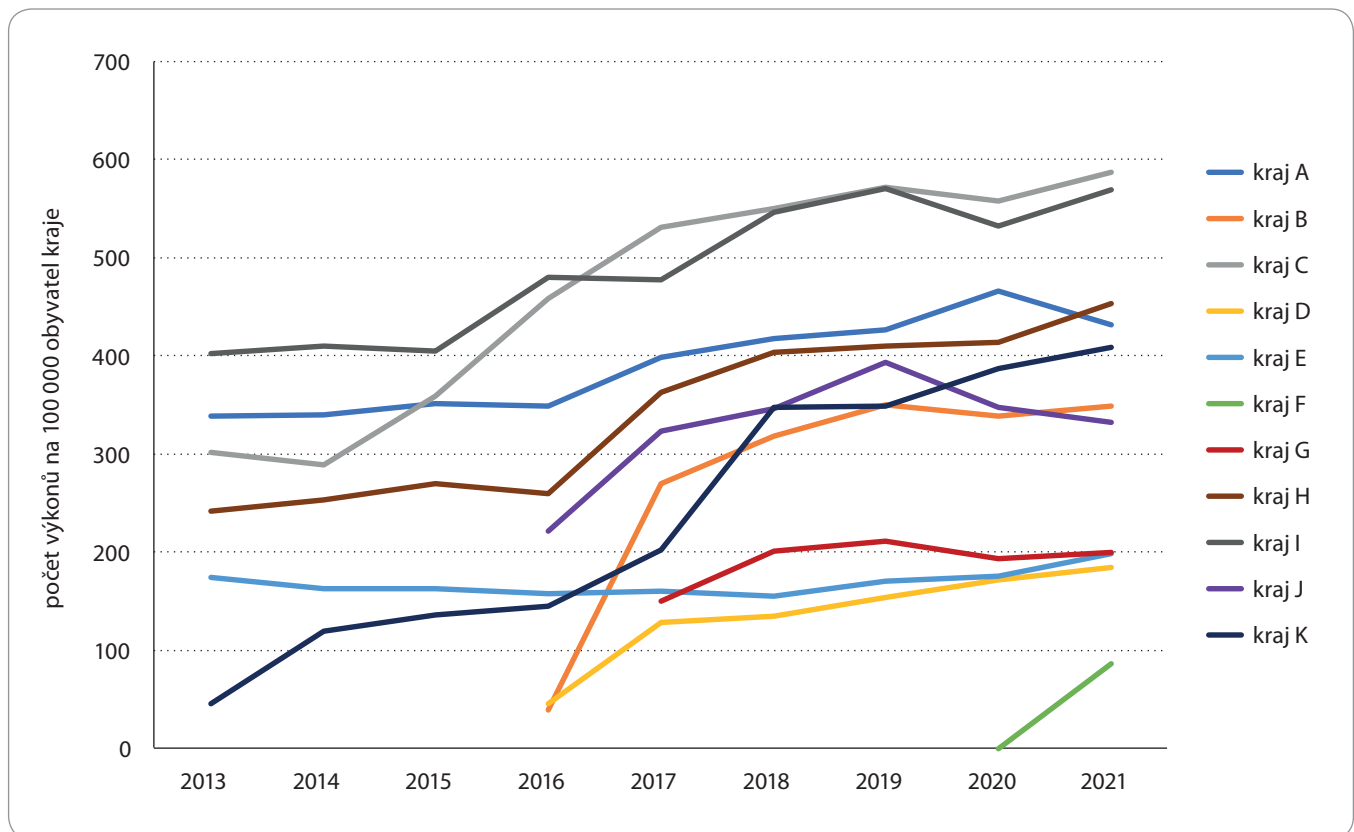
Kraj bydliště	Kraj centra													
	PHA	STC	JHC	PLK	KVK	ULK	LBK	HKK	PAK	VYS	JHM	OLK	ZLK	MSK
PHA	97,8 %	X	X	1,1 %	X	X	X	0,3 %	X	X	0,6 %	0,3 %	X	0,0 %
STC	96,2 %	X	X	2,0 %	X	X	X	1,2 %	X	X	0,4 %	0,1 %	X	0,0 %
JHC	68,9 %	X	X	27,2 %	X	X	X	0,8 %	X	X	2,7 %	0,2 %	X	0,2 %
PLK	4,4 %	X	X	95,3 %	X	X	X	0,0 %	X	X	0,1 %	0,1 %	X	0,0 %
KVK	23,3 %	X	X	75,5 %	X	X	X	0,3 %	X	X	0,6 %	0,3 %	X	0,0 %
ULK	82,0 %	X	X	16,2 %	X	X	X	0,8 %	X	X	0,5 %	0,5 %	X	0,0 %
LBK	81,3 %	X	X	1,7 %	X	X	X	15,9 %	X	X	1,1 %	0,0 %	X	0,0 %
HKK	10,0 %	X	X	0,0 %	X	X	X	87,3 %	X	X	2,0 %	0,7 %	X	0,0 %
PAK	12,2 %	X	X	0,2 %	X	X	X	68,5 %	X	X	14,3 %	4,8 %	X	0,0 %
VYS	20,9 %	X	X	0,8 %	X	X	X	7,8 %	X	X	69,2 %	1,2 %	X	0,2 %
JHM	1,2 %	X	X	0,0 %	X	X	X	0,1 %	X	X	97,3 %	1,4 %	X	0,0 %
OLK	1,8 %	X	X	0,2 %	X	X	X	0,4 %	X	X	4,9 %	89,6 %	X	3,1 %
ZLK	3,2 %	X	X	0,0 %	X	X	X	0,8 %	X	X	47,7 %	43,5 %	X	4,8 %
MSK	4,3 %	X	X	0,2 %	X	X	X	0,8 %	X	X	11,3 %	57,6 %	X	25,8 %

HKK – Královéhradecký kraj, JHC – Jihočeský kraj, JHM – Jihomoravský kraj, KVK – Karlovarský kraj, LBK – Liberecký kraj, MSK – Moravskoslezský kraj, OLK – Olomoucký kraj, PAK – Pardubický kraj, PHA – Praha, PLK – Plzeňský kraj, STC – Středočeský kraj, ULK – Ústecký kraj, VYS – kraj Vysočina, ZLK – Zlínský kraj

Tab. 5. Podíl pacientů z jednotlivých krajů vyšetřených v PET centrech v různých krajích ČR v roce 2021.

Kraj bydliště	Kraj centra													
	PHA	STC	JHC	PLK	KVK	ULK	LBK	HKK	PAK	VYS	JHM	OLK	ZLK	MSK
PHA	94,8 %	X	0,6 %	2,4 %	X	0,5 %	X	0,2 %	0,1 %	0,2 %	0,6 %	0,3 %	0,1 %	0,3 %
STC	93,8 %	X	0,3 %	3,3 %	X	0,1 %	X	0,9 %	0,3 %	0,5 %	0,5 %	0,1 %	0,0 %	0,0 %
JHC	14,8 %	X	77,3 %	5,7 %	X	0,1 %	X	0,1 %	0,0 %	1,1 %	0,7 %	0,1 %	0,1 %	0,0 %
PLK	4,1 %	X	0,2 %	95,5 %	X	0,0 %	X	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,1 %	0,1 %	0,0 %	0,1 %
KVK	12,1 %	X	0,1 %	86,7 %	X	0,3 %	X	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,3 %	0,3 %	0,0 %	0,3 %
ULK	43,2 %	X	0,1 %	8,1 %	X	47,6 %	X	0,3 %	0,1 %	0,0 %	0,4 %	0,2 %	0,1 %	0,0 %
LBK	89,5 %	X	0,2 %	1,7 %	X	1,5 %	X	4,6 %	0,2 %	0,0 %	1,1 %	0,4 %	0,0 %	0,7 %
HKK	11,5 %	X	0,2 %	1,3 %	X	0,2 %	X	82,2 %	0,6 %	0,2 %	2,2 %	1,3 %	0,0 %	0,3 %
PAK	13,2 %	X	0,3 %	1,4 %	X	0,1 %	X	34,4 %	33,6 %	1,8 %	9,6 %	5,1 %	0,0 %	0,5 %
VYS	11,9 %	X	1,1 %	0,6 %	X	0,1 %	X	1,9 %	0,9 %	54,6 %	27,6 %	0,9 %	0,1 %	0,4 %
JHM	1,6 %	X	0,2 %	0,2 %	X	0,0 %	X	0,1 %	0,0 %	0,3 %	94,5 %	2,1 %	0,8 %	0,3 %
OLK	1,9 %	X	0,0 %	0,0 %	X	0,0 %	X	0,0 %	0,2 %	0,1 %	2,9 %	87,2 %	0,5 %	7,3 %
ZLK	2,0 %	X	0,0 %	0,1 %	X	0,0 %	X	0,1 %	0,0 %	0,1 %	12,3 %	13,7 %	60,5 %	11,2 %
MSK	2,5 %	X	0,1 %	0,4 %	X	0,1 %	X	0,0 %	0,0 %	0,0 %	2,2 %	11,8 %	0,3 %	82,7 %

HKK – Královéhradecký kraj, JHC – Jihočeský kraj, JHM – Jihomoravský kraj, KVK – Karlovarský kraj, LBK – Liberecký kraj, MSK – Moravskoslezský kraj, OLK – Olomoucký kraj, PAK – Pardubický kraj, PHA – Praha, PLK – Plzeňský kraj, STC – Středočeský kraj, ULK – Ústecký kraj, VYS – kraj Vysočina, ZLK – Zlínský kraj



Graf 5. Počet provedených vyšetření u pacientů s bydlištěm v daném kraji na 100 000 obyvatel kraje.

obyvatel byl podobný jako v Itálii či Rakousku [5]. V tomto směru je nutné vycházet zejména z doporučení příslušných odborných společností a brát v úvahu i regionální rozdíly, příp. zohledňovat i další parametry, např. incidenci a mortalitu na onkologická onemocnění. I toto by mohlo být součástí případné další podrobnější analýzy.

Získané údaje umožnily podrobnou analýzu migrace pacientů za vyšetřením a jejího vývoje v letech 2013–2021. V roce 2013 situace odpovídala tehdejšímu omezenému počtu skenerů, u všech krajů docházelo k centralizaci do místních vyšetřovacích center. Výjimkou je pouze Moravskoslezský kraj, kde v roce 2013 teprve docházelo ke zprovoznování prvního centra v Novém Jičíně, které v tomto roce obsloužilo pouze čtvrtinu pacientů, zbytek za vyšetřením vyrazil do nepříliš vzdálené a dopravně dobře dostupné Olomouce. Analogickou centralizaci založenou primárně na dopravní dostupnosti je pak možno vysledovat i u ostatních krajů bez vlastních center. Ústecký, Liberecký

a Středočeský kraj majoritně obsloužila Praha, Jihočeský a Karlovarský kraj pak Praha a Plzeň vždy přibližně v poměru 3 : 1 (Jihočeský ze 70 % Praha, Karlovarský z 75 % Plzeň). Zlínský kraj pacienty rozdělil zhruba rovným dílem mezi Olomouc a Brno.

Karlovarský kraj je nyní z 86 % obsluhován Plzní, kde došlo k instalaci nové kamery. Pacienti z Libereckého a Středočeského kraje spadají stále majoritně pod Prahu. Nižší poměry domácích vyšetření vykazují kraje, kde je centrum v procesu zprovoznování (Pardubický kraj) nebo kde docházelo na místních centrech v posledních letech k výrazným organizačním změnám (Jihočeský, Zlínský a Ústecký kraj a kraj Vysočina).

Z obr. 1 je zřejmé, že v roce 2013 byly v existujících centrech prováděny výkony ve většině případů pacientům z příslušných krajů, s výjimkou Prahy, kde docházelo k tak výrazné agregaci pacientů z krajů nedisponujících PET kamerami, že pacienti s trvalým bydlištěm v Praze zde tvořili méně než polovinu. Vzhledem k tomu, že i samotná vyšetřo-

vací centra byla rozložena po republice nerovnoměrně, je podobný jev, i když v menší míře, zaznamenatelný i u ostatních větších center. Nikde však už nejsou pacienti z příslušného kraje zastoupeni méně než z poloviny.

Výsledky z roku 2021 napovídají, že nové skenery a vyšetřovací místa přispěly přinejmenším ke geografickému zrovnomenění dostupnosti vyšetření PET. Výraznější odchylky lze nalézt snad jen v Královéhradeckém kraji (vysoký podíl pacientů z kraje Pardubického daný zejména geografickou blízkostí a zaváděním provozu PET kamery v Pardubicích). Centrum v Liberci bylo uvedeno do provozu na podzim roku 2023. Bez vlastního centra stále zůstávají Karlovarský kraj a Středočeský kraj. Při srovnání a plánování dalších kapacit je třeba brát v úvahu i objednávací termíny v příslušných centrech nebo krajích, které mohou v dostupnosti vyšetření hrát významnou roli, stejně jako specifické nastavení smluvních vztahů jednotlivých center s plátcí zdravotní péče, které se může regionálně lišit. Rozbor čekacích

dob na jednotlivé typy PET vyšetření by měl být rovněž předmětem výše uvažované analýzy.

### Jednotlivé diagnózy

Z časového přehledu jednotlivých diagnóz je zřejmé, že převládají vyšetření prováděná pro onkologické indikace (MKN kategorie C a D), které v čase stabilně tvoří asi 86 % veškerých vyšetření, s mírnými odchylkami na obě strany. U minoritních skupin diagnóz docházelo ve sledovaných letech k nárůstu proporcionálního celkovému počtu, a tedy zachování relativního zastoupení.

### Jednotlivá radiofarmaka

Na počátku analyzovaného období byla veškerá vyšetření prováděna s použitím čtyř radiofarmak. Vedle majoritní fluorodeoxyglukózy (FDG – více výrobců) to byl fluorid sodný (NaF – Fluorid ( $^{18}\text{F}$ ) sodný UJV, ÚJV Řež, a.s.), k jehož zvýšenému využití k vyšetřením skeletu coby alternativy vyšetření SPECT s pomocí  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  přispěly tzv. techneciové krize, které proběhly v letech minulých [6]. Vzhledem k tomu, že v určité podobě přetrvávají problémy tohoto typu (výpadky dodávek Tc generátorů) i doposud, je využití NaF stabilní až mírně rostoucí, podíl může mít i jeho neonkologické využití při plánování spondylochirurgických výkonů [7].

Fluorothymidin ( $3'$ -[ $^{18}\text{F}$ ]FLT, inj., Radiomedic s.r.o.) byl v ČR registrován již na počátku sledovaného období, jeho využití bylo po několik let více méně stabilní na počtu kolem 300 vyšetření s poklesem v letech 2020–2021, patrně v souvislosti s dopady pandemie COVID-19 do organizace zdravotní péče [8,9]. Fluoromethylcholin, diagnostikum pro karcinom prostaty, byl v ČR registrován v listopadu 2012 (IASOcholine, IASON GmbH), rychlý nárůst mezi lety 2015–2017 byl důsledkem zejména skokového navýšení kapacit díky instalaci a zprovoznění nových skenerů [10]. Další kvantitativní skok mezi lety 2019–2020 pak nastal díky registraci radiofarmaka místním výrobcem (Fluorocholine ( $^{18}\text{F}$ ) UJV, ÚJV Řež, a.s.) a zvýšením jeho dostupnosti. Dále má patrně podíl rozšíření jeho diagnostického spektra o lokalizaci zdroje hyperparaty-

reózy v situaci, kdy jinak narůstá kompetice radiofarmak pro diagnostiku karcinomu prostaty [11].

$^{18}\text{F}$ -fluciklovin (Axumin, Blue Earth Diagnostics) je stejně jako  $^{18}\text{F}$ -fluorocholin používán pro diagnostiku karcinomu prostaty [12]. Omezen pouze na lokalizační diagnostiku biochemického relapsu [13]. Menší zastoupení je dáno dílem omezenou dostupností látky z jediného výrobního místa v zahraničí, dílem omezenou indikací (a proplácením) vyšetření, které je oproti fluorocholinu omezeno pouze na lokalizační diagnostiku biochemického relapsu.

Radiofarmaka určená k průkazu amyloidových plaků u pacientů s Alzheimerovou demencí – flutemetamol (Vizamyl, GE Healthcare) a florbetaben (Neuraceq, Life) jsou do ČR dovážena ze zahraničních výrobních míst a jejich indikace je omezena na definovaná klinická centra [14,15]. Jejich využití mimo klinické studie se zdá být dlouhodobě stabilní, s ročním počtem vyšetření kolem stovky. Vzhledem k dynamickému vývoji v oblasti terapie je však možné očekávat, že v budoucnosti dojde k navýšení potřeby tohoto vyšetření.

V posledních 3 letech se projevila změna v legislativě ošetřující využití nových germanium-galliových generátorů, konkrétně v požadavcích na povolení režimu specifického léčebného programu, a také registrace jednoho z generátorů (Galliapharm, EZAG) a jednoho edotreotidového kitu (SomaKit TOC, Advanced Accelerator Applications) [16,17]. Gallium-68 je dále využíváno ke značení ligandu PSMA-11 pro lokalizační diagnostiku karcinomu prostaty, což patří k výrazným trendům v oboru. Klinické hodnocení a specifický léčebný program v ČR vystřídala od roku 2023 EMA registrace příslušného kitu [18].

V rámci specifického léčebného programu je v ČR dostupné radiofarmakum FMISO pro průkaz nádorové hypoxie [19]. Využití by mělo mít především při plánování radioterapie (boost na hypoxické regiony některých nádorů by měl hypoteticky vést k lepšímu efektu). Tento koncept však zatím není v praxi příliš využíván. Posledním evidovaným PET radiofarmakem je  $^{11}\text{C}$ -methionin (METHIONIN ( $^{11}\text{C}$ ) METHYL UJV), dia-

gnostikum pro mozkové gliomy [20]. Vzhledem k velice krátkému poločasu přeměny  $^{11}\text{C}$  uhlíku (20 minut) jsou vyšetření prováděna pouze na jediném pracovišti v ČR. Procento zastoupení některých radiofarmak tak může být ovlivněno vysoce specializovanou péčí poskytovanou v navázaném klinickém pracovišti, tento fakt povede i k regionálním rozdílům v jejich využívání.

V roce 2023 byl nově schválen SLP pro využití  $^{18}\text{F}$ -fluoroestradiolu, tedy radiofarmakum pro PET estrogenových receptorů u karcinomu prsu.

### Limitace studie

Jak už bylo zmíněno na začátku, data prezentovaná v této studii vychází z dat zdravotních pojišťoven, resp. zdravotní pojišťovny. Obsahují tedy pouze výkony vykázané a hrazené z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Z tohoto důvodu nejsou zastoupena např. vyšetření pomocí PET radiofarmak v rámci klinických hodnocení či klinických studií (která jsou relativně častá), jakožto i vyšetření hrazená samoplátcí (jejichž podíl je však v realitě ČR zanedbatelný). Získat konkrétní statistiku vyšetření prováděných mimo systém standardních úhrad je komplikované. Stejně tak nebylo možné z uvedených dat získat informace o čekacích dobách na PET vyšetření, což by našemu sdělení o dostupnosti PET vyšetření v ČR dodalo další rozměr.

### Závěr

Na základě pseudonymizovaných dat VZP ČR s následnou extrapolací na celkovou populaci ČR byl analyzován vývoj počtu vyšetření pomocí PET, PET/CT a PET/MRI v časovém rozmezí let 2013–2021 jak v rámci celé ČR, tak v regionálním členění na kraje.

V uvedené době došlo spolu se zdvojnásobením počtu skenerů k téměř zdvojnásobením počtu ročně prováděných vyšetření pomocí PET, PET/CT a PET/MRI, z počátečních přibližně 25 000 až k téměř 46 000 vyšetřením za rok. Rozložení podle diagnóz zůstává nicméně v čase prakticky konstantní, s více než 85 % vyšetření prováděnými z onkologické indikace.

Došlo k nárůstu používaných radiofarmak, ať registrovaných, nebo v rámci



specifických léčebných programů. <sup>18</sup>F-FDG zůstává majoritně využívaným radiofarmakem s více než 90 % z prováděných vyšetření ročně.

Je také zřejmé, že došlo k obecnému zvýšení dostupnosti vyšetření z hlediska geografického a logistického. S výjimkou tří disponují všechny kraje alespoň jedním vyšetřovacím centrem, které zajišťuje péči pro pacienty z daného kraje. Počet prováděných vyšetření je však při přepočtu na lidnatost krajů stále heterogenní, což by mohlo svědčit pro určité rezervy v zajištění regionální dostupnosti této specifické zdravotní péče. Výsledky studie in extenso poslouží v budoucnu k dalším komparačním studiím a dodatečným analýzám zaměřeným na další potenciální rozvoj využívání pozitronové emisní tomografie v ČR, identifikaci případných rezerv a žádoucích směrů, kam by se další budoucnost této metody měla ubírat.

#### Poděkování

Práce byla podpořena společností ÚJV Řež, a. s.

#### Literatura

- Dušek L, Petera J, Doležal J et al. Predikce počtu pacientů indikovaných k vyšetření PET/CT v ČR: první výsledky projektu PET/CT-CZ(Q). *Acta Medicinæ* 2014; 6: 30–34.
- Všeobecná zdravotní pojišťovna ČR. Ročenky Všeobecné zdravotní pojišťovny ČR. [online]. Dostupné z: <https://www.vzp.cz/o-nas/dokumenty/rocenky>.
- Český statistický úřad. Demografická ročenka krajů – 2012–2021. [online]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/csu/czso/demograficka-rocenka-kraju-2012-2021>.
- ÚZIS ČR. PET/CT v diagnostice a kontrole léčby onkologických onemocnění, klinický doporučený postup. [online]. Dostupné z: <https://kdp.uzis.cz/res/guideline/16-pet-ct-v-diagnostice-kontrolle-lecby-onkologickych-onemocneni-souhrn.pdf>.
- European Commission, European Union. Eurostat Statistics explained. [online]. Available from: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Healthcare\\_resource\\_statistics\\_-\\_technical\\_resources\\_and\\_medical\\_technology&oldid=452031#Use\\_of\\_medical\\_technology](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Healthcare_resource_statistics_-_technical_resources_and_medical_technology&oldid=452031#Use_of_medical_technology).
- Adam J, Kadeřávek J, Kužel F et al. Techneciová krize – příčiny, možná řešení a dopad na diagnostiku planární scintigrafii a SPECT. *Klin Onkol* 2014; 27 (Suppl 1): 137–142. doi: 10.14735/amko201415137.
- Ferda J, Ferdová E, Matějka MV et al. Zobrazení kostních metastáz pomocí 18F-NaF-PET/CT. *Ces Radiol* 2011; 65(1): 51–60.
- Bělohávek O, Fencel P, Majovský M. FLT-PET in previously untreated patients with low-grade glioma can predict their overall survival. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2014; 17(1): 7–12. doi: 10.5603/NMR.2014.0003.
- Řehák Z, Bencsiková B, Zambo I et al. Fibrous dysplasia presenting as a cold spot in 18F-FLT PET/CT imaging. *Clin Nucl Med* 2016; 41(6): 510–511. doi: 10.1097/RLU.0000000000001209.
- Vali R, Loidl W, Pirich C et al. Imaging of prostate cancer with PET/CT using 18F-fluorocholine. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 5(2): 96–108.
- Zajíčková K, Zogala D, Kubinyi J. Parathyroid imaging by 18F-fluorocholine PET/CT in patients with primary hyperparathyroidism and inconclusive conventional methods: clinico-pathological correlations. *Physiol Res* 2018; 67 (Suppl 3): S551–S557. doi: 10.33549/physiolres.934029.
- Čapoun O, Astua Elizondo K, Zogala D et al. Využití 18F-fluciklovinu v detekci karcinomu prostaty při biochemické recidivě po radikální prostatektomii. *Ces Urol* 2021; 25(1): 48–53.
- Ptáčník V, Zogala D. PET/CT s 18F-fluciklovinem v diagnostice karcinomu prostaty. *Urol praxi* 2021; 22(1): 5–8. doi: 10.36290/uro.2020.040.
- Bělohávek O, Jarůšková M. An easy way to increase confidence in beta-amyloid PET evaluation. *J Nucl Med Rev Cent East Eur* 2017; 20(2): 107–109. doi: 0.5603/NMR.2017.0019.
- Bělohávek O, Jarůšková M, Skopalová M et al. Improved beta-amyloid PET reproducibility using two-phase acquisition and grey matter delineation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46(2): 297–303. doi: 10.1007/s00259-018-4140-y.
- Zogala D. PET somatostatinových receptorů nad rámec neuroendokrinních nádorů gastrointestinálního traktu – přehled literatury. *Klin Onkol* 2021; 34(4): 291–299. doi: 10.48095/ccko2021291.
- Budinský M, Vyšinský P, Synek S et al. 68Ga-DO-TATOC. *Ceska Slov Farm* 2021; 70(4): 136–141. doi: 10.5817/CSF2021-4-136.
- Budinský M, Vyšinský P, Řehák Z et al. Zkušenosti s přípravou <sup>68</sup>Ga-PSMA-11. *Chemické Listy* 2022; 116(12): 746–750. doi: 10.54779/chl20220746.
- Novotný T, Řehák Z, Budinský M et al. Využití PET/CT s markerem hypoxie (18F-FMISO) v plánování radioterapie. *Klin Onkol* 2021; 34(3): 241–243. doi: 10.48095/ccko2021241.
- Vašina J, Svoboda M, Lakomý R et al. Využití 11C-methioninu pro PET/CT vyšetření pacientů s tumory mozku-soubor 16 pacientů. *Nuclear Medicine/Nukleární Medicína* 2018; 7(4): 62–68.

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

# Karcinóm pankreasu – epidemiológia, rizikové faktory, nutričné a zápalové prognostické a prediktívne markery

## Pancreatic cancer – epidemiology, risk factors, nutritional and inflammatory prognostic and predictive factors

Homolová J.<sup>1,2</sup>, Ondruš D.<sup>2</sup>, Ondrušová M.<sup>3,4</sup>, Bystrický B.<sup>1</sup>, Kohútek F.<sup>1</sup>, Mriňáková B.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Onkologická klinika, Fakulta zdravotníctva, Trenčianska univerzita Alexandra Dubčeka a Fakultná nemocnica, Trenčín, Slovenská republika

<sup>2</sup> I. onkologická klinika, Lekárska fakulta UK a Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava, Slovenská republika

<sup>3</sup> Katedra preventívnej a klinickej medicíny, Fakulta verejného zdravotníctva, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava, Slovenská republika

<sup>4</sup> Oddelenie epidemiológie a štatistiky, Pharm-In, spol. s r. o., Bratislava, Slovenská republika

### Súhrn

**Východiská:** Z pohľadu liečby predstavuje zhubný nádor (ZN) pankreasu jednu z najnáročnejších malignít. Pokrok vo výskume sa zatiaľ nepremieta do zníženia mortality ochorenia. Identifikácia a validácia účinných prognostických biomarkerov sú kľúčové pre zlepšenie presnosti diagnostiky a výsledkov liečby. **Cieľ:** Cieľom práce je analyzovať najnovšie údaje o incidencii a mortalite na ZN pankreasu porovnávajúc ich s globálnymi epidemiologickými údajmi. Naratívny prehľad si kladie zároveň za cieľ zhrnúť súčasné poznatky o rôznych prognostických biomarkeroch pri liečbe ZN pankreasu, vrátane ukazovateľov stavu výkonnosti, nutričných a zápalových markerov. **Metódy:** Analyzujú sa najnovšie dostupné národné epidemiologické údaje o ZN pankreasu. Literárny prehľad je zameraný na markery, ktoré hodnotia celkový stav pacientov: výkonnostný stav, index telesnej hmotnosti, prognostický nutričný index a markery zápalovej odpovede, ako Glasgowské prognostické skóre, C-reaktívny proteín, pomer neutrofilov k lymfocytom, index systémovej zápalovej odpovede a index systémoveho imunitného zápalu. Údaje o biomarkeroch sa analyzujú z hľadiska ich úlohy pri predpovedaní prognózy a odpovede na systémovú liečbu ZN pankreasu. **Výsledky:** Slovenská republika i Česká republika sa v odhadoch i v reálnych dátach vyskytujú na popredných miestach v incidencii i mortalite na ZN pankreasu. Ukazovatele nutričného a výkonnostného stavu zohrávajú rozhodujúcu úlohu pri hodnotení stavu pacienta a ovplyvňujú rozhodnutia o liečbe, s potenciálnym dopadom na liečebné výsledky. Zápalové markery preukázali významnú prognostickú hodnotu, korelujúcu s imunitnou odpoveďou pacienta na nádor a zápalovými procesmi, ktoré môžu podporovať progresiu ochorenia. Napriek ich sľubným prediktívnym schopnostiam sa však tieto biomarkery v klinickej praxi bežne nepoužívajú z dôvodu potreby ďalšej validácie. **Záver:** Integrácia nových biomarkerov do klinickej praxe by mohla viesť k personalizovanejším liečebným rozhodnutiam a zlepšeniu výsledkov liečby. Pre komplexnejšie posúdenie validity týchto biomarkerov a ich využitia v bežnej klinickej praxi je potrebný ďalší výskum.

### Kľúčové slová

zhubný nádor pankreasu – incidencia– mortalita– prognostický nutričný index – index systémovej zápalovej odpovede – index systémoveho imunitného zápalu – pomer neutrofilov k lymfocytom

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. Dalibor Ondruš, DrSc.  
I. onkologická klinika LFUK a OÚSA  
Heydukova 10  
812 50 Bratislava  
Slovenská republika  
e-mail: dalibor.ondrus@ousa.sk

Obdržané/Submitted: 14. 5. 2024

Prijaté/Accepted: 20. 6. 2024

doi: 10.48095/ccko2024270

## Summary

**Background:** Pancreatic cancer remains one of the most challenging malignancies to treat, with consistently low survival rates despite advances in medical research. The identification and validation of effective prognostic biomarkers are crucial for improving diagnostic accuracy and treatment outcomes. **Objective:** The aim of the work is to analyze the latest data of the pancreatic cancer incidence and mortality, comparing them with global epidemiological data. The narrative review also aims to summarize current knowledge about various prognostic biomarkers in the pancreatic cancer treatment, including indicators of performance status, nutritional and inflammatory markers. **Methods:** The most recently available national epidemiological data on pancreatic cancer are analyzed. The literature review is focused on markers that evaluate the general condition of patients, such as performance status, body mass index, prognostic nutritional index and markers of the inflammatory response, such as Glasgow prognostic score, C-reactive protein, neutrophil to lymphocyte ratio, systemic inflammatory response index and systemic immune inflammation index. These biomarkers are analyzed for their role in predicting prognosis and response to systemic therapy for pancreatic cancer. **Results:** Both the Slovak Republic and the Czech Republic are globally ranked in the leading places in terms of pancreatic cancer incidence and mortality, both in estimates and real data. Indicators of nutritional and performance status play a critical role in patient assessment and influence treatment decisions, with potential impact on treatment outcomes. Inflammatory markers have shown significant prognostic value, correlating with the patient's immune response to the tumor and inflammatory processes that may promote disease progression. However, despite their promising predictive capabilities, these biomarkers are not routinely used in clinical practice due to the need for further validation. **Conclusion:** Integration of new biomarkers into clinical practice could lead to more personalized therapeutic decisions and improved treatment outcomes. Further research is needed for a more comprehensive assessment of the validity of these biomarkers and their use in common clinical conditions.

## Key words

pancreatic cancer – incidence – mortality – prognostic nutritional index – systemic inflammatory response index – systemic immune inflammation index – neutrophil to lymphocyte ratio

## Epidemiológia a rizikové faktory

Karcinóm pankreasu patrí k zhubným nádorom (ZN) (C25) s najvyššou letalitou, pričom už pri stanovení diagnózy má > 80 % chorých lokálne pokročilé a metastatické štádium ochorenia [1]. ZN pankreasu sú 4. najčastejšou príčinou úmrtí na onkologické ochorenia v Európe (pre obe pohlavia spolu). Globálne najvyššia incidencia ZN pankreasu štandardizovaná na svetovú populáciu (age standardized rate-world – ASR-W) v r. 2020 sa odhadovala v Maďarsku (11,2/100 000 (u oboch pohlaví spolu), pričom u mužov bol odhad 13,7/100 000 a u žien 9,2/100 000). Slovenská republika (SR) sa s odhadovanou ASR-W incidenciou 9,6/100 000 (u oboch pohlaví spolu) umiestnila na 4. mieste a Česká republika (ČR) (9,5/100 000) na 5. mieste [2]. Globálne najvyššia ASR-W mortalita na ZN pankreasu sa v r. 2020 odhadovala (u oboch pohlaví spolu) v Maďarsku (10,2/100 000). Medzi krajiny s vysokou úmrtnosťou na ZN pankreasu však patrí aj ČR (8,5/100 000) a SR (8,0/100 000) [2].

Na Slovensku dlhodobo nie sú dostupné reálne údaje o incidencii ZN z Národného onkologického registra (NOR) SR a SR po prvýkrát v svojej histórii nedodala žiadne údaje do medzinárodných databáz IARC WHO. Posledné reálne dáta o incidencii ZN pankreasu sú v SR dostupné

len po r. 2014 (vrátane) [3]. V tomto uvedenom roku sa podľa údajov NOR SR registrovalo 472 nových prípadov ZN pankreasu u mužov, čo predstavovalo 2,8 % zo všetkých ZN, hrubá incidencia (crude rates – CR) bola 17,9/100 000 a ASR-W incidencia predstavovala 11,4/100 000 pre toto pohlavie. U žien sa v tom istom roku registrovalo 443 nových prípadov ZN pankreasu, čo tvorilo 2,7 % všetkých ZN, CR u žien bola 15,9/100 000 a ASR-W incidencia dosahovala 7,3/100 000. Roky 2013 a 2014 sa však podľa informácií z Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) dozbieali do NOR SR „zrychlene“ a v. s. nepredstavujú komplexné početnosti.

Na druhej strane NCZI zverejnilo aj odhady početností ZN pankreasu z tzv. účtu poistenca SR pre r. 2017–2021 [4]. V poslednom r. 2021 predstavoval odhad počtu nových prípadov týchto ZN u mužov 518 a u žien 514 (bez vyjadrenia ASR-W hodnôt incidencie). Zároveň samotný NOR SR predikuje početnosti ZN pankreasu, a to mimo započítania publikovaných odhadov z účtu poistenca a zároveň pri započítaní v. s. nekompletných početností z rokov 2013 a 2014, bez zverejnenia metódy výpočtu. Podľa tejto predikcie sa v SR v roku 2024 diagnostikuje 628 nových prípadov ZN pankreasu u mužov (CR 23,1/100 000, ASR-W 11,7/100 000)

a 641 prípadov u žien (CR 22,7/100 000, ASR-W 8,5/100 000). Pre porovnanie, v ČR bola v roku 2021 ASR-W incidencia ZN pankreasu 10,77/100 000 u mužov a 8,13/100 000 u žien [5].

Údaje o úmrtí na ZN sú každoročne publikované Štatistickým úradom SR, v poslednom zverejnenom r. 2023 zomrelo na Slovensku 473 mužov so ZN pankreasu (CR 17,82/100 000, ASR-W 9,31/100 000) a 449 žien (CR 16,19/100 000 a ASR-W 5,81/100 000) [6]. V ČR podľa posledných dostupných údajov z webového portálu Systém pro vizualizaci onkologických dat [5] predstavovala ASR-W mortalita v r. 2021 10,58/100 000 u mužov a 7,37/100 000 u žien [5].

Vzhľadom na nízke a nemenné prežívanie ZN pankreasu (5-ročné prežívanie je v rozmedzí 20–25 %) a stabilné alebo rastúce trendy úmrtnosti sa predpokladá nárast počtu úmrtí v dôsledku starnutia európskej populácie. Najdôležitejšími uznanými rizikovými faktormi sú fajčenie tabaku, obezita, genetické faktory, stravovacie návyky (konzumácia červeného mäsa, sladených nápojov), konzumácia alkoholu, diabetes mellitus, nízka fyzická aktivita [2].

## Prognostické faktory pri karcinóme pankreasu

Prognózu pacienta ovplyvňuje viacero faktorov, napríklad klinické a patolo-

gické štádium ochorenia, celkový výkonnostný stav (performance status – PS), biológia tumoru. Dominantným faktorom ovplyvňujúcim priebeh ochorenia je lokalizácia tumoru a jeho šírenie do spádových lymfatických uzlín a/alebo okolitých orgánov. V rámci klasifikačného systému ochorenia TNM sa posudzuje veľkosť tumoru, invázia do ciev, nervov a do okolia [7].

### Nutričné prognostické faktory

#### Výkonnostný stav

Výkonnostný stav hodnotí stupeň funkčnosti pacienta a jeho schopnosť sa o seba postarať. Zohráva dôležitú rolu v liečebných rozhodnutiach a je nezávislým prognostickým faktorom u onkologických pacientov so ZN v pokročilom štádiu ochorenia. Čo najpresnejšie stanovenie PS pacienta je kľúčové pri klinických rozhodnutiach onkológa a multidisciplinárneho tímu. Vychádzajúc z klinického výskumu sa v súčasnosti širšie etablovalo využitie skórovacích systémov Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) a Karnofsky performance status (KPS). KPS skóre prvýkrát predstavil Karnofsky et al. [8] v roku 1948 u chemoterapiou liečených pacientov s karcinómom pľúc. Hodnotí schopnosť pacienta vykonávať bežné denné aktivity a nutnosť asistencie pri ich vykonávaní. Alternatívou je hodnotenie ECOG s 5-bodovým skóre. Určenie PS skóre je nevyhnutné pred výberom chemoterapeutického režimu, pričom pacienti s vysokým skóre by mali byť schopní podstúpiť liečbu s vyšším rizikom toxicity [9]. Vplyv PS na prognózu sa dlhšiu dobu javil ako nejednoznačný [10]. Sezgin et al. [11] však následne potvrdili prognostický vplyv PS u pacientov s pokročilým ZN pankreasu. Tas et al. [12] vo svojej štúdii zistili, že iniciálne vyšší PS [2–4] signifikantne zhoršuje celkové prežívanie u pacientov vo všetkých štádiách ochorenia. PS je asociovaný aj s vyššou hladinou CA 19-9 [13].

#### Obezita a body mass index

Obezita patrí k známym rizikovým faktorom pri ZN celkovo a výnimkou nie je ani ZN pankreasu [14]. Existujú viaceré hypotézy, ktoré vysvetľujú spojitosť obezity so vznikom ZN pankreasu. Ako faktor môže pôsobiť znížená fyzická aktivita

pacienta, zvýšená expozícia karcinogénom zvýšenou konzumáciou stravy. Dôležitým faktorom je aj hormonálna a zápalová aktivita tukového tkaniva [15]. Tukové tkanivo sa v organizme správa ako endokrinný orgán. Reguluje uvoľňovanie mastných kyselín, cytokínov a hormónov, pričom tieto účinky často vedú k vzniku inzulínovej rezistencie a ku kompenzačnej chronickej hyperinzulinémii. Inzulínová rezistencia zvyšuje riziko vzniku malignity, urýchľuje manifestáciu ochorenia a zhoršuje prežívanie pacientov so ZN pankreasu [14]. Zvýšená sérová hladina inzulínu a súvisiaca elevácia inzulínu podobného rastového faktoru 1 (insulin-like growth factor 1 – IGF-1) môžu stimulovať proliferáciu buniek a inhibovať ich apoptózu. Tieto vplyvy môžu zvyšovať riziko tumorigenézy [16]. Zvýšený oxidačný stres spôsobený hyperglykémiou môže iniciovať poškodenie DNA a následné malígne zvrhnutie buniek v mladšom veku. V tukovom tkanive prebiehajú zápalové odpovede regulované adipocytokínmi a inými rastovými hormónmi a môžu stimulovať angiogénu, rast tumoru a jeho metastázovanie. Body mass index (BMI) je najčastejšie používanou metódou na stanovenie stupňa nadváhy. Vypočíta sa ako pomer hmotnosti v kilogramoch a druhej mocniny výšky pacienta v metroch. Hodnoty BMI majú v populácii v posledných dekádach stúpajúci trend. Li et al. [14] sledovali pacientov so ZN pankreasu podľa veku. Zistili, že vyššie BMI bolo asociované s mladším vekom pacienta pri stanovení diagnózy. Vo vyššom veku bolo vyššie BMI asociované s horším celkovým prežívaním (overall survival – OS), pričom horšiu prognózu vykazovali pacienti v resektabilnom štádiu oproti pokročilému štádiu. Súvis sa pozoroval aj s vyššou frekvenciou pooperačných komplikácií [17]. Konzistenciu týchto sledovaní spochybnilo klinické skúšanie Tsai et al. (18), ktorí pozorovali lepšie prežívanie u pacientov s predoperačnou nadváhou alebo obezitou. S obezitou sú asociované aj komorbidity ako kardiovaskulárne ochorenia, ale vzhľadom na rýchly priebeh nádorového ochorenia sa nepredpokladá zásadný dopad tohoto faktu pri zhoršenom prežívaní pacientov [15].

### Prognostický nutričný index a s-albumín

Stav výživy u pacientov so ZN pankreasu, ale aj celkovo u onkologických pacientov zohráva dôležitú rolu v ich prognóze. Onodera et al. [19] definovali prognostický nutričný index (PNI) ako jednoduchý vzorec založený na hodnotách sérového albumínu a lymfocytov. Ten reflektoval nutričný a zápalový status pacienta. Pôvodne sa PNI využíval na určenie operačného rizika pacientov. Pri hodnote PNI > 45,16 sa môže bezpečne vykonať chirurgická liečba. Dlhodobu sa vyhodnocuje vplyv PNI na OS pacientov s rôznymi ZN. Pri ZN pankreasu sa PNI ukázal ako nezávislý negatívny prognostický faktor pri pokročilom, aj metastatickom štádiu [20,21]. Kim et al. [21] pozorovali súvis PNI < 45 s vyšším rizikom rekurencie nádoru po kurabilnej resekcii.

Aktuálne sa hodnotí súvis nižšieho PNI s infekčnými komplikáciami pacientov. Infekcie zhoršujú imunitno-nutričný a fyzický stav pacientov a môžu nepriaznivo ovplyvniť priebeh ochorenia a liečby. Roganović et al. [20] hodnotili súvis PNI pred začatím onkologickej liečby s následným výskytom infekčných komplikácií u pacientov so ZN pankreasu. Zistili, že nízka hodnota PNI, najmä < 40,5 bola asociovaná s vyšším výskytom infekcií. Hodnota 39,5 bol stanovená ako kritická hodnota pre zvýšený výskyt komplikácií. Vo všeobecnosti sa predpokladá, že nízka hodnota PNI môže predpovedať aj vyšší výskyt pooperačných komplikácií, napríklad pneumónie, uroinfekcie alebo pooperačného krvácania [22].

Pacienti s nízkym predoperačným PNI alebo pooperačným poklesom hodnoty môžu mať zvýšené riziko komplikácií po pankreatoduodenektómii [20,23]. Rungsakulkij et al. [24] demonštrovali, že PNI < 40,5 v skorom pooperačnom období významne zvyšuje riziko výskytu intraabdominálneho abscesu, infekcie v operačnej rane, pneumónie a sepsy.

Ako prediktor infekčných komplikácií slúži aj hladina sérového albumínu, ktorá odráža nielen nutričný, ale aj zápalový status pacienta. Hypoalbuminémia sa pri malígnych ochoreniach vyskytuje v dôsledku zvýšeného dopytu organizmu po aminokyselinách a pri zvýšenej mikrovaskulárnej permeabilite, ktorá



vzniká pri uvoľnení zápalových cytokínov [20]. Rungsakulkij et al. [24] potvrdili, že nízka predoperačná hladina sérového albumínu je asociovaná s vyšším výskytom pooperačných komplikácií a infekcií u pacientov so ZN pankreasu, najmä po kurabilnej resekcii. Roganović et al. [20] odporúčajú stanovenie hladiny sérového albumínu aj u pacientov pred začatím chemoterapie.

### Zápalové prognostické markery Glasgowské prognostické skóre (GPS)

GPS odzrkadľuje nutričný aj zápalový status pacienta. Hodnota sa počíta zo sérových hladín albumínu a C-reaktívneho proteínu (CRP). Delí sa na tri skupiny a to skóre 0, kde je hladina sérového albumínu  $> 35$  g/l a CRP  $< 10$  mg/l, skóre 1, kde je buď zvýšená sérová hladina CRP ( $> 10$  mg/l) pri normálnej hladine albumínu ( $> 35$  g/l) alebo znížená hladina albumínu ( $< 35$  g/l) pri normálnej hladine CRP ( $< 10$  mg/l) a skóre 2, kde je hladina CRP  $> 10$  mg/l a hladina sérového albumínu  $< 35$  g/l [23]. Jamieson et al. [26] sledovali súvis GPS so ZN pankreasu u 135 pacientov podstupujúcich pankreatoduodenektómiu. Zvýšené GPS malo signifikantný vplyv na medián prežívania. Medián prežívania u pacientov s GPS 0 bol 26,7 mesiaca, pri GPS 1 dosiahol 16,5 mesiaca a pri GPS 2 hodnotu 13,1 mesiaca. Napriek sľubným výsledkom sa používanie GPS v bežnej klinickej praxi zatiaľ neetablovalo.

### C-reaktívny proteín (CRP)

CRP je proteín syntetizovaný v pečeni počas akútnej fázy zápalového procesu v organizme. Sledovanie zatiaľ najväčšieho klinického súboru 316 pacientov so ZN pankreasu potvrdilo prognostický význam sledovania CRP pri tejto diagnóze [27]. Asociácia sa potvrdila aj s inými klinicko-patologickými parametrami. Príkladom je veľkosť tumoru, ktorá je spojená so zvýšenou hladinou CRP. Hypotézou vysvetľujúcou tento jav je, že väčšia nádorová masa vedie k aktivácii zápalovej odpovede, pri ktorej sa uvoľňujú cytokíny a degradačné produkty tumoru, ktoré zvyšujú produkciu CRP v pečeni. Elevácia hladiny bilirubínu a znížený PS stav pacienta súvisia s cholestázou/cholangiostázou asociovanou

so ZN pankreasu a zhoršujú stav pacienta s vyššou hodnotou CRP. Prognostická rola CRP môže byť vysvetlená aj popisovaným diskretným vplyvom na samotnú progresiu tumoru. Predchádzajúce pozorovania napovedajú, že nádorové bunky lákajú endotelové bunky, fibroblasty a zápalové bunky do tumoru a vytvárajú tak jedinečné mikroprostredie. Práve toto zápalové prostredie odráža zvýšenú hladinu CRP v sére. Výsledkom je ďalšie obohacovanie tumoru o cytokíny, chemokíny, angiogénne a lymfogénne faktory, ktoré ďalej stimulujú rast nádoru, angiogénu a metastázovanie. Ako pomocný faktor môže pôsobiť interleukín (IL) 6, ktorý nepriamo napomáha väzbe CRP na fosfolipidy nádorových buniek a aktivuje tak komplement, pôsobí ako opsonín a zvyšuje tak fagocytózu nádorových buniek. Ďalšia teória zvýšenej hladiny CRP v sére je sekundárna reakcia organizmu na nekrozu tumoru a lokálne poškodenie tkaniva, ktoré je spôsobené interakciou nádorovej masy a zdravého tkaniva. CRP preto nepovažujeme len za súčasť nádorového mikroprostredia, ale pravdepodobne zohráva dôležitú úlohu pri eliminácii nádorových buniek a sprostredkuje prepojenie vrodenej a získanej imunity [27].

Zvýšená hladina CRP u pacientov so ZN pankreasu je asociovaná s horším prežívaním [28]. Falconer et al. [29] sledovali 102 pacientov s neresekovateľným ZN pankreasu. Medián prežívania pacientov s proteínovou odpoveďou v akútnej fáze (CRP  $> 10$  mg/l,  $n = 45$ ) bol 66 dní v porovnaní s 222 dňami u pacientov bez proteínovej odpovede v akútnej fáze ( $n = 57$ ). Ueno et al. [30] zistili prognostický význam u 103 pacientov s metastatickým ZN pankreasu, ktorí mali iniciálnu hodnotu CRP  $> 5$  mg/l. Postoperačnú hladinu CRP sledovali u pacientov s resekovateľným ZN pankreasu Jamieson et al. [31]. Medián prežívania pacientov s pooperačným CRP  $\leq 10$  mg/l bol 21,5 mesiacov v porovnaní s 8,4 mesiacmi u pacientov s CRP  $> 10$  mg/l. Ďalej význam CRP ako negatívneho prognostického faktora prežívania pacientov s pokročilým alebo metastatickým ZN pankreasu dokázali v štúdiu s 215 pacientmi Papadoniou et al. [32]. Pri resekovateľnom štádiu bola s horším prežívaním

asociovaná už hodnota  $> 3$  mg/l predoperačne [33].

V kontraste s vyššie spomínanými výsledkami, Garcea et al. [34] publikovali výsledky sledovania 74 pacientov so ZN pankreasu, pričom súvislosť medzi hladinou CRP a dĺžkou prežívania sa v súbore nepotvrdila.

### Pomer absolútneho počtu neutrofilov a lymfocytov (NLR)

V posledných rokoch bol pomer absolútneho počtu neutrofilov a lymfocytov (neutrophil to lymphocyte ratio – NLR) skúmaný ako hematologický marker a etabloval sa ako jeden z markerov imunitnej odpovede na infekčné a neinfekčné stimuly. NLR je ovplyvnený rôznymi faktormi ako napr. vek, chronická liečba, chronické ochorenia (ischemická choroba srdca, diabetes, obezita, psychiatrické ochorenia alebo malignity). Za fyziologickú hodnotu NLR sa považuje 1–2, ako patologické označujeme hodnoty  $> 3,0$  a  $< 0,7$ . Tzv. šedá zóna 2,3–3,0 môže slúžiť ako varovanie pred rozbiehajúcim sa patologickým stavom ako napríklad onkologickým ochorením, infekciou, aterosklerózou atď. [34]. Pozorovalo sa, že infiltrácia nádoru a jeho okolia neutrofilmi je asociovaná s horším prežívaním pacientov, naopak infiltrácia lymfocytmi predpovedá prognózu lepšiu. Infiltrácia lymfocytmi je viac významná v skorších štádiách ochorenia, v porovnaní s pokročilým, či metastatickým štádiom [35].

Ako prognostický parameter pri nádorových ochoreniach NLR použili Walsh et al. [36] u pacientov podstupujúcich chirurgickú liečbu kolorektálneho karcinómu. Predoperačná hodnota NLR  $> 5$  značila horšie celkové prežívanie pacientov. Yang et al. [37] tvrdia, že NLR sa zdá byť lepším prognostickým ukazovateľom ako hladina CRP u pacientov so ZN pankreasu. Mechanizmus vyplýva zo zápalovej reakcie organizmu, ktorú vyvolávajú nádorové bunky. Okolie nádoru je infiltrované neutrofilmi a lymfocytmi a tým sa vytvára vhodné prostredie pre progresiu nádoru sekréciou IL-2, IL-6, IL-10, tumor nekrotizujúci faktor alfa (TNF-alfa) a vaskulárny endotelálny rastový faktor (vascular endothelial growth factor – VEGF). Ako rastový faktor pod-

porujúci angiogénu VEGF podporuje prekrvenie nádorového tkaniva. Zvýšená hladina TNF-alfa a IL-10 vedie k zníženiu počtu lymfocytov v krvnej plazme. Je známe, že lymfocyty zohrávajú dôležitú rolu v imunitnej obrane voči nádorovým bunkám. Infiltrácia nádorového tkaniva CD4+ T-lymfocytmi spôsobuje aktiváciu CD8+ T-lymfocytov, ktoré indukujú apoptózu nádorových buniek a pôsobia cytotoxicky. Pri ZN pankreasu je počet CD4+ T-lymfocytov relatívne nízky oproti počtu CD8+ T-lymfocytov. Znížená hladina lymfocytov vedie k horšej imunitnej odpovedi na nádorové bunky a to vedie k horšej prognóze týchto pacientov [37,38]. Yang et al. [37] v metaanalýze preukázali horšie prežívanie pacientov, ktorí mali v úvode liečby vyššiu hodnotu NLR. Taktiež zistili vzťah medzi zvýšeným NLR a niektorými patologicko-klinickými znakmi. Zvýšené NLR bolo asociované so vzdialenými metastázami, horšou diferenciáciou nádorových buniek a vyšším CRP. Taktiež sa dokázala súvislosť s nižšou hladinou albumínu a horším výkonnostným stavom. Xiang et al. [39] označili za cut-off hodnotu NLR 2,5, kde pacienti s hodnotou vyššou mali signifikantne horšie prežívanie ako pacienti s NLR hodnotou < 2,5. Rozdiel sa v prežívaní sa potvrdil iba u pacientov liečených chemoterapiou, u pacientov bez chemoterapie sa nedokázal signifikantný rozdiel. Pri skúmaní prognostickej hodnoty NLR s onkomarkerom CA 19-9 sa zistila signifikantne lepšia korelácia s prežitím bez progresie (progression-free survival – PFS) ako pri CA 19-9.

Ako potencionalny biomarker sa skúmali aj tzv. platelet-lymphocyte ratio (PLR) a lymphocyte-monocyte ratio (LMR). Nora et al. [40] sledovali pacientov s gastrointestinálnymi tumormi. Pozorovalo sa, že vyššia hodnota NLR a PLR zvyšovala riziko postihnutia lymfatických uzlín, prítomnosti metastáz alebo recidívu ochorenia. Pointer et al. [41] sledovali v kohortovej štúdií pacientov podstupujúcich kuratívnu resekciu pankreasu. OS a PFS boli signifikantne horšie pri NLR > 5. Na druhej strane, niektoré štúdie prognostický význam NLR nepotvrdili. Chawla et al. [42] v kohorte s 217 pacientmi s resekabilným ZN pan-

kreasu nepotvrdili vplyv NLR na prežívanie pacientov. Jamieson et al. [43] podobne uvádzajú v štúdií so 135 pacientmi s resekabilným ZN pankreasu, že nenašli súvis hodnoty NLR s prežívaním pacientov.

#### Index systémovej zápalovej odpovede (SIRI)

Tzv. systemic inflammatory response index (SIRI) je hodnota získaná z výpočtu pomeru absolútneho počtu neutrofilov, monocytov k lymfocytom. Využíva sa ako marker pri rôznych onkologických ochoreniach a potenciál má aj pri ZN pankreasu. Neutrofilia zhoršuje prežívanie pacientov so ZN pankreasu a podobný vplyv môžu mať aj monocyty či trombocyty. Qi et al. [44] vo veľkom kohortovom klinickom skúšaní sledovali pacientov s pokročilým alebo metastatickým ZN pankreasu. Pacienti so SIRI < 1,8 mali signifikantne lepšie OS aj PFS. Prediktívna hodnota SIRI bola vyššia ako hodnota NLR a LMR.

Pacheco-Barcia et al. [45] v retrospektívnej analýze so 161 pacientmi s metastatickým ZN pankreasu hodnotili SIRI v úvode liečby a pri progresii ochorenia. Hodnota SIRI > 2,3 na začiatku liečby bola negatívnym prediktorom prežívania v porovnaní s hodnotou < 2,3 (5 vs. 16 mesiacov). Priemerná hodnota SIRI po liečbe narástla (medián pre-SIRI  $1,6 \times 10^9/l$ ; medián post-SIRI  $2,3 \times 10^9/l$ ). Hodnota SIRI bola vstupne nižšia u pacientov s odpoveďou na liečbu v porovnaní s pacientmi s následnou progresiou ochorenia ( $2,7 \times 10^9/l$  vs.  $1,2 \times 10^9/l$ ). Hodnota post-SIRI >  $2,3 \times 10^9/l$  bola spojená s kratším OS v porovnaní s hodnotou <  $2,3 \times 10^9/l$  (8 vs. 17 mesiacov). Vplyv hodnoty SIRI sa preukázal aj v retrospektívnej observácii pacientov podľa chemoterapeutického režimu. Pri SIRI > 2,3 pacienti benefitovali viac z režimu FOLFIRINOX v porovnaní s režimom gemcitabín, nab-paclitaxel/sólo gemcitabín (17 vs. 6 a 4 mesiace). Pri SIRI < 2,3 sa štatistická významnosť nepotvrdila.

#### Systemic immune-inflammation index (SII)

SII je výpočtom pomeru trombocytov, absolútneho počtu neutrofilov ku abso-

lútnemu počtu lymfocytov. Slúžil ako nezávislý prognostický faktor pôvodne pri hepatocelulárnom karcinóme. Následne bola jeho prognostická hodnota dokázaná pri iných malignitách, ako napr. kolorektálny či renálny karcinóm, skvamocelulárny karcinóm pažeráka, karcinóm pľúc či prostaty. Nedávne štúdie potvrdzujú jeho prognostickú hodnotu aj pri ZN pankreasu. Kumulácia neutrofilov v nádorovom tkanive spúšťa kaskádu uvoľňovania viacerých typov cytokínov a chemokínov. Trombocyty podporujú adhéziu nádorových buniek na endotel ciev a tým bránia vstupu imunitných buniek do nádorového tkaniva. Uvoľňujú sa aj pro-angiogénne a od trombocytov odvodené rastové faktory, ktoré stimulujú rast tumoru a tvorbu metastáz. Lymfocyty podporujú obranu organizmu voči nádorovému tkanivu a ich znížený počet môže podporovať rast tumoru.

Vysoké hodnoty SII, trombocytov a neutrofilov a nízke hodnoty lymfocytov oslabujú imunitnú odpoveď organizmu a pomáhajú tak rastu tumoru. Metaanalýza sledujúca 1 749 pacientov v štyroch nezávislých štúdiách potvrdila súvis so skráteným OS u pacientov s vyššou hodnotou SII, vplyv na PFS sa nepreukázal [46]. Murthy et al. [47] sledovali SII u pacientov, ktorí podstúpili neoadjuvantnú liečbu. Hodnota SII > 900 po ukončení neoadjuvantnej liečby bola asociovaná s horším OS (31,9 vs. 26,1 mesiacov). Hodnota SII pred začiatkom neoadjuvantnej liečby však štatistický význam nepreukázala.

#### Záver

V súčasnosti predstavuje liečba ZN pankreasu (predovšetkým adenokarcinómu) jednu z najväčších výziev v onkológii. Napriek využitiu intenzívnych režimov systémovej liečby je prežívanie v pokročilom štádiu ochorenia nepriaznivé. Trendy incidencie a mortality tohto ochorenia v SR i v ČR sú alarmujúce a globálne sa tieto krajiny zaraďujú medzi krajiny s najvyššou úmrtnosťou. Tento trend môže byť ovplyvnený aj demografickými zmenami, ako starnutie populácie. Dominantný vplyv z pohľadu prognózy ochorenia má klinické resp. patologické štádium a charakteristiky nádoru.

Z pohľadu definovania prognózy pacienta a prípadnej predikcie liečebnej odpovede najmä v lokálne pokročilom a metastatickom štádiu sa aktuálne skúmajú rôzne biomarkery, pomocou ktorých by bola možná stratifikácia pacientov.

Prezentovaný komplexný naratívny prehľad zdôrazňuje možnosti využitia nových biomarkerov pri liečbe ZN pankreasu. Medzi ukazovatele, ktoré hodnotia celkový stav pacientov patrí najmä stanovenie PS a kľúčových nutričných ukazovateľov, ako je obezita, BMI a PNI. Tieto markery kriticky informujú o klinickom stave pacienta a pomáhajú pri rozhodnutí o stratégii liečby. Presnejšie stanovujú pacientovu spôsobilosť podstúpiť intenzívnejšiu terapiu, ako aj dospieť k liečebnej odpovedi. Ako nádejné sa aktuálne ukazuje využitie zápalových markerov ako GPS, CRP, NLR, SIRI a SII, ktoré sa v niektorých klinických skúškach ukázali ako významné prediktory prognózy a terapeutickú odpovede. Tieto biomarkery nie sú len indikátorom biologickej agresivity ochorenia, ale odzrkadľujú aj reakciu imunitného systému na nádor. Z biologického rutinného hľadiska význam týchto markerov presahuje rámec jednoduchej diagnostiky. Odrážajú komplexnú súhru medzi progresiou nádoru a zápalovou odpoveďou organizmu. Cieľom zápalovej odpovede môže byť snaha organizmu o ohraničenie nádorovej proliferácie, na druhej strane sa uvoľnením kaskády cytokínov a iných látok môže podporiť progresia nádoru a metastázovanie. Tieto procesy podčiarkujú dvojité úlohu zápalových reakcií, ktoré môžu podporiť, ale aj zabrániť dosiahnutie priaznivých terapeutických výsledkov. Napriek potenciálu týchto markerov transformovať klinické postupy, ich integrácia do rutinného klinického prostredia je zatiaľ pomalá. Táto váhavosť čiastočne pramení z potreby rozsiahlejšej validácie v klinickom výskume ako aj definovania najúčinnějších prognostických a prediktívnych markerov.

Ako ukazujú predložené výsledky, využitie biomarkerov by malo viesť k lepšej individualizácii terapeutických postupov, ktoré by v konečnom dôsledku viedli k lepším výsledkom liečby a po-

máhali riešiť terapeutickú výzvu, akou ZN pankreasu jednoznačne je.

### Literatúra

- Kaušitz J, Ondruš D (eds). Špeciálna onkológia. Bratislava: Solen 2020: 712.
- World Cancer Research Fund International. Worldwide cancer data. [online]. Available from: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/worldwide-cancer-data/>.
- Národné centrum zdravotníckych informácií SR. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2014. [online]. Dostupné z: [https://www.nczisk.sk/Statisticka\\_vystupy/Tematicke\\_statisticke\\_vystupy/Onkologia/Vystupy\\_NOR\\_SR/Pages/Incidencia-zhubnych-nadorov.aspx](https://www.nczisk.sk/Statisticka_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/Onkologia/Vystupy_NOR_SR/Pages/Incidencia-zhubnych-nadorov.aspx).
- Národné centrum zdravotníckych informácií SR. Očakávaný počet novodiagnostikovaných zhubných nádorov v SR v rokoch 2017–2021. [online]. Dostupné z: [https://www.nczisk.sk/Statisticka\\_vystupy/Tematicke\\_statisticke\\_vystupy/Onkologia/Ocakavany\\_pocet\\_novodiagnostikovanych\\_zhubnych\\_nadorov\\_SR/Pages/default.aspx](https://www.nczisk.sk/Statisticka_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/Onkologia/Ocakavany_pocet_novodiagnostikovanych_zhubnych_nadorov_SR/Pages/default.aspx).
- Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhubných nádorů v České republice [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
- Štatistický úrad SR: Zomrelí podľa príčiny smrti, veku, pohlavia a trvalého pobytu – SR, 2023. [online]. Dostupné z: [https://slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/products/informationmessages/inf\\_sprava\\_detail](https://slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/products/informationmessages/inf_sprava_detail).
- Dell'Aquila E, Fulgenzi Cam, Minelli A et al. Prognostic and predictive factors in pancreatic cancer. *Oncotarget* 2020; 11(10): 924–941. doi: 10.18632/oncotarget.27518.
- Karnofsky DA, Abelmann WH, Crave RL et al. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1948; 1(4): 634–656.
- Azam F, Latif MF, Farooq A et al. Performance status assessment by using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) score for cancer patients by oncology healthcare professionals. *Case Reports in Oncology* 2019; 12(3): 728–736. doi: 10.1159/000503095.
- Le N, Sund M, Vinci A et al. Prognostic and predictive markers in pancreatic adenocarcinoma. *Dig Liver Dis* 2016; 48(3): 223–230. doi: 10.1016/j.dld.2015.11.001.
- Sezgin C, Karabulut B, Uslu R et al. Gemcitabine treatment in patients with inoperable locally advanced/metastatic pancreatic cancer and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40(12): 1486–1492. doi: 10.1080/00365520510023819.
- Tas F, Sen F, Odabas H et al. Performance status of patients is the major prognostic factor at all stages of pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol* 2013; 18(5): 839–846. doi: 10.1007/s10147-012-0474-9.
- Bilici A. Prognostic factors related with survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20(3): 10802–10812. doi: 10.3748/wjg.v20.i3.10802.
- Li D, Morris JS, Liu J et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA* 2009; 301(24): 2553–2562. doi: 10.1001/jama.2009.886.
- Bracci PM. Obesity and pancreatic cancer: overview of epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Carcinog* 2011; 51(1): 53–63. doi: 10.1002/mc.20778.
- Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nature Rev Cancer* 2004; 4(8): 579–591. doi: 10.1038/nrc1408.
- Fleming JB, Gonzalez RJ, Petzel MQ et al. Influence of obesity on cancer-related outcomes after pancreatic resection to treat pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg* 2009; 144(3): 216–221. doi: 10.1001/archsurg.2008.580.
- Tsai S, Chot MA, Assumpcao L et al. Impact of obesity on perioperative outcomes and survival following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: A large single-institution study. *J Gastrointest Surg* 2010; 14(7): 1143–1150. doi: 10.1007/s11605-010-1201-3.
- Onodera T, Goseki N, Kosagi G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1984; 85(9): 1001–1005.
- Roganović B, Manojlović N, Perić et al. The usefulness of prognostic nutritional index in predicting infection in patients with newly diagnosed pancreatic cancer. *Biomed J Sci & Tech Res*, 2021; 34(2): 26589–26595.
- Kim KH, Hwang HG, Kang IC et al. Oncologic impact of preoperative nutritional index change in resected pancreatic cancer following neoadjuvant chemotherapy. *Pancreatol* 2020; 20(2): 247–253. doi: 10.1016/j.pan.2019.12.006.
- Sagawa M, Yokomizo H, Yoshimatsu K et al. The influence of immunity, nutrition, and physical function on the onset of pneumonia after colorectal cancer resection. *Gan To Kagaku Ryoho* 2018; 45(10): 1486–1488.
- Sun K, Chen S, Xu J et al. The prognostic significance of the prognostic nutritional index in cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140(9): 1537–1549. doi: 10.1007/s00432-014-1714-3.
- Rungskulkij N, Tangtawe P, Suragul W et al. Correlation of serum albumin and prognostic nutritional index with outcomes following pancreaticoduodenectomy. *World J Clin Cases* 2019; 7(1): 28–38. doi: 10.12998/wjcc.v7.i1.28.
- Aoyama T, Maezawa Y, Hashimoto I et al. Clinical impact of nutrition and inflammation assessment tools in pancreatic cancer treatment. *Anticancer Res* 2023; 43(9): 3849–3860. doi: 10.21873/anticancer.16572.
- Jamieson NB, Mohamed M, Oien KA et al. The relationship between tumor inflammatory cell infiltrate and outcome in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2012; 19(11): 3581–3590. doi: 10.1245/s10434-012-2370-y.
- Szkandera J, Stotz M, Absenger M et al. Validation of C-reactive protein levels as a prognostic indicator for survival in a large cohort of pancreatic cancer patients. *Br J Cancer* 2013; 110(1): 183–188. doi: 10.1038/bjc.2013.701.
- Bonazzi VF, Auode LG, Brosda S et al. C-reactive protein is a prognostic biomarker in pancreatic ductal adenocarcinoma patients. *Asia Pac J Clin Oncol* 2023. [In press]. doi: 10.1111/ajco.13993.
- Falconer JS, Fearon KC, Ross JA et al. Acute-phase protein response and survival duration of patients with pancreatic cancer. *Cancer* 1995; 75(8): 2077–2082. doi: 10.1002/1097-0142(19950415)75:8<2077::aid-cnrc2820750808>3.0.co;2-9.
- Ueno H, Okada S, Okusaka T et al. Prognostic factors in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma receiving systemic chemotherapy. *Oncology* 2000; 59(4): 296–301. doi: 10.1159/000012186.
- Jamieson NB, Glen P, Mcmillan DC et al. Systemic inflammatory response predicts outcome in patients undergoing resection for ductal adenocarcinoma head of pancreas. *Br J Cancer* 2004; 92(1): 21–23. doi: 10.1038/sj.bjc.6602305.
- Papadoniou N, Kosmas CH, Gennatas K et al. Prognostic factors in patients with locally advanced (unresectable) or metastatic pancreatic adenocarcinoma: a retrospective analysis. *Anticancer Res* 2008; 28(1B): 543–549. doi: 10.1038/sj.bjc.6602305.
- Sanjay P, De Figueiredo RS, Leaver H et al. Preoperative serum C-reactive protein levels and postoperative lymph node ratio are important predictors of survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma. *JOP* 2012; 13(2): 199–204.
- Garcea G, Ladwa N, Neal CP et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is associated with re-

- duced disease-free survival following curative resection of pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg* 2011; 35(4): 868–872. doi: 10.1007/s00268-011-0984-z.
35. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratislavské Lekárske Listy* 2021; 122(7): 474–488. doi: 10.4149/BLL\_2021\_078.
36. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2021; 91(3): 181–184. doi: 10.1002/jso.20329.
37. Yang JJ, Hu ZG, Shi WX et al. Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21(9): 2807–2815. doi: 10.3748/wjg.v21.i9.2807.
38. Ventriglia J, Petrillo A, Huera AM et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of poor prognosis in metastatic pancreatic cancer patients treated with nab-paclitaxel plus gemcitabine: a propensity score analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2373868. doi: 10.1155/2018/2373868.
39. Xiang ZJ, Hu T, Wang Y et al. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) was associated with prognosis and immunomodulatory in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). *Biosci Rep* 2020; 40(6): BSR20201190. doi: 10.1042/BSR20201190.
40. Nora I, Shridhar R, Huston J et al. The accuracy of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio as a marker for gastrointestinal malignancies. *J Gastrointest Oncol* 2018; 9(5): 972–978. doi: 10.21037/jgo.2018.08.05.
41. Ponter D Jr, Roife D, Powers BD et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, not platelet to lymphocyte or lymphocyte to monocyte ratio, is predictive of patient survival after resection of early-stage pancreatic ductal adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2020; 20(1): 750. doi: 10.1186/s12885-020-07182-9.
42. Chawla A, Huang TL, Ibrahim AM et al. Pretherapy neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio do not predict survival in resectable pancreatic cancer. *HPB* 2024; 20(5): 398–404. doi: 10.1016/j.hpb.2017.10.011.
43. Jamieson NB, Denley SM, Logue J et al. A prospective comparison of the prognostic value of tumor- and patient-related factors in patients undergoing potentially curative surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(8): 2318–2328. doi: 10.1245/s10434-011-1560-3.
44. Qi Q, Zhuang L, Shen Y et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer* 2016; 122(14): 2158–2167. doi: 10.1002/cncr.30057.
45. Pacheco-Barcia V, Mondéjar SR, France T et al. A systemic inflammation response index (SIRI) correlates with survival and predicts oncological outcome for mFOL-FIRINOX therapy in metastatic pancreatic cancer. *Pancreatology* 2020; 20(2): 254–264. doi: 10.1016/j.pan.2019.12.010.
46. Li X, Lin H, Ouyang R et al. Prognostic significance of the systemic immune inflammation index in pancreatic carcinoma patients: a meta-analysis. *Bioscience Reports* 2021; 41(8): BSR20204401. doi: 10.1042/BSR20204401.
47. Murthy P, Zenati MS, Al AA et al. Prognostic value of the systemic immune-inflammation Index (SII) after neoadjuvant therapy for patients with resected pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2019; 27 (3): 898–906. doi: 10.1245/s10434-019-08094-0.



# Copy number variation and clinical response to chemotherapy and bevacizumab in the Czech metastatic colorectal cancer patients

Variabilita počtu kopií genů a léčebná odpověď na chemoterapii a bevacizumab u českých pacientů s metastatickým karcinomem kolorekta

Stránská J.<sup>1,2</sup>, Bartáková K.<sup>1</sup>, Rožánková Z.<sup>1</sup>, Kotková L.<sup>1</sup>, Vrbková J.<sup>1</sup>, Trojanec R.<sup>1</sup>, Flodr P.<sup>3</sup>, Jurtíková H.<sup>1,2</sup>, Líznerová B.<sup>1,2</sup>, Drábek J.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Czech Republic

<sup>2</sup>University Hospital Olomouc, Czech Republic

<sup>3</sup>Institute of Clinical and Molecular Pathology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Czech Republic

## Summary

**Background:** Despite bevacizumab being the first biological agent approved for the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC), there is not any established DNA biomarker to improve its efficacy and personalize the treatment. **Materials and methods:** Thirty patients with mCRC on bevacizumab therapy (15 with a good response and 15 with a poor response) from the University Hospital Olomouc were followed. Formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) samples were used for copy number variation (CNV) analysis using the OncoScan FFPE Assay Kit in order to capture approx. 900 tumor genes. **Results:** In the group of good responding patients, 102 genes (classified as ATPases, type AAA, neuronal signal transmission, regulation of transcription, and superior domain PH type), potentially significant positive predictive tumor biomarkers of bevacizumab treatment, were found. In the poorly responding group, 74 potentially negative predictive genes (classified as galectines, Jak-STAT signalling pathway, MAPK cascade, differentiation, and F-box associated domain) were identified. **Conclusion:** In the pilot study, we found promising copy number variation biomarkers of bevacizumab response in FFPE samples of mCRC patients. The validation phase should be focused especially on the genes associated with angiogenesis (*AGRN*, *MAPK8*, *ARHGAP22*, *LGALS13*, *LGALS4*, *ZFP36*, and *MYC*), tumorigenesis (*DVL1*), and tumor proliferation (*IFNL1*, *IFNL2*, *IFNL3*, *MAP3K10*, and *MAP4K1*).

## Key words

bevacizumab – colorectal carcinoma – structural genetic variation

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.



Prof. Jiří Drábek, PhD

Ústav molekulární a translační medicíny

Hněvotínská 1333

779 00 Olomouc

Czech Republic

e-mail: jiri\_drabek@seznam.cz

Submitted/Obdrženo: 8. 1. 2024

Accepted/Přijato: 12. 6. 2024

doi: 10.48095/ccko2024277

## Souhrn

**Východiska:** Přestože je bevacizumab prvním biologickým léčivem schváleným pro léčbu metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC), neexistuje žádný zavedený DNA biomarker, který by zlepšil jeho účinnost a personalizoval léčbu. **Materiál a metody:** Sledováno bylo 30 pacientů s mCRC na terapii bevacizumabem (15 s dobrou odpovědí a 15 se špatnou odpovědí) z Fakultní nemocnice Olomouc. Pro analýzu variací v počtu kopií genů (copy number variation – CNV) byly použity vzorky FFPE a OncoScan FFPE Assay Kit, který zachycuje přibližně 900 nádorových genů. **Výsledky:** Ve skupině dobře reagujících pacientů bylo jako potenciálně významné pozitivní prediktivní nádorové biomarkery léčby bevacizumabem identifikováno 102 genů (klasifikovaných jako ATPázy, typ AAA, neuronální přenos signálu, regulace transkripce a domény typu PH superior). Ve špatně reagující skupině bylo identifikováno 74 potenciálně negativních prediktivních genů (klasifikovaných jako galektiny, signální dráha Jak-STAT, kaskáda MAPK, diferenciacce a doména asociovaná s F-boxem). **Závěr:** V pilotní studii jsme našli slibné biomarkery variace počtu kopií odpovědi na bevacizumab v FFPE vzorcích nádorů pacientů s mCRC. Validační fáze by měla být zaměřena zejména na geny spojené s angiogenezí (*AGRN*, *MAPK8*, *ARHGAP22*, *LGALS13*, *LGALS4*, *ZFP36* a *MYC*), tumorigenezí (*DVL1*) a proliferací tumoru (*IFNL1*, *IFNL2*, *IFNL3*, *MAP3K10* a *MAP4K1*).

## Klíčová slova

bevacizumab – kolorektální karcinom – variabilita počtu kopií segmentů DNA

## Introduction

Bevacizumab (Avastin®, F. Hoffman-La Roche AG, Basel, Switzerland) is a recombinant humanized monoclonal antibody that binds extracellularly to vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), preventing its interaction with VEGF receptors (VEGFR) on the surface of endothelial cells. Bevacizumab inhibits the angiogenic activity of VEGF-A, thus limiting the formation of new blood vessels (antiangiogenic effect) and reducing the density of existing vasculature (antivascular effect) [1,2]. Bevacizumab used to be the mainstay of targeted biological colorectal cancer (CRC) therapy for patients with mutations in *RAS* genes (40–50% cases) [3] in whom cetuximab or panitumumab cannot be used [4]. According to Institute of Biostatistics and Analyses, Brno, Czech Republic, bevacizumab is usually part of the FOLFOX or XELOX combination treatment for CRC in Czech cancer centers. Compared to cetuximab, bevacizumab prolongs overall survival and progression-free survival

(PFS) in right-sided *RAS* wildtype and *BRAF* wildtype and *BRAF* mutant tumors [5,6].

Despite bevacizumab being the first biological agent approved for metastatic colorectal cancer (mCRC), there is not any established DNA biomarker to improve its efficacy [7]. It does not mean that such a marker was not searched for: somatic mutations in *NRAS*, *BRAF*, and/or *PIK3CA* gene were suggested as a negative prognostic biomarker [8]. Even mutation in *KRAS* that disqualifies patients for cetuximab and panitumumab treatment and originally steered patient to bevacizumab treatment is suggested as a negative prognostic factor of bevacizumab [8,9]. Also, many single nucleotide polymorphisms (germ-line variants) in genes are involved in inflammation, immune system, and *RAS* signalling [10–13]. However, none of these markers was confirmed in independent studies or used clinically.

We hypothesize that somatic DNA variants, biomarkers of bevacizumab treat-

ment, exist but were for a long time overlooked because of technical limitations – because they pose copy number variants (CNVs). Such type of variation now became accessible for testing using technology of molecular inversion probes.

## Material and methods

Clinical records of 142 patients with metastatic colorectal cancer treated at University Hospital Olomouc were used to select 15 + 15 patients according to their clinical response to bevacizumab treatment. The tumor tissue was examined by an experienced pathologist and the percentage of tumor cells was determined. Formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) sections were used to isolate genomic DNA using the Cobas DNA Sample Preparation Kit (Roche). DNA quantification was performed by qPCR and was related to the concentration of the operational gene *GAPDH* in the sample compared to the standard [14].

Tab. 1. Patients' cohort parameters.

	Poor responding patients	Good responding patients
sex	8 female / 7 male	7 female / 8 male
age	42–76 years (median 62 years)	45–70 years (median 62 years)
tumor tissue	10 primary carcinomas / 5 metastasis	7 primary carcinomas / 8 metastasis
colon	3 right / 12 left	3 right / 12 left
therapy length	median 168 days	median 236 days

Tab. 2. Patients' characteristics in both cohorts.

	Sex	Age at diagnosis	Tumor tissue	Tissue origin	Colon	Therapy length (days)	PFS (months)
<b>Poor responding patients</b>							
patient 1	M	66	meta	rectosigmoid junction	left	98	3
patient 2	F	64	prim	rectum	left	108	4
patient 3	M	63	prim	sigmoid colon	left	154	5
patient 4	F	60	meta	caecum	right	245	8
patient 5	M	64	prim	ascending colon	right	161	8
patient 6	M	52	prim	ascending colon	right	111	9
patient 7	M	61	prim	rectum	left	161	5
patient 8	F	64	meta	rectum	left	120	5
patient 9	F	57	prim	rectosigmoid junction	left	168	6
patient 10	F	56	prim	sigmoid colon	left	181	6
patient 11	F	62	meta	rectum	left	177	6
patient 12	F	42	prim	sigmoid colon	left	189	6
patient 13	M	49	prim	sigmoid colon	left	180	7
patient 14	M	69	prim	rectum	left	236	7
patient 15	F	76	meta	splenic flexure	left	184	6
<b>Good responding patients</b>							
patient 16	M	62	prim	large intestine	left	301	10
patient 17	M	65	prim	rectum	left	154	13
patient 18	F	68	meta	sigmoid colon	left	877	14
patient 19	M	59	meta	caecum	right	236	14
patient 20	F	70	meta	caecum	right	739	16
patient 21	F	65	prim	sigmoid colon	left	113	10
patient 22	M	68	prim	hepatic flexure	right	245	11
patient 23	F	49	meta	rectum	left	159	12
patient 24	M	54	prim	rectum	left	499	12
patient 25	F	52	prim	rectum	left	351	18
patient 26	M	45	prim	sigmoid colon	left	238	18
patient 27	F	65	meta	rectum	left	168	19
patient 28	M	61	meta	sigmoid colon	left	132	23
patient 29	M	51	meta	sigmoid colon	left	109	94
patient 30	F	69	meta	sigmoid colon	left	145	11

meta – metastases, PFS – progression-free survival, prim – primary

Analysis of DNA segment copy number variation (CNV) was performed using the OncoScan FFPE Assay Kit 1.0 (Thermo Fisher Scientific), which uses molecular inversion probe (MIP) technology and is designed primarily for analysis in lim-

ited amounts of degraded FFPE-derived DNA. An input amount of 80 ng of DNA is sufficient. The probes are designed for more than 220,000 single nucleotide polymorphisms (SNPs) located every 50–120 kb in approx. 900 tumor genes.

The OncoScan FFPE Assay protocol was performed according to the manufacturer's instructions.

After scanning the arrays, raw data were obtained in the form of CELL files, which were analyzed using OncoScan

Console 1.3 (Thermo Fisher Scientific). Quality control of MAPD and ndSNPQC parameters was also performed. Subsequently, the data were analyzed in R software [15] using the rCGH package [16]. The resulting segmentation data obtained by the segmentCGH function were normalized by the EMnormalize function with default parameter settings, except for the mergeVal parameter set to 0. This normalized segmentation file was divided into two subsets according to the experimental groups. Both these segmentation subsets were further analyzed with the GISTIC 2 tool [17] to identify significant tumor targets in the genome. The threshold log<sub>2</sub> ratio value for the section with loss of DNA segments (deletion section) was set to -0.3 (19% decrease) and for the section with increased DNA segment copy number (amplified section) to 0.3 (23% increase). This resulted in the identification of sites in the genome with a demonstrably higher or lower copy number in each experimental group compared to the normal population and the genes located in these sections. The DAVID database version 6.8 [18] and its Functional Annotation Chart tool were used to annotate genes.

## Results

The combination of chemotherapy and biological therapy (first-line FOLFOX and bevacizumab), mutated *KRAS* gene, wildtype *BRAF* gene, and PFS were taken into account in the selection process, which divided the 30 patients into a poor responding group (PFS ≤ 9 months) and a well responding group (PFS ≥ 10 months). The experimental groups consisted of 15 men and 15 women aged 42 to 76 years at the time of the initiation of bevacizumab treatment (with a median age of 62 years), from whom 13 metastases (meta) and 17 primary tumors (prim) were collected (Tab. 1, 2). Tissue samples from study patients were obtained with informed consent and the study was approved by the ethical committee of University Hospital Olomouc (NV15-31230A).

In the group of good responding patients, 102 genes, potentially significant positive predictive tumor biomarkers of

bevacizumab treatment, were found. In the poor responding group, 74 potentially negative predictive genes were identified.

In the group of good responders, only the 18p11.32 region, where 14 genes were located, was significantly amplified, while multiple regions were significantly deleted: 1p36.33 (61 genes), 8p11.22 (2 genes), 10q11.23 (21 genes), 14q32.33 (2 genes), 16p13.3 (1 gene), and 20p12.1 (1 gene) (Fig. 1 A, B, on the left). In the poor responding group, regions with increased copy number of segments 8q24.21 (1 gene), 14q12 (1 gene) and 19q13.2 (72 genes) were found (Fig. 1A, on the right), but no deletion exceeded the threshold of 0.25 (Fig. 1B, on the right).

Using the Functional Annotation Chart function, the DAVID gene ontology tool version 6.8 divided the genes identified in the group of good responders into four groups at the 5% significance level. Almost all genes were lying within regions with a loss of DNA segments, except for the *THOC1* gene, and accounted for no more than 5% of the total number of genes in this group (identified in this group of patients). The first group consisted of ATPase enzymes (*ATAD3A*, *ATAD3B*, and *ATAD3C*) occurring in the 1p36.33 region. The next group consisted of genes involved in neuronal signal transduction (*AGRN*, *MAPK8*, *DVL1*, *CHAT*, and *SLC18A3*) from 1p36.33 and 10q11.23. *ERCC6* from 10q11.23 and *THOC1* from 18p11.32 were included in the group involved in transcription regulation. A group of genes from the 1p36.33 and 10q11.23 regions encode proteins with the PH domain involved in signal transduction processes. Some of them have GTPase activity, while others bind to phospholipids (*AGAP4*, *ACAP3*, *ARHGAP22*, *WDFY4*, and *PLEKHN1*).

In the group of patients with poor response to bevacizumab treatment, five groups of amplified genes were generated at a 5% significance level after analysis in the DAVID tool. The genes accounted for a maximum of 11% of the total number of genes in this group and are almost exclusively found in the 19q13.2 region. The *CLC*, *LGALS13*, *LGALS17A*, *LGALS14*, *LGALS16*, *LGALS4*,

*LGALS7*, and *LGALS7B* genes belong to the carbohydrate-binding galectins involved in apoptotic and hydrolytic processes.

The *IFNL1*, *IFNL2*, and *IFNL3* genes are involved in the positive regulation of the immune response and contribute to the Jak-STAT signalling pathway. The *MAP3K10*, *MAP4K1*, *ZFP36*, *PSMC4*, *PSMD8*, *MYC*, and *RASGRP4* genes are part of the MAPK signalling pathway. The *EID2*, *EID2B*, *SIRT2*, *CATSPERG*, *DLL3*, and *GGN* genes are associated with differentiation. The *FBXO17*, *FBXO27*, and *NCCRP1* genes encode F-box proteins involved in protein degradation (Tab. 3).

## Discussion

We performed the analysis on a cohort of 30 patients that was divided into two subcohorts depending on their good or poor response to bevacizumab treatment. We discovered several groups of genes that may be related to cancer initiation, development, and spread.

In the good responding patients' group, we found three genes belonging to the AAA-ATPase family (namely *ATAD3A*, *ATAD3B*, and *ATAD3C*) in the DNA segment loss region. Of this group, the *ATAD3A* gene is most frequently found in patients with lung adenocarcinoma. Overproduction of *ATAD3A* is associated with increased resistance to therapy and poorer prognosis [19,20]. Similar findings also apply to astrocytomas, in which the production of *ATAD3B* may be involved in chemoresistance. In contrast, oligodendrogliomas do not produce *ATAD3* protein at all and are among the treatment-sensitive gliomas [21]. *ATAD3B* somatic mutation is associated with shorter overall survival and appeared only in metastatic patients [22]. Treatment resistance has also been confirmed for these genes in patients with breast and prostate cancer [23, 24].

Furthermore, a group of genes involved in neuronal signal transmission was created in the annotation tool for this group of patients, including *AGRN*, *MAPK8*, *DVL1*, *CHAT*, and *SLC18A3* genes, which were also located in the region with loss of DNA segments. Agrin (*AGRN*), a heparan sulphate polysaccharide found both on the cell surface and

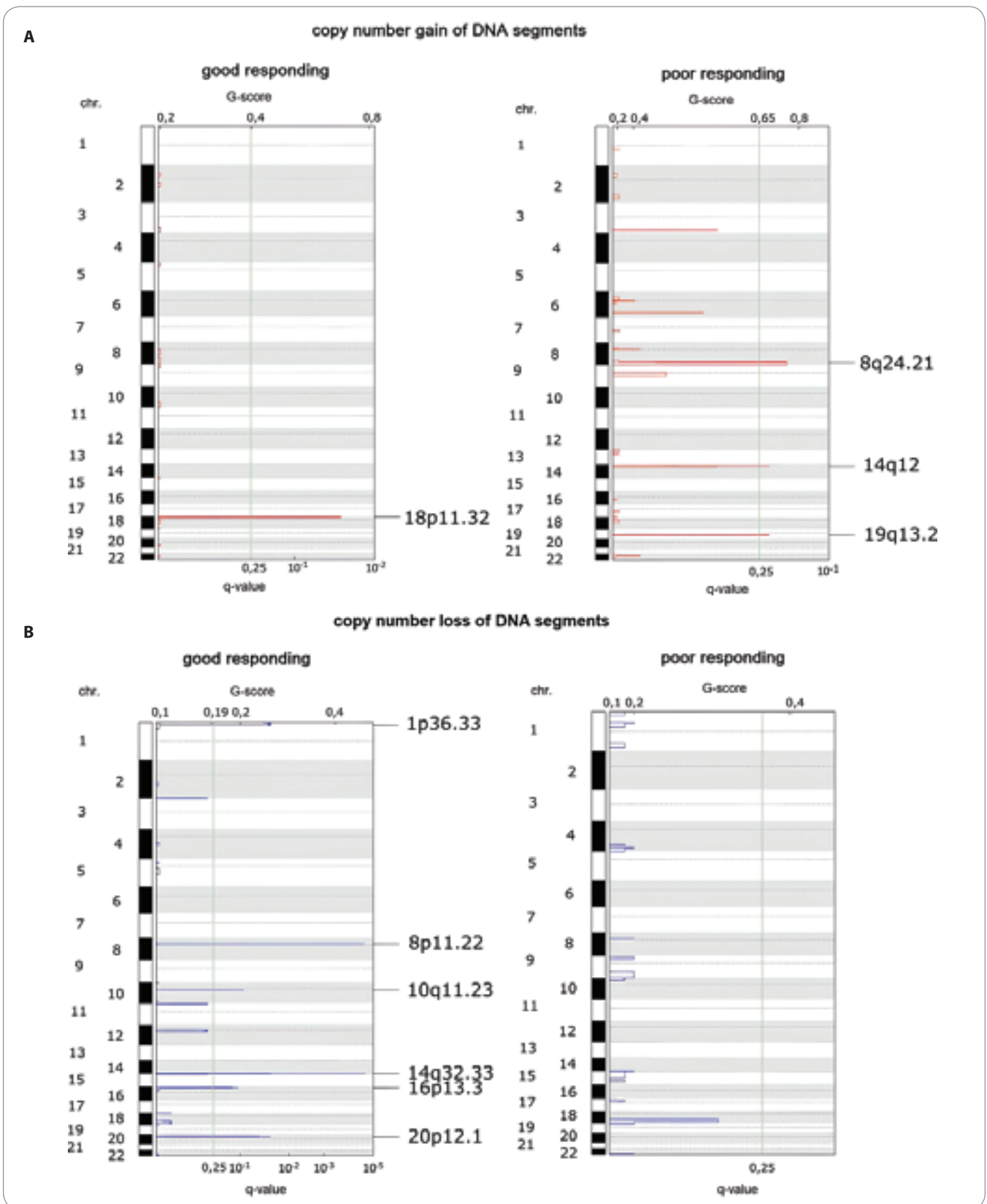


Fig. 1. An amplification/gain plot (A) and deletion/loss plot (B) generated by GISTIC 2 that identifies significant tumour targets in the genome by analysing all features with increased copy numbers of DNA segments within selected regions. The G-score value takes into account the intensity of the aberration as well as the frequency of its occurrence across samples. The q-value = 0.25, illustrated by the green line, represents the significance threshold.



**Tab. 3. Significant functional groups of genes overview.**

	Altered area	Genes in the area	Frequency of signal
<b>Good responding patients</b>			
ATPases, type AAA	1p36.33	<i>ATAD3A</i> , <i>ATAD3B</i> , and <i>ATAD3C</i>	7/15
neuronal signal transmission	1p36.33	<i>AGRN</i> and <i>DVL1</i>	7/15
	10q11.23	<i>MAPK8</i> , <i>CHAT</i> , and <i>SLC18A3</i>	2/15
regulation of transcription	10q11.23	<i>ERCC6</i>	2/15
	18p11.32	<i>THOC1</i>	3/15
superior domain PH type	1p36.33	<i>ACAP3</i> and <i>PLEKHN1</i>	7/15
	10q11.23	<i>AGAP4</i> , <i>ARHGAP22</i> , and <i>WDFY4</i>	2/15
<b>Poor responding patients</b>			
galectines	19q13.2	<i>CLC</i> , <i>LGALS13</i> , <i>LGALS17A</i> , <i>LGALS14</i> , <i>LGALS16</i> , <i>LGALS4</i> , <i>LGALS7</i> , and <i>LGALS7B</i>	8/15
Jak-STAT signalling pathway	19q13.2	<i>IFNL1</i> , <i>IFNL2</i> , and <i>IFNL3</i>	8/15
MAPK cascade	19q13.2	<i>MAP3K10</i> , <i>MAP4K1</i> , <i>ZFP36</i> , <i>PSMC4</i> , <i>PSMD8</i> , and <i>RASGRP4</i>	8/15
	8q24.21	<i>MYC</i>	12/15
differentiation	19q13.2	<i>EID2</i> , <i>EID2B</i> , <i>SIRT2</i> , <i>CATSPERG</i> , <i>DLL3</i> , and <i>GGN</i>	8/15
F-box associated domain	19q13.2	<i>FBXO17</i> , <i>FBXO27</i> , and <i>NCCRP1</i>	8/15

intracellularly, is important in angiogenesis [25,26]. This protein has been produced in increased amounts by bile duct and liver cancer cells as well as squamous cell carcinoma cells, where it has been involved in cell migration, cell adhesion and resistance to treatment [27,28].

Mitogen-activated protein kinases (*MAPK8*, formerly *JNK1*) are involved in many functions in the body – cell proliferation, differentiation, survival, stress response, apoptosis, and cell transformation by activated oncogenes in many cell types [29]. The overproduction of *MAPK8* protein in healthy organisms promotes invasiveness and angiogenesis and is involved in tumor progression and resistance to cytostatic drugs [30–32]).

The *DVL1* gene is part of the Wnt signalling pathway, which has a function in embryogenesis and tumorigenesis. Increased *DVL1* production accelerates breast tumor growth and in CRC, it is associated with the perineural spread of tumor and liver metastasis [33–35]. Increased choline acetyltransferase (*CHAT*) production has been observed in patients with squamous cell carcinoma

of the lung [36]. Increased *SLC18A3* gene activity has been reported in CNS metastases of papillary thyroid carcinoma [37].

Another group of genes regulating transcription consisted of the *ERCC6* gene from the region with a loss of DNA segments and the *THOC1* gene from the region with an increased number of DNA segments. The *ERCC6* protein, a DNA protection factor, is involved in cell hypertrophy, but when it is knocked out of function, cell proliferation is reduced, and apoptosis is triggered. B cells are also more sensitive to commonly used chemotherapeutic drugs [38]. *THOC1*, a subunit of the THO complex involved in the formation of mRNA ribonucleoprotein complexes, is produced to a greater extent in lung and ovarian tumors, but less so in the skin and testicular tumors [39]. In general, more *THOC1* is formed in tumor cells, and in CRC patients, the expression level can distinguish patients with an aggressive phenotype and associated poor prognosis [40,41].

The last group of genes in patients with a good response to treatment consisted of genes functionally superior to

the PH-type domain, namely *ACAP3*, *PLEKHN1*, *AGAP4*, *ARHGAP22*, and *WDFY4*. Of this group of genes, according to the literature, only the product of the *ARHGAP22* gene is related to angiogenesis and has been linked to the development of diabetic retinopathy in patients with diabetes [42].

In patients with a poor response to treatment, the first identified group was a family of abundantly represented galectins, which find their applications in diverse cellular processes such as embryonic development, wound healing, apoptosis, intercellular junction formation, cell migration, immune response and, last but not least, malignant proliferation [43–45]. Representatives of this group were specifically the *CLC* gene, *LGALS13*, *LGALS17A*, *LGALS14*, *LGALS16*, *LGALS4*, *LGALS7*, and *LGALS7B*. The *CLC* gene was more highly expressed in patients with early CRC compared to those with late-onset disease [46]. The amount of protein corresponds to the number of eosinophils at the site of inflammation [47]. A group of genes on chromosome 19 encoding placental galectins (*LGALS13*, *LGALS14*, and *LGALS16*) trigger

T cell apoptosis and are involved in immune tolerance [48]. During pregnancy, the product (PP13) of the *LGALS13* gene is involved in the vasodilatation of maternal blood vessels required to increase blood flow to the fetus [49]. The *LGALS4* gene has been reported to be less expressed in the tissue of CRC patients and was essentially absent in patients with the invasive form of the disease. The product of this gene is involved in cell cycle arrest and slowing cell migration and motility. *LGALS4* expression reduces the production of proteins of the Wnt signalling pathway. The Wnt signalling pathway is important in many biological processes, such as cell differentiation, migration, and polarity. Dysregulation of this signalling pathway is a hallmark of CRC [50]. However, another research group found elevated levels of galectin 4 in the serum of CRC patients examined, and levels were even higher in metastatic disease [51,52]. Elevated levels of circulating galectins 2, 4, and 8 in the blood induce the secretion of cytokines and chemokines from the vascular endothelium, which promotes the formation of endothelial adhesion molecules and endothelial ducts as a part of angiogenesis [53].

The second group consisted of lambda interferons (*IFNL1*, *IFNL2*, and *IFNL3*), functionally classified as a group of genes associated with the Jak-STAT signalling pathway that triggers an immune response and antiviral, antiproliferative, and antitumor responses [54,55].

The third group was represented by the *MAP3K10*, *MAP4K1*, *ZFP36*, *PSMC4*, *PSMD8*, *MYC*, and *RASGRP4* genes and functionally aligned to the MAPK cascade. In ductal adenocarcinoma of the pancreas, *MAP3K10* and *MAP4K1* genes have opposing effects. Loss of *MAP3K10* expression decreases cell proliferation, whereas the absence of *MAP4K1* is associated with the progression and development of invasive disease [56,57]. The opposite situation occurs when *MAP4K1* is knocked out of function in colorectal cancer, and when tumor cell invasiveness is suppressed [58]. The *ZFP36* gene has a tumor suppressor function. It suppresses the growth of

colorectal cancer cells by regulating the expression of *VEGF* and *COX-2*. Its production is reduced in cancer cells, but it is produced in high amounts in healthy mucosa [59–61]. The *PSMC4* gene promotes cell death caused by stress factors and increases intracellular protein ubiquitination [62]. The *MYC* (c-Myc) gene influences the regulation of angiogenesis, and an increased copy number of this gene indicates a worse disease prognosis for patients in clinical stage II and III disease [63,64]. Other genes are not well described in the literature.

The fourth group of genes was associated with differentiation and includes the following genes: *EID2*, *EID2B*, *SIRT2*, *CATSPERG*, *DLL3*, and *GGN*. The *SIRT2* gene plays an important role in the cellular response to hypoxia through the regulation of the hypoxia-inducible factor (HIF-1 $\alpha$ ) [65]. The remaining genes have not been described at all or only marginally.

The last group consisted of genes from the F-box associated domain. These were the *FBXO17*, *FBXO27*, and *NCCR1* genes. None of these genes has been described in the literature concerning angiogenesis or cancer.

Increased expression of the *DVL1* gene may be important in breast cancer carcinogenesis due to disruption of the Wnt signalling pathway [33,34]. It may be also involved in the development of cervical cancer, again through disruption of the Wnt signalling pathway [66]. The protein is formed to a greater extent in prostate cancer and this may be related to progression through the Wnt/beta-catenin pathway [67].

The hERG1 and aHIF-2 $\alpha$  genes were found to be independent prognostic factors for a positive response to bevacizumab [68]. It appears that hERG1 is upstream of HIF-2 $\alpha$  and the entire proangiogenic signalling pathway, confirming what has been previously shown in CRC cells. Indeed, in the latter model, hERG1 activity positively regulates HIF-2 $\alpha$  expression and subsequently VEGF-A secretion, suggesting that hERG1-positive patients who have more aHIF-2 $\alpha$  and greater VEGF-A secretion would benefit from VEGF-A blockade via bevacizumab treatment, as shown in the re-

ported survival analysis. The importance of hERG1 and its downstream pathway is also suggested by the finding that hERG1-positive patients with KRAS mutations have longer disease PFS than patients with the same mutation but negative for hERG1 [68, 69].

## Conclusion

In the pilot study of FFPE samples from mCRC patients (15 good responders and 15 poor responders to bevacizumab), using OncoScan method, we found promising copy number variation biomarkers. This small cohort of 30 patients can serve as a learning set, ready for validation using method amenable for a low number of targets but a higher throughput (such as PCR methods) in a larger cohort of patients. The validation phase should be focused especially on genes associated with angiogenesis (*AGRN*, *MAPK8*, *ARHGAP22*, *LGALS13*, *LGALS4*, *ZFP36*, and *MYC*), tumorigenesis (*DVL1*), and tumor proliferation (*IFNL1*, *IFNL2*, *IFNL3*, *MAP3K10*, and *MAP4K1*).

## Contributors and supporting agencies

This study was supported by the following research programs: NV16-32198, LM2023033, LM2023053, EF16\_013/0001674, LX22NPO5102, TN02000109, and IGA LF UP 2023\_006.

## Availability of data and materials

The data used in this study are available from the corresponding author upon request.

## References

1. Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has anti-vascular effects in human rectal cancer. *Nat Med* 2004; 10(2): 145–147. doi: 10.1038/nm988.
2. Selvakumaran M, Yao KS, Feldman MD et al. Antitumor effect of the angiogenesis inhibitor bevacizumab is dependent on susceptibility of tumors to hypoxia-induced apoptosis. *Biochem Pharmacol* 2008; 75(3): 627–638. doi: 10.1016/j.bcp.2007.09.029.
3. Luo HY, Xu RH. Predictive and prognostic biomarkers with therapeutic targets in advanced colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20(14): 3858–3874. doi: 10.3748/wjg.v20.i14.3858.
4. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *JAMA* 2021; 325(7): 669–685. doi: 10.1001/jama.2021.0106.
5. Arnold D, Lueza B, Douillard JY et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol* 2017; 28(8): 1713–1729. doi: 10.1093/annonc/mdx175.
6. Cervantes A, Adam R, Roselló S et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(1): 10–32. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.003.

7. Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB et al. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: a review of 15 years of clinical experience and future outlook. *Cancer Treat Rev* 2020; 86: 102017. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102017.
8. Baltruševičienė E, Mickys U, Žvirblis T et al. Significance of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations in metastatic colorectal cancer patients receiving Bevacizumab: a single institution experience. *Acta Med Lit* 2016; 23(1): 24–34. doi: 10.6001/actamedica.v23i1.3267.
9. Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M et al. KRAS as prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab: a pooled analysis of 12 published trials. *Med Oncol* 2013; 30(3): 650. doi: 10.1007/s12032-013-0650-4.
10. De Mattia E, Bignucolo A, Toffoli G et al. Genetic markers of the host to predict the efficacy of colorectal cancer targeted therapy. *Curr Med Chem* 2020; 27(25): 4249–4273. doi: 10.2174/0929867326666190712151417.
11. Gaibar M, Galán M, Romero-Lorca A et al. Genetic variants of ANGPT1, CD39, FGF2 and MMP9 linked to clinical outcome of Bevacizumab plus chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2021; 22(3): 1381. doi: 10.3390/ijms22031381.
12. Qin W, Zhao B, Wang D et al. A genetic variant in CD274 is associated with prognosis in metastatic colorectal cancer patients treated with Bevacizumab-based chemotherapy. *Front Oncol* 2022; 12: 922342. doi: 10.3389/fonc.2022.922342.
13. González-Vacarezza N, Alonso I, Arroyo G et al. Predictive biomarkers candidates for patients with metastatic colorectal cancer treated with bevacizumab-containing regimen. *Drug Metab Pers Ther* 2016; 31(2): 83–90. doi: 10.1515/dmpt-2015-0027.
14. Jaworek H, Koudelakova V, Slavkovsky R et al. The absence of high-risk human papillomavirus in Czech non-small cell lung cancer cases. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2020; 164(1): 71–76. doi: 10.5507/bp.2018.079.
15. The R project for statistical computing. [online]. Available from: <https://www.R-project.org/>.
16. Commo F, Guinney J, Ferté C et al. rCGH: a comprehensive array-based genomic profile platform for precision medicine. *Bioinformatics* 2016; 32(9): 1402–1404. doi: 10.1093/bioinformatics/btv718.
17. Mermel CH, Schumacher SE, Hill B et al. GISTIC2.0 facilitates sensitive and confident localization of the targets of focal somatic copy-number alteration in human cancers. *Genome Biol* 2011; 12(4): R41. doi: 10.1186/gb-2011-12-4-r41.
18. Huang da W, Sherman BT, Lempicki RA. Bioinformatics enrichment tools: paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists. *Nucleic Acids Res* 2009; 37(1): 1–13. doi: 10.1093/nar/gkn923.
19. Lang L, Loveless R, Teng Y. Emerging links between control of mitochondrial protein ATAD3A and cancer. *Int J Mol Sci* 2020; 21(21): 7917. doi: 10.3390/ijms21217917.
20. Zhang T, Nie Y, Gu J et al. Identification of mitochondrial-related prognostic biomarkers associated with primary bile acid biosynthesis and tumor microenvironment of hepatocellular carcinoma. *Front Oncol* 2021; 11: 587479. doi: 10.3389/fonc.2021.587479.
21. Hubstenberger A, Labourdette G, Baudier J et al. ATAD 3A and ATAD 3B are distal 1p-located genes differentially expressed in human glioma cell lines and present *in vitro* anti-oncogenic and chemoresistant properties. *Exp Cell Res* 2008; 314(15): 2870–2883. doi: 10.1016/j.yexcr.2008.06.017.
22. Zhu Z, Fu H, Wang S et al. Whole-exome sequencing identifies prognostic mutational signatures in gastric cancer. *Ann Transl Med* 2020; 8(22): 1484. doi: 10.21037/atm-20-6620.
23. Ovaska K, Matarese F, Grote K et al. Integrative analysis of deep sequencing data identifies estrogen receptor early response genes and links ATAD3B to poor survival in breast cancer. *PLoS Comput Biol* 2013; 9(6): e1003100. doi: 10.1371/journal.pcbi.1003100.
24. Huang KH, Chow KC, Chang HW et al. ATPase family AAA domain containing 3A is an anti-apoptotic factor and a secretion regulator of PSA in prostate cancer. *Int J Mol Med* 2011; 28(1): 9–15. doi: 10.3892/ijmm.2011.670.
25. Stringer SE. The role of heparan sulphate proteoglycans in angiogenesis. *Biochem Soc Trans* 2006; 34(Pt 3): 451–453. doi: 10.1042/BST0340451.
26. Peixoto A, Relvas-Santos M, Azevedo R et al. Protein glycosylation and tumor microenvironment alterations driving cancer hallmarks. *Front Oncol* 2019; 9: 380. doi: 10.3389/fonc.2019.00380.
27. Batmunkh E, Tátrai P, Szabó E et al. Comparison of the expression of agrin, a basement membrane heparan sulfate proteoglycan, in cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 2007; 38(10): 1508–1515. doi: 10.1016/j.humpath.2007.02.017.
28. Kawahara R, Granato DC, Carnielli CM et al. Agrin and perlecan mediate tumorigenic processes in oral squamous cell carcinoma. *PLoS One* 2014; 9(12): e115004. doi: 10.1371/journal.pone.0115004.
29. Xu R, Hu J. The role of JNK in prostate cancer progression and therapeutic strategies. *Biomed Pharmacother* 2020; 121: 109679. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109679.
30. Shimada K, Nakamura M, Ishida E et al. C-Jun NH2 terminal kinase activation and decreased expression of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 play important roles in invasion and angiogenesis of urothelial carcinomas. *Am J Pathol* 2007; 171(3): 1003–1012. doi: 10.2353/ajpath.2007.070010.
31. Yang YM, Bost F, Charbono W et al. C-Jun NH(2)-terminal kinase mediates proliferation and tumor growth of human prostate carcinoma. *Clin Cancer Res* 2003; 9(1): 391–401.
32. Wang J, Kuitatse I, Lee AV et al. Sustained c-Jun-NH2-kinase activity promotes epithelial-mesenchymal transition, invasion, and survival of breast cancer cells by regulating extracellular signal-regulated kinase activation. *Mol Cancer Res* 2010; 8(2): 266–277. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-09-0221.
33. Sharma M, Castro-Piedras I, Rodgers AD et al. Genomic profiling of DVL-1 and its nuclear role as a transcriptional regulator in triple negative breast cancer. *Genes Cancer* 2021; 12: 77–95. doi: 10.18632/genesandcancer.217.
34. Nagahata T, Shimada T, Harada A et al. Amplification, up-regulation and over-expression of DVL-1, the human counterpart of the *Drosophila* disheveled gene, in primary breast cancers. *Cancer Sci* 2003; 94(6): 515–518. doi: 10.1111/j.1349-7006.2003.tb01475.x.
35. Huang MY, Yen LC, Liu HC et al. Significant overexpression of DVL1 in Taiwanese colorectal cancer patients with liver metastasis. *Int J Mol Sci* 2013; 14(10): 20492–20507. doi: 10.3390/ijms141020492.
36. Song P, Sekhon HS, Fu XW et al. Activated cholinergic signaling provides a target in squamous cell lung carcinoma. *Cancer Res* 2008; 68(12): 4693–4700. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0183.
37. Schulten HJ, Hussein D, Al-Adwani F et al. Microarray expression profiling identifies genes, including cytokines, and biofunctions, as diapadesis, associated with a brain metastasis from a papillary thyroid carcinoma. *Am J Cancer Res* 2016; 6(10): 2140–2161.
38. Caputo M, Frontini M, Velez-Cruz R et al. The CSB repair factor is overexpressed in cancer cells, increases apoptotic resistance, and promotes tumor growth. *DNA Repair (Amst)* 2013; 12(4): 293–299. doi: 10.1016/j.dnarep.2013.01.008.
39. Domínguez-Sánchez MS, Sáez C, Japón MA et al. Differential expression of THOC1 and ALY mRNA biogenesis/export factors in human cancers. *BMC Cancer* 2011; 11: 77. doi: 10.1186/1471-2407-11-77.
40. Li Y, Lin AW, Zhang X et al. Cancer cells and normal cells differ in their requirements for Thoc1. *Cancer Res* 2007; 67(14): 6657–6664. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3234.
41. Liu C, Yue B, Yuan C et al. Elevated expression of Thoc1 is associated with aggressive phenotype and poor prognosis in colorectal cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 468(1–2): 53–58. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.10.166.
42. Huang YC, Lin JM, Lin HJ et al. Genome-wide association study of diabetic retinopathy in a Taiwanese population. *Ophthalmology* 2011; 118(4): 642–648. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.07.020.
43. Liu FT, Rabinovich GA. Galectins as modulators of tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(1): 29–41. doi: 10.1038/nrc1527.
44. Danguy A, Camby I, Kiss R. Galectins and cancer. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1572(2–3): 285–293. doi: 10.1016/s0304-4165(02)00315-x.
45. Guda MR, Berg M, Clancy T et al. Galectin-1 activates carbonic anhydrase IX and modulates glioma metabolism. *Cell Death Dis* 2022; 13(6): 574. doi: 10.1038/s41419-022-05024-z.
46. Ågesen TH, Berg M, Clancy T et al. CLC and IFNAR1 are differentially expressed and a global immunity score is distinct between early- and late-onset colorectal cancer. *Genes Immun* 2011; 12(8): 653–662. doi: 10.1038/gene.2011.43.
47. De Re V, Simula MP, Cannizzaro R et al. Galectin-10, eosinophils, and celiac disease. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1173: 357–364. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04627.x.
48. Than NG, Romero R, Xu Y et al. Evolutionary origins of the placental expression of chromosome 19 cluster galectins and their complex dysregulation in preeclampsia. *Placenta* 2014; 35(11): 855–865. doi: 10.1016/j.placenta.2014.07.015.
49. Gadde R, Cd D, Sheela SR. Placental protein 13: an important biological protein in preeclampsia. *J Circ Biomark* 2018; 7: 1849454418786159. doi: 10.1177/1849454418786159.
50. Satelli A, Rao PS, Thirumala S et al. Galectin-4 functions as a tumor suppressor of human colorectal cancer. *Int J Cancer* 2011; 129(4): 799–809. doi: 10.1002/ijc.25750.
51. Barrow H, Rhodes JM, Yu LG. Simultaneous determination of serum galectin-3 and -4 levels detects metastases in colorectal cancer patients. *Cell Oncol (Dordr)* 2013; 36(1): 9–13. doi: 10.1007/s13402-012-0109-1.
52. Acharjee A, Agarwal P, Nash K et al. Immune infiltration and prognostic and diagnostic use of LGALS4 in colon adenocarcinoma and bladder urothelial carcinoma. *Am J Transl Res* 2021; 13(10): 11353–11363.
53. Chen C, Duckworth CA, Fu B et al. Circulating galectins -2, -4 and -8 in cancer patients make important contributions to the increased circulation of several cytokines and chemokines that promote angiogenesis and metastasis. *Br J Cancer* 2014; 110(3): 741–752. doi: 10.1038/bjc.2013.793.
54. Li M, Liu X, Zhou Y et al. Interferon-lambdas: the modulators of antiviral, antitumor, and immune responses. *J Leukoc Biol* 2009; 86(1): 23–32. doi: 10.1189/jlb.1208761.
55. Swider A, Siegel R, Eskdale J et al. Regulation of interferon lambda-1 (IFNL1/IFN-λ1/IL-29) expression in human colon epithelial cells. *Cytokine* 2014; 65(1): 17–23. doi: 10.1016/j.cyto.2013.09.020.
56. An Y, Cai B, Chen J et al. MAP3K10 promotes the proliferation and decreases the sensitivity of pancreatic cancer cells to gemcitabine by upregulating Gli-1 and Gli-2. *Cancer Lett* 2013; 329(2): 228–235. doi: 10.1016/j.canlet.2012.11.005.
57. Wang H, Song X, Logsdon C et al. Proteasome-mediated degradation and functions of hematopoietic progenitor kinase 1 in pancreatic cancer. *Cancer Res* 2009; 69(3): 1063–1070. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1751.
58. Yang HS, Matthews CP, Clair T et al. Tumorigenesis suppressor Pcd4 down-regulates mitogen-activated protein kinase kinase 1 expression to suppress colon carcinoma cell invasion. *Mol Cell Biol* 2006; 26(4): 1297–1306. doi: 10.1128/MCB.26.4.1297-1306.2006.

59. Lee HH, Son YJ, Lee WH et al. Tristetraprolin regulates expression of VEGF and tumorigenesis in human colon cancer. *Int J Cancer* 2010; 126(8): 1817–1827. doi: 10.1002/ijc.24847.
60. Cha HJ, Lee HH, Chae SW et al. Tristetraprolin down-regulates the expression of both VEGF and COX-2 in human colon cancer. *Hepatogastroenterology* 2011; 58(107–108): 790–795.
61. Rounbehler RJ, Fallahi M, Yang C et al. Tristetraprolin impairs myc-induced lymphoma and abolishes the malignant state. *Cell* 2012; 150(3): 563–574. doi: 10.1016/j.cell.2012.06.033.
62. Amoroso MR, Matassa DS, Laudiero G et al. TRAP1 and the proteasome regulatory particle TBP7/Rpt3 interact in the endoplasmic reticulum and control cellular ubiquitination of specific mitochondrial proteins. *Cell Death Differ* 2012; 19(4): 592–604. doi: 10.1038/cdd.2011.128.
63. Lee KS, Kwak Y, Nam KH et al. c-MYC copy-number gain is an independent prognostic factor in patients with colorectal cancer. *PLoS One* 2015; 10(10): e0139727. doi: 10.1371/journal.pone.0139727.
64. Huang YH, Lin PC, Su WC et al. Association between altered oncogenic signaling pathways and overall survival of patients with metastatic colorectal cancer. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11(12): 2308. doi: 10.3390/diagnostics11122308.
65. Seo KS, Park JH, Heo JY et al. SIRT2 regulates tumour hypoxia response by promoting HIF-1 $\alpha$  hydroxylation. *Oncogene* 2015; 34(11): 1354–1362. doi: 10.1038/onc.2014.76.
66. Okino K, Nagai H, Hatta M et al. Up-regulation and overproduction of DVL-1, the human counterpart of the *Drosophila* dishevelled gene, in cervical squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 2003; 10(5): 1219–1223. doi: 10.3892/or.10.5.1219.
67. Mizutani K, Miyamoto S, Nagahata T et al. Upregulation and overexpression of DVL1, the human counterpart of the *Drosophila* dishevelled gene, in prostate cancer. *Tumori* 2005; 91(6): 546–551. doi: 10.1177/030089160509100616.
68. Iorio J, Lastraioli E, Tofani L et al. hERG1 and HIF-2 $\alpha$  behave as biomarkers of positive response to Bevacizumab in metastatic colorectal cancer patients. *Transl Oncol* 2020; 13(3): 100740. doi: 10.1016/j.tranon.2020.01.001.
69. Lastraioli E, Bencini L, Bianchini E et al. hERG1 channels and glut-1 as independent prognostic indicators of worse outcome in stage I and II colorectal cancer: a pilot study. *Transl Oncol* 2012; 5(2): 105–112. doi: 10.1593/tlo.11250.

# Advanced gastric cancer with peritoneal oligometastases treated with adaptive radiotherapy and concurrent chemotherapy

Léčba pokročilého karcinomu žaludku s peritoneálními oligometastázami adaptivní radioterapií a souběžnou chemoterapií

Hama Y., Tate E.

Department of Radiation Oncology, Tokyo-Edogawa Cancer Centre, Edogawa, Tokyo, Japan

## Summary

**Background:** There are no reports of concurrent chemoradiotherapy for gastric cancer with peritoneal oligometastases. **Case description:** A 70-year-old man with gastric cancer and peritoneal oligometastases received concurrent adaptive radiotherapy and oral S-1. After radiotherapy, S-1 was discontinued, and 2 years later the tumor had completely regressed, with no recurrence or metastasis 6 years after radiotherapy. **Conclusion:** Peritoneal oligometastatic gastric cancer may be a candidate for curative treatment with concurrent adaptive radiotherapy and oral S-1.

## Key words

stomach neoplasms – image-guided radiotherapy – intensity-modulated radiotherapy – drug therapy

## Souhrn

**Východiska:** V literatuře nejsou žádné zmínky o souběžné chemoradioterapii při karcinomu žaludku s peritoneálními oligometastázami. **Popis případu:** Muž ve věku 70 let s karcinomem žaludku a peritoneálními oligometastázami byl léčen adaptivní radioterapií a souběžně perorálně podávaným S-1. Po radioterapii bylo podávání S-1 přerušeno a o 2 roky později byla zaznamenána kompletní regrese tumoru bez rekurence metastáz v průběhu 6 let po radioterapii. **Závěr:** Karcinom žaludku s peritoneálními metastázami je možné léčit souběžně adaptivní radioterapií a perorálně podávaným S-1 s kurativním záměrem.

## Klíčová slova

nádory žaludku – radioterapie řízená obrazem – radioterapie s modulovanou intenzitou svazku – léková terapie

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.



Yukihiro Hama, MD, PhD

Department of Radiation Oncology  
Tokyo-Edogawa Cancer Centre,  
Edogawa Hospital  
2-24-18 Higashikoiwa  
Edogawa, Tokyo, 133-0052, Japan  
e-mail: yjhama2005@yahoo.co.jp

Submitted/Obdrženo: 17. 4. 2024

Accepted/Přijato: 12. 6. 2024

doi: 10.48095/ccko2024286



## Introduction

The prognosis for advanced gastric cancer with peritoneal metastases is poor due to the aggressive nature of the disease, limited treatment options, and complications associated with peritoneal metastases [1–3]. Stage IV gastric cancer with peritoneal metastases cannot be surgically removed, so palliative care aimed at improving quality of life is the mainstay of treatment. Chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy, and radiotherapy may be used in some cases to provide palliative care or prolong survival, but a cure is not considered possible, and long-term complete remission is extremely rare [1–3]. Here we report a case of advanced gastric cancer with peritoneal oligometastases successfully treated by adaptive radiotherapy with concurrent chemotherapy.

## Case description

A 70-year-old man with gastric cancer was referred to our hospital for treatment to improve his quality of life after peritoneal metastases were discovered during surgery. The patient was initially diagnosed with poorly differentiated gastric adenocarcinoma and surgical resection was attempted. During surgery, three peritoneal metastases, 3–4 mm in diameter, were found adjacent to the primary site, and radical resection of the gastric cancer was abandoned. The pathohistological diagnosis was poorly differentiated adenocarcinoma, consistent with the primary gastric lesion. Contrast-enhanced CT showed a tumor extending from the posterior wall of the gastric body to the esophagogastric junction with strong contrast enhancement (Fig. 1a). T2-weighted MRI showed that the gastric cancer was hyperintense relative to the liver parenchyma with an irregular border (Fig. 1b). Apparent diffusion coefficient map generated from diffusion-weighted imaging at a b-value of 800 s/mm<sup>2</sup> showed that the tumor was hypointense, consistent with gastric cancer (Fig. 1c). Whole-body contrast-enhanced CT showed no metastases. Since the patient's general condition was good, his past medical history was unremarkable, and CT and MRI showed no gross metastases, we con-

sidered that the patient's quality of life could be maintained by controlling the primary tumor and nearby peritoneal metastases.

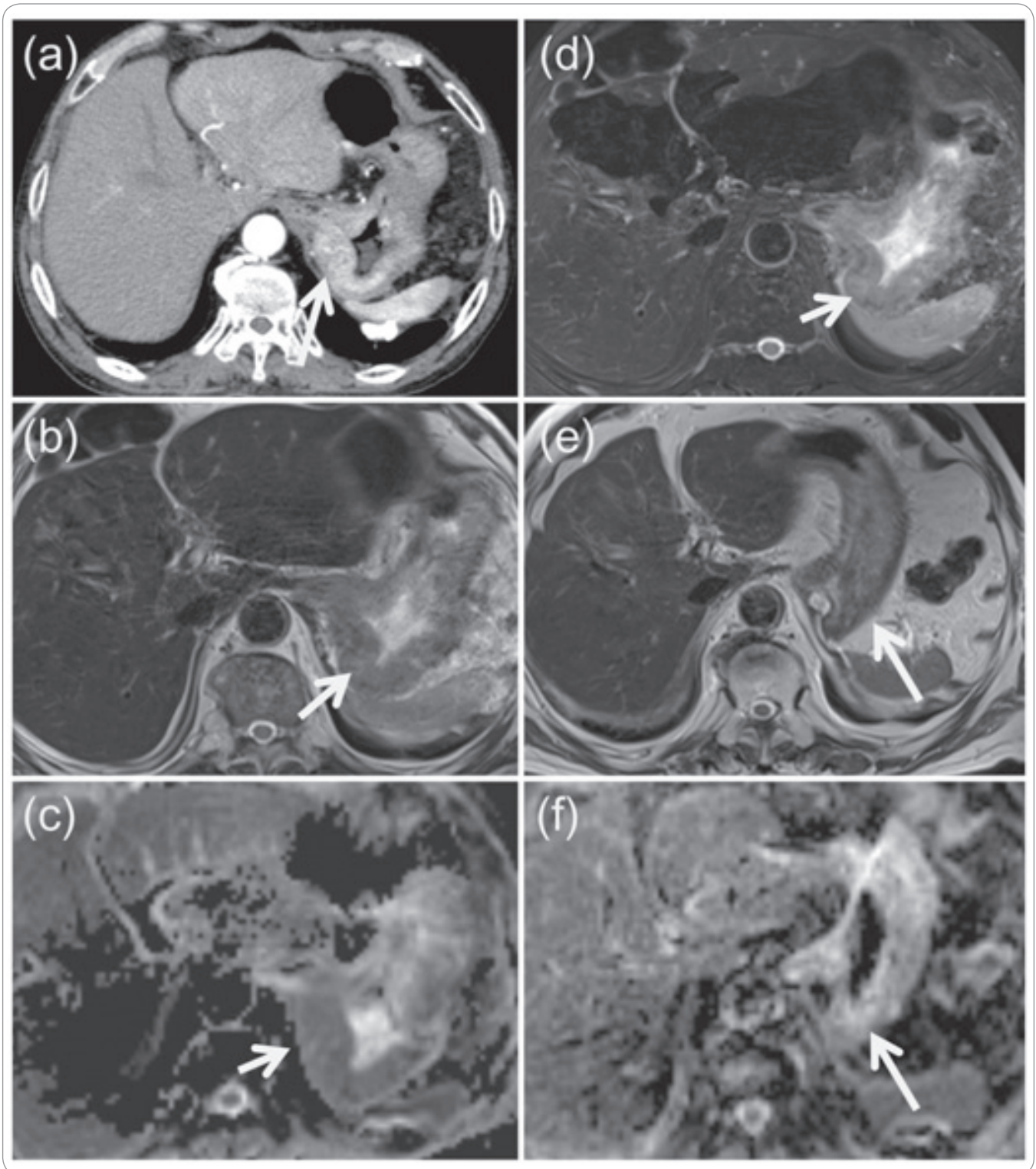
All procedures conformed to the ethical standards of the institutional and national research committees and to the Helsinki Declaration of 1964 and its subsequent amendments or comparable ethical standards. Institutional review board approval was waived because each treatment was approved by the national health insurance system. Written informed consent was obtained from the patient for the use of clinical data. The patient underwent CT and MRI simulation, and fusion images of non-contrast CT and short-tau inversion recovery (STIR) images (Fig. 1d) were generated using Monaco 5.0 treatment planning software (Elekta AB, Stockholm, Sweden). The gross tumor volume (GTV) was defined on STIR images, and the internal target volume (ITV) was defined by expanding the GTV to cover the range of motion during free breathing using 4D CT. The clinical target volume (CTV) was defined as the ITV plus a 5–20 mm margin. The size of the margin was adjusted within a range of 5–20 mm, taking into account the direction of gastric dilatation and the position of the adjacent colon. The surgeon's suggestion has been incorporated to ensure that the CTV includes adjacent peritoneal metastases identified at the time of surgery. The planning target volume (PTV) was defined as a 5–10 mm margin from the CTV, based on radiation dose and volume to organs at risk (stomach, small bowel, liver, kidneys). The prescribed dose to the D95% of the PTV (the dose covering 95% of the PTV) was 59.4 Gy in 33 fractions over 6.5 weeks (Fig 2a-c).

The treatment plan was implemented using intensity-modulated radiation therapy (TomoTherapy, Accuray, Madison, WI, USA). The maximum dose in the PTV was < 66 Gy. The dose to 1 cm<sup>3</sup> (D1cc) of small intestine and colon was less than 60 Gy. The patient fasted for 6 hours prior to radiotherapy and did not drink for 3 hours prior to radiotherapy. To reduce the dose to the surrounding normal tissues, adaptive

radiotherapy planning was performed in the same manner as the initial planning when 41.4 Gy and 50.4 Gy were delivered. To enhance the efficacy of radiotherapy, the oral chemotherapeutic agent S-1 was administered concurrently with radiotherapy. Radiotherapy and chemotherapy were administered as planned, with no serious adverse events. After radiotherapy, S-1 was discontinued and the patient was followed with blood tests and MRI every 3 months thereafter. Follow-up MRI two years after radiotherapy showed complete tumor regression, and endoscopy showed no residual tumor. Six years after radiotherapy, there was no recurrence of the primary tumor or peritoneal metastases (Fig. 1e,f).

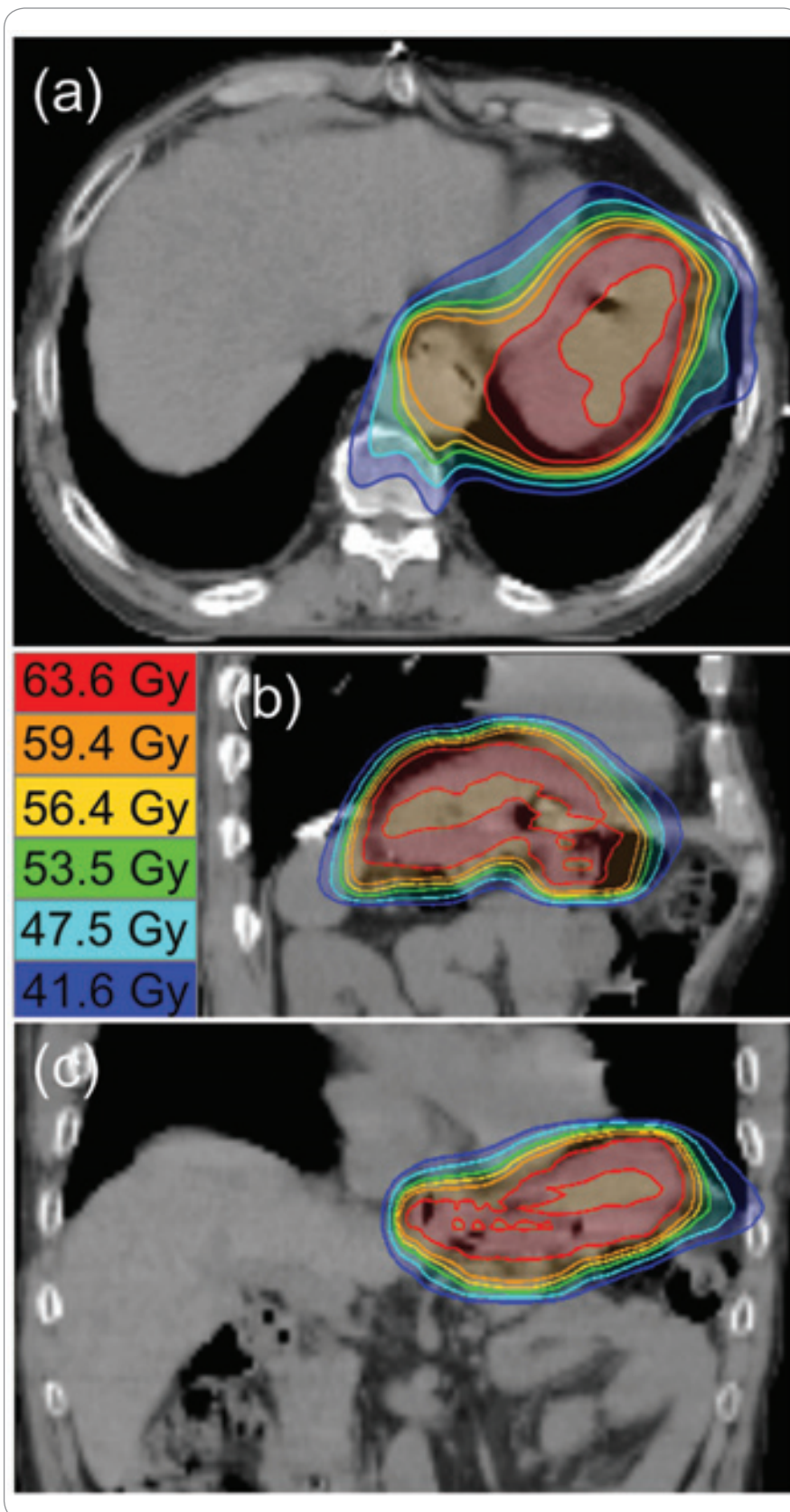
## Discussion

Surgery and radiotherapy are usually not indicated for patients with advanced gastric cancer with peritoneal metastases. However, when the number of peritoneal metastases is small or confined to the vicinity of the primary site, aggressive local treatment may result in not only long-term remission but also cure. In patients with peritoneally metastatic gastric cancer, cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy has been suggested to prolong survival compared with chemotherapy alone or chemotherapy plus intraperitoneal aerosol chemotherapy [1]. Both cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy are invasive and require hospitalization; in addition, in contrast to the invasiveness of the treatments, the effectiveness against gastric cancer with peritoneal metastases is not satisfactory. As oligometastatic disease is becoming a candidate for curative treatment in patients with other types of malignancies, such as breast cancer or non-small cell lung cancer [4], oligometastatic gastric cancer may also be a potential candidate for curative treatment, even when peritoneal metastases are complicated. To the best of our knowledge, this is the first report of a patient with gastric cancer with peritoneal oligometastases successfully treated with adaptive radiotherapy and concurrent chemotherapy.



**Fig. 1. CT and MRI findings.** Contrast-enhanced CT prior to concurrent chemoradiotherapy showed thickening of the posterior gastric wall and strong contrast enhancement (arrow) (a); T2-weighted fast spin echo image showed that the posterior wall of the stomach was thickened with a hyperintense irregular mass (arrow) relative to the liver parenchyma (b); the apparent diffusion coefficient map generated from diffusion-weighted imaging at a b-value of 800 s/mm<sup>2</sup> showed that the gastric tumor (arrow) was hypointense compared to the skeletal muscle (c); T2-weighted fast spin echo image 6 years after radiotherapy showed complete disappearance of gastric tumor (arrow) with no evidence of metastasis (d); the apparent diffusion coefficient map generated from diffusion-weighted imaging at a b-value of 800 s/mm<sup>2</sup> 6 years after radiotherapy showed that the gastric tumor disappeared completely (arrow) (e).





**Fig. 2. Radiotherapy isodose line distribution.** Isodose lines are displayed on (a) transverse, (b) coronal and (c) sagittal CT imaging. Isodose lines with corresponding actual radiation dose were given over 33 fractions.

This case report has several strengths. First, gross peritoneal metastases were identified during surgery and peritoneal oligometastases could be accurately diagnosed prior to radiotherapy to ensure they were confined to areas adjacent to the primary site. Since staging laparotomy is more sensitive and accurate for the diagnosis of peritoneal metastases than CT or MRI [2], exploratory laparotomy may help not only to assess the location of peritoneal metastases but also to select patients with peritoneal oligometastatic disease. Second, this case is the first demonstration of a so-called oligometastatic condition, in which the number and volume of peritoneal metastases are small and potentially curable if treated according to the curative treatment of oligometastases. The concept of oligometastases in gastric cancer peritoneal metastases is not established, but as with other cancers, if the number of metastases is small and the tumor volume is small, it may be possible to treat the tumor radically as an oligometastasis [5,6].

This case report has several limitations. First, there is uncertainty about chemotherapy regimens and optimal radiation doses. Regimens based on 5-fluorouracil and cisplatin are commonly used, but alternative combinations such as capecitabine and oxaliplatin (XELOX), S-1 and cisplatin, or other fluoropyrimidine-based combinations may also be used during radiotherapy [7]. The radiation dose for gastric cancer is usually 45–50 Gy over 5–6 weeks, but the optimal dose and schedule with S-1 has not yet been elucidated. Second, it is difficult to localize individual sites of peritoneal metastases, and image-guided radiotherapy for each peritoneal lesion is not possible. However, with the use of ITV and the integration of intraoperative findings, this drawback can be overcome.

### Conclusion

In conclusion, a single case report cannot be generalized to other cases without further scientific verification, but oligometastatic peritoneal metastases of gastric cancer may be a candidate for curative treatment with adaptive radiotherapy administered concurrently with oral S-1.

### Author contributions

YH, ET: patient management, conceptualization of case study, collection of study material, manuscript drafting, and manuscript revision and editing. Both authors approved the final version of the manuscript.

### Informed consent

Written informed consent was obtained from the patient for participating in our study.

### Patient perspective

The patient was satisfied and pleased with the care she received throughout the therapy. All procedures conformed to the ethical standards of the institutional and national research committees and to the Helsinki Declaration of 1964 and its subsequent amendments or com-

parable ethical standards. Institutional review board approval was waived because each treatment was approved by the national health insurance system. Written informed consent was obtained from the patient for the use of clinical data.

### References

1. Santullo F, Ferracci F, Abatini C et al. Gastric cancer with peritoneal metastases: a single center outline and comparison of different surgical and intraperitoneal treatments. *Langenbecks Arch Surg* 2023; 408(1): 437. doi: 10.1007/s00423-023-03163-1.
2. Chen S, Chen X, Nie R et al. A nomogram to predict prognosis for gastric cancer with peritoneal dissemination. *Chin J Cancer Res* 2018; 30(4): 449–459. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2018.04.08.
3. Ho SY, Tay KV. Systematic review of diagnostic tools for peritoneal metastasis in gastric cancer-staging laparoscopy and its alternatives. *World J Gastrointest Surg* 2023; 15(10): 2280–2293. doi: 10.4240/wjgs.v15.i10.2280.
4. Brandão M, Durieux V, Berghmans T. Current and future research efforts in oligometastatic non-small cell lung cancer—a systematic review. *Transl Lung Cancer Res* 2021; 10(7): 3473–3485. doi: 10.21037/tlcr-20-964.
5. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; 13(1): 8–10. doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.8.
6. Niibe Y, Hayakawa K. Oligometastases and oligo-recurrence: the new era of cancer therapy. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40(2): 107–111. doi: 10.1093/jjco/hyp167.
7. Yeh JH, Yeh YS, Tsai HL et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced gastric cancer: Where are we at? *Cancers (Basel)* 2022; 14(12): 3026. doi: 10.3390/cancers14123026.



## OPDUALAG SÍLA VE SPOJENÍ

První fixní kombinace  
PD-1 a LAG-3 protilátek

Pokrok v moderní  
imunoterapii

**Opdualag**  
(nivolumab / relatlimab)

### ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

**Název přípravku:** OPDUALAG 240 mg/80 mg koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** 1 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 12 mg nivolumabu a 4 mg relatlimabu. **Terapeutická indikace:** OPDUALAG je indikován k léčbě první linie pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých a dospívajících od 12 let s expresí PD-L1 na nádorových buňkách < 1%. **Dávkování a způsob podání:** Pacienti mají být k léčbě přípravkem OPDUALAG vybíráni na základě exprese PD-L1 potvrzené validovaným testem. Doporučená dávka přípravku pro dospělé a dospívající od 12 let je 480 mg nivolumabu a 160 mg relatlimabu jednou za 4 týdny v intravenózní infuzi podávané po dobu 30 minut. Tato dávka je stanovena pro dospívající pacienty s tělesnou hmotností alespoň 30 kg. V léčbě přípravkem OPDUALAG se má pokračovat, dokud je pozorován klinický přínos nebo do doby, kdy přestane být léčba pacientem tolerována. Zvyšování ani snižování dávky se nedoporučuje. V závislosti na individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být nutné odložení nebo ukončení dávkování.

**Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** U nivolumabu v kombinaci s relatlimabem se mohou vyskytnout imunitně podmíněné nežádoucí účinky vyžadující náležitou léčbu včetně nasazení kortikosteroidů a úpravy léčby. Současně se mohou vyskytnout imunitně podmíněné nežádoucí účinky postihující zároveň více než jeden orgánový systém. Pacienti mají být průběžně sledováni (minimálně 5 měsíců po poslední dávce), protože nežádoucí účinek přípravku OPDUALAG se může objevit kdykoli během podávání nebo po ukončení léčby. Podle závažnosti nežádoucího účinku má být přípravek OPDUALAG vysazen a mají se podat kortikosteroidy. Jestliže je pro léčení nežádoucího účinku použita imunosuprese kortikosteroidy, musí být po zlepšení dávka snižována postupně po dobu nejméně 1 měsíce. V případě závažných opakujících se imunitně podmíněných nežádoucích účinků a jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných nežádoucích účinků musí být přípravek OPDUALAG trvale vysazen. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Nivolumab a relatlimab jsou lidské monoklonální protilátky; proto u nich nebyly provedeny žádné studie interakcí. Protože monoklonální protilátky nejsou metabolizovány enzymy cytochromu P450 (CYP) nebo jinými enzymy metabolizujícími léčivé látky, nepředpokládá se, že by inhibice nebo indukce těchto enzymů současně podávanými léčivými přípravky měla vliv na farmakokinetiku relatlimabu či nivolumabu. Použití systémových kortikosteroidů a jiných imunosupresiv ve výchozím stavu, před zahájením léčby nivolumabem v kombinaci s relatlimabem, je třeba se vyhnout z důvodu jejich potenciální interference s farmakodynamickou aktivitou přípravku. Nicméně systémové kortikosteroidy a další imunosupresiva mohou být použity po zahájení léčby nivolumabem v kombinaci s relatlimabem k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Účinek nivolumabu a/nebo relatlimabu na fertilitu mužů a žen není znám. Údaje o podávání nivolumabu v kombinaci s relatlimabem těhotným ženám jsou omezené. Na základě jejich mechanismu účinku a údajů ze studií na zvířatech může nivolumab v kombinaci s relatlimabem způsobit poškození plodu, když je podáván těhotným ženám. Podávání přípravku OPDUALAG se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, nedoporučuje, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab a/nebo relatlimab vylučuje do lidského mateřského mléka. **Nežádoucí účinky\*:** Nejčastější nežádoucí účinky jsou únava, muskuloskeletální bolest, vyrážka, artralgie, průjem, pruritus, bolest hlavy, nauzea, kašel, snížená chuť k jídlu, hypotyreóza, bolest břicha, vitiligo, horečka, zácpa, infekce močových cest, dušnost a zvracení. **Nejčastější závažné nežádoucí účinky** jsou adrenální insuficience, anemie, bolest zad, kolitida, průjem, myokarditida, pneumonie a infekce močových cest. Incidence nežádoucích účinků 3. až 5. stupně u pacientů s pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem byla 43 % u pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s relatlimabem a 35 % u pacientů léčených nivolumabem. **Další nežádoucí účinky viz souhrn údajů o přípravku (SmPC).** **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Neotevřené injekční lahvičky lze uchovávat při kontrolované pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 72 hodin. **Velikost balení:** Jedna injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/22/1679/001. **Poslední revize textu:** 05/2024.

**Před předepsáním si přečtete úplný souhrn údajů o přípravku (SmPC). Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění od 1. 8. 2024.** Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo jsou dostupné u 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](http://www.bms.com/cz).

1425-CZ-2400009



# Doporučené postupy klinické péče o nosiče zárodečných mutací v genech *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM* a *CHEK2* predisponujících ke vzniku dědičného karcinomu prsu, vaječníků, prostaty a pankreatu (4.2024)

The guidelines for clinical practice for carriers of germline mutations in hereditary breast, ovarian, prostate, and pancreatic cancer predisposition genes *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM*, and *CHEK2* (4.2024)

Kleiblová P.<sup>1,2</sup>, Novotný J.<sup>2,3</sup>, Cibula D.<sup>4</sup>, Curtisová V.<sup>5</sup>, Dubová O.<sup>6</sup>, Foretová L.<sup>7</sup>, Germanová A.<sup>4</sup>, Janatová M.<sup>1</sup>, Havránek O.<sup>2</sup>, Hojsáková M.<sup>8</sup>, Hudcová M.<sup>9</sup>, Koudová M.<sup>10</sup>, Krutílková V.<sup>11</sup>, Palácová M.<sup>12</sup>, Paulich S.<sup>13</sup>, Petráková K.<sup>12</sup>, Presl J.<sup>14</sup>, Puchmajerová A.<sup>9</sup>, Soukupová J.<sup>1</sup>, Šenkeříková M.<sup>15,16</sup>, Šimková Z.<sup>17</sup>, Štěpánková H.<sup>17</sup>, Šubrt I.<sup>18</sup>, Tachecí I.<sup>19</sup>, Tesner P.<sup>20</sup>, Urban O.<sup>21</sup>, Veselá K.<sup>2</sup>, Vilímová Š.<sup>22</sup>, Vlčková Z.<sup>23</sup>, Vočka M.<sup>2,24</sup>, Weinberger V.<sup>25</sup>, Zikán M.<sup>6</sup>, Zimovjanová M.<sup>24</sup>, Kleibl Z.<sup>1</sup>

1 Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. LF UK a VFN v Praze

2 Ústav biologie a lékařské genetiky, 1. LF UK a VFN v Praze

3 Klinická onkologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

4 Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie 1. LF UK a VFN v Praze

5 Ústav lékařské genetiky, LF UP a FN Olomouc

6 Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a FN Bulovka, Praha

7 Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů (člen ERN Genturis), MOÚ, Brno

8 Oddělení lékařské genetiky, Krajská nemocnice Liberec

9 Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

<sup>10</sup> Centrum lékařské genetiky a reprodukční medicíny, GENNET, Praha

<sup>11</sup> Oddělení lékařské genetiky, Laboratoře AGEL a.s., Nový Jičín

<sup>12</sup> Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

<sup>13</sup> Oddělení klinické onkologie, Krajská nemocnice Liberec

<sup>14</sup> Gynekologicko-porodnická klinika LF v Plzni UK a FN Plzeň, Plzeň-Lochotín

<sup>15</sup> Oddělení lékařské genetiky, FN Hradec Králové

<sup>16</sup> Lékařská genetika, Prenet, Pardubice

<sup>17</sup> Ambulance lékařské genetiky, Nemocnice České Budějovice

<sup>18</sup> Ústav lékařské genetiky, LF v Plzni UK a FN Plzeň, Plzeň-Bory

<sup>19</sup> II. interní gastroenterologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>20</sup> Ústav biologie a lékařské genetiky (člen ERN Genturis), 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>21</sup> II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická, LF UP a FN Olomouc

<sup>22</sup> Oddělení lékařské genetiky, Pronatal, Praha

<sup>23</sup> Oddělení klinické genetiky, GHC Genetics, Praha

<sup>24</sup> Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>25</sup> Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno

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

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

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

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



**MUDr. Petra Kleiblová, Ph.D.**  
 Laboratoř onkogenetiky  
 Ústav lékařské biochemie  
 a laboratorní diagnostiky  
 Na Bojišti 1660/3  
 128 00 Praha  
 email: peklege@lf1.cuni.cz

Obdrženo/Submitted: 10. 6. 2024

Přijato/Accepted: 20. 6. 2024

doi: 10.48095/ccko2024292

## Souhrn

Doporučené postupy klinické péče o nosiče patogenních variant v klinicky relevantních nádorových predispozičních genech definují kroky primární a sekundární prevence, která by měla být těmto osobám ve vysokém riziku vzniku dědičných nádorů v ČR poskytnuta. Tvorba doporučení byla organizována pracovní skupinou onkogenetiky Společnosti lékařské genetiky a genomiky (SLG ČLS JEP) ve spolupráci se zástupci onkologie a onkogynekologie. Doporučené postupy vycházejí z aktuálních doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society of Medical Oncology (ESMO) a zohledňují kapacitní možnosti našeho zdravotnictví.

## Klíčová slova

*BRCA1* – *BRCA2* – *PALB2* – *ATM* – *CHEK2* – konsenzus – doporučené postupy klinické péče – nosiči zárodečné patogenní varianty

## Summary

The Guidelines for Clinical Practice for carriers of pathogenic variants in clinically relevant cancer predisposition genes define the steps of primary and secondary prevention that should be provided to these individuals at high risk of developing hereditary cancer in the Czech Republic. The drafting of the guidelines was organized by the Oncogenetics Working Group of the Society for Medical Genetics and Genomics of J. E. Purkyně Czech Medical Society (SLG ČLS JEP) in cooperation with the representatives of oncology and oncogynecology. The guidelines are based on the current recommendations of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society of Medical Oncology (ESMO) and take into account the capacity of the Czech healthcare system.

## Keywords

*BRCA1* – *BRCA2* – *PALB2* – *ATM* – *CHEK2* – consensus – guidelines for clinical practice – germline mutation carriers

## Úvod

Maligní nádory jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí v ČR [1]. V roce 2021 bylo v ČR nově diagnostikováno více než 18 500 případů karcinomu prsu, ovaria, pankreatu a prostaty [2]. Většina všech zhoubných nádorů vzniká sporadicky, pouze jejich minorita (5–10 %) se vyvine na základě dědičné nádorové predispozice, tedy na základě přítomnosti jedné vrozené patogenní varianty (germline pathogenic variant – gPV), obvykle v tumor supresorovém genu. Spektrum nádorových predispozičních genů a četnost identifikovaných patogenních variant se významně liší mezi jednotlivými nádorovými diagnózami. Prokázaná dědičná složka podílejí se na vzniku daného onemocnění je nejvyšší u karcinomu ovaria, kde může dosahovat až 25 % případů [3]. Záchyt patogenních germinálních variant u ~10 % případů je uváděn u karcinomu prsu [4–7] a pankreatu [8], u karcinomu prostaty je popisována záchytnost gPV kolem 8 % [9,10].

Syndrom dědičného karcinomu prsu a ovaria (hereditary breast and ovarian cancer – HBOC) je tedy s ohledem na četnost výskytu obou typů tumorů a indikační kritéria pro genetické vyšetření nejčastěji řešenou diagnostickou jednotkou v rámci onkogenetických konzultací. Některé geny predisponující ke vzniku HBOC zvyšují významně rovněž riziko vzniku karcinomu pankreatu

a prostaty. Nejčastěji jsou v české populaci u karcinomu prsu a ovaria identifikovány gPV (mutace, řazeno od nejčastěji mutovaného) v genech *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2* a *ATM*. Mutace v genech *BRCA1*, *BRCA2* a *PALB2* zvyšují relativní riziko (RR) častých asociovaných nádorů více než 4× (vysoce penetrantní), zatímco *CHEK2* a *ATM* řadíme mezi středně penetrantní geny (RR 2–4×). V minulosti byla doporučení pro nosiče/nosičky mutací v těchto genech publikována v rámci supplement v časopise Klinická onkologie, ale poslední aktualizace je z roku 2019 [11]. Aktuálnější doporučení jsou pro HBOC shrnuta i v knize Foretová et al. z roku 2022 [12], ale i ta již byla v mezidobí aktualizována. Z důvodu naší snahy pokrýt co největší počet osob bylo vytvoření aktualizovaných konsenzuálních doporučení klinické péče v první fázi zaměřeno právě na pět nejčastěji postižených klinicky relevantních nádorových predispozičních genů spojených s HBOC syndromem.

### Tvorba konsenzu doporučení klinické péče o nosiče germinálních patogenních variant

Konsenzuální doporučení péče o nosiče zárodečných patogenních variant nádorových predispozičních genů v heterozygotním stavu vznikla na základě společného úsilí klinických a lékařských genetiků, onkologů, onkogynekologů

a zástupců dalších odborností, kteří realizují lékařskou péči o vysoce rizikové osoby s nádorovou predispozicí v ČR.

Tvorba doporučených postupů byla organizována pracovní skupinou onkogenetiky Společnosti lékařské genetiky a genomiky (SLG ČLS JEP) ve spolupráci se zástupci preventivní onkologie a onkogynekologie. Doporučené postupy vycházejí z aktuálních doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [13], European Society of Medical Oncology (ESMO) [14] a zohledňují kapacitní možnosti našeho zdravotnictví.

Návrh doporučení byl vytvořen členy klinického panelu na základě dostupných znalostí a platných mezinárodních doporučení, návrhy byly ve dvou kolech oponovány také zástupci dalších odborností zapojených do péče (schéma 1). Komplexní preventivní péče by měla být dle názoru pracovní skupiny onkogenetiky dostupná v ČR v rámci komplexních onkologických center s možností spolupráce všech odborností a s dostupností multidisciplinárních týmů.

### Klinická péče o zdravé nosiče patogenních variant v jednotlivých predispozičních genech

Doporučené postupy klinické péče o nosiče patogenních variant v klinicky relevantních nádorových predispozičních genech definují kroky primární a sekun-

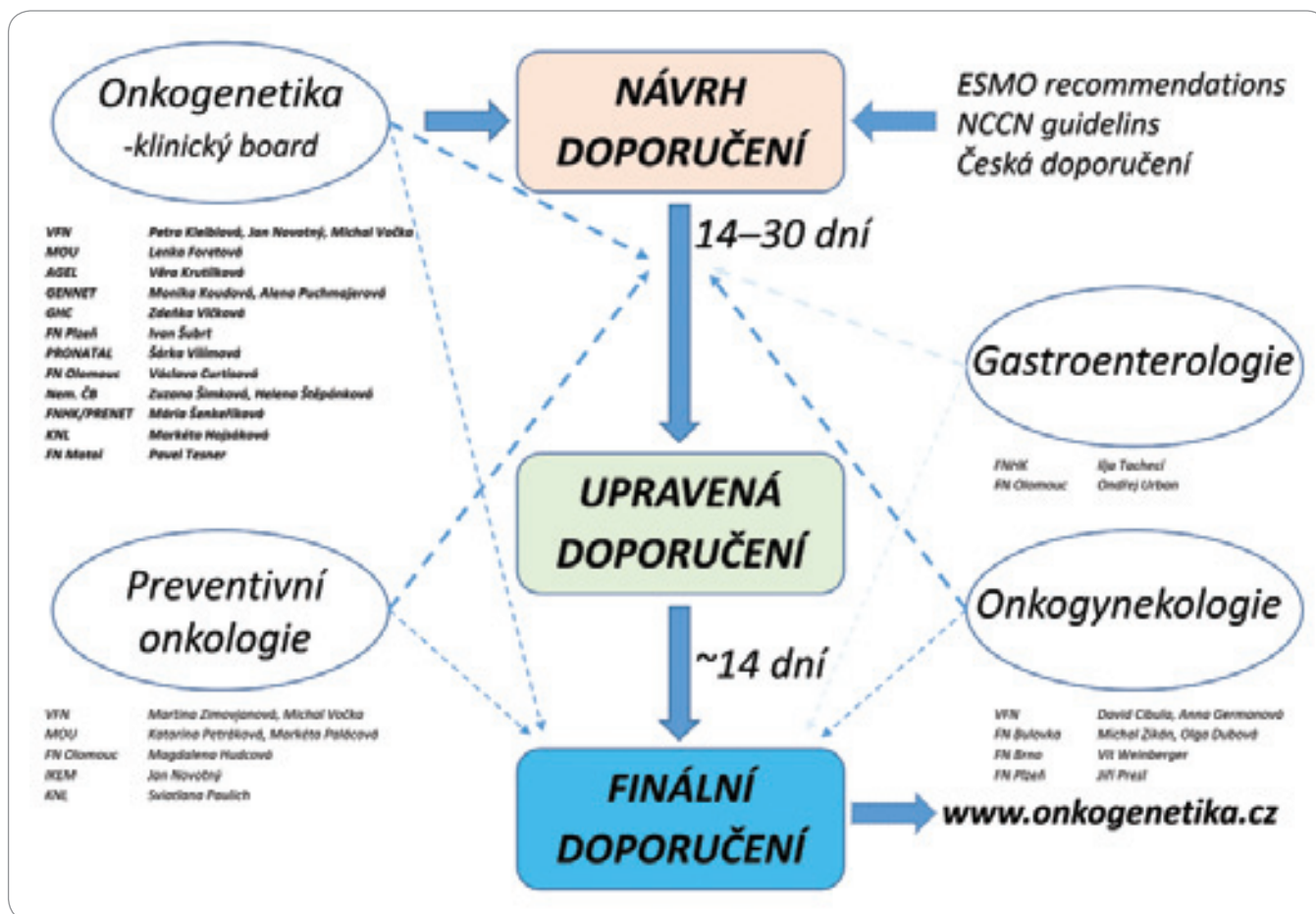


Schéma 1. Proces tvorby konsenzuálních doporučení klinické péče.

dární prevence, která by měla být těmto osobám ve vysokém riziku vzniku dědičných nádorů v ČR poskytnuta.

Doporučení jsou vypracována pro každý nádorový predispoziční gen samostatně a online dostupná jak pečujícím lékařům, tak osobám s danou genetickou predispozicí [15,16]. Doporučení na webových stránkách jsou strukturována tak, aby je bylo možno použít jako součást lékařské zprávy vydávané v rámci genetické konzultace. V první části jsou vyčíslena rizika vzniku jednotlivých typů nádorů u heterozygotních nosičů relativně ve vztahu k běžné populaci a následně jsou uvedena celoživotní kumulativní rizika v procentech pravděpodobnosti, že osoba s danou patogenní variantou během svého života do věku 80 let daným nádorem onemocní. Pokud jsou gPV daného genu spojeny s recesivním syndromem, je toto v komentáři uvedeno, ale pouze jako poznámka s jasnou deklarací, že se nejedná

o situaci testované osoby, protože tato skutečnost může ovlivňovat genetické poradenství. Dále jsou uvedena doporučení ve smyslu vhodnosti prediktivního testování biologicky příbuzných osob, příp. možnosti prekoncepčního vyšetření partnera/partnerky a preimplantačního genetického testování.

### Rizika u patogenních variant *BRCA1*

V případě genu *BRCA1* se jedná o **vysoce penetrantní** nádorový predispoziční gen.

Pro nosiče jedné zárodečné mutace v genu *BRCA1* je riziko onemocnění nádorem ve srovnání s běžnou populací 5–7× vyšší pro karcinom prsu, 30–40× vyšší pro karcinom vaječníků, 3× vyšší pro karcinom slinivky břišní a až 2× vyšší pro karcinom prostaty. Těmto hodnotám odpovídá pravděpodobnost celoživotního rizika vzniku karcinomu prsu u žen 60–80 %, u mužů ~1 %, karcinomu vaječníků 40–60 %, kar-

cinomu slinivky břišní do 5 % a karcinomu prostaty 10–25 %. Je popsáno také mírně zvýšené riziko vzniku nádorů hrdla a těla děložního a žlučových cest, ale zatím nebylo jednoznačně vyčísleno. Výskyt jednoho typu nádoru nesnižuje riziko vzniku jiných. Celkové riziko vzniku druhého karcinomu prsu u žen je přibližně 60 %, přičemž dosahuje 20–40 % do 20 let od diagnózy prvního nádoru.

Je doporučeno prediktivní testování zletilých příbuzných. Dvě zárodečné mutace (nefunkční obě alely) *BRCA1* jsou intrauterinně letální a v případě plánování reprodukce není indikováno prekoncepční vyšetření partnera/partnerky. Prekoncepční genetická konzultace a cílené preimplantační genetické testování jsou možné.

### Rizika u patogenních variant *BRCA2*

V případě genu *BRCA2* se jedná o **vysoce penetrantní** nádorový predispoziční gen.

Pro nosiče jedné zárodečné mutace v genu *BRCA2* je riziko vzniku nádorového onemocnění ve srovnání s běžnou populací 5–7× vyšší pro karcinom prsu, 10–22× vyšší pro karcinom ovaria, 3–5× vyšší pro karcinom pankreatu a 2–5× vyšší pro karcinom prostaty. Těmto hodnotám odpovídá pravděpodobnost celoživotního rizika vzniku karcinomu prsu u žen 50–70 %, u mužů 2–7 %, karcinomu ovaria 15–30 %, karcinomu pankreatu 5–10 % a karcinomu prostaty až 20–60 %. Je popsáno také mírně zvýšené riziko vzniku melanomu (vč. uveálního) a karcinomů hrdla a těla děložního a žlučových cest, ale zatím nebylo jednoznačně vyčísleno. Výskyt jednoho typu nádoru nesnižuje riziko vzniku jiných, riziko vzniku druhého karcinomu prsu u žen je přibližně 25–60 %.

*Pozn.: Dvě zárodečné mutace v genu BRCA2 (nefunkční obě alely, není případ testované osoby) jsou příčinou velmi vzácného autozomálně recesivního syndromu Fanconioho anemie komplementační skupiny D1, u kterého je popsáno vysoké riziko vzniku nádorových onemocnění v dětském věku.*

Je doporučeno prediktivní testování zletilých příbuzných. V případě plánování reprodukce je vzhledem k relativně vysoké frekvenci heterozygotů v populaci (0,2–0,5 %) vhodná prekoncepční genetická konzultace a genetické vyšetření partnera/partnerky, zejména při pozitivní nádorové rodinné anamnéze nebo příbuzenském sňatku. Cílené preimplantační genetické testování je možné.

### Rizika u patogenních variant *PALB2*

V případě genu *PALB2* se jedná o **vysoce penetrantní** nádorový predispoziční gen.

Pro nosiče jedné zárodečné mutace v genu *PALB2* je riziko nádorového onemocnění ve srovnání s běžnou populací 5–6× vyšší pro karcinom prsu, 2,9× vyšší pro karcinom vaječníků a 2,4× pro karcinom slinivky břišní. Těmto hodnotám odpovídá pravděpodobnost celoživotního rizika vzniku karcinomu prsu u žen 40–60 %, u mužů ~1 %, karcinomu vaječníků ~5 % a karcinomu slinivky břišní 2–10 %. Zvýšené riziko vzniku dalších tumorů, vč. karcinomu prostaty, nebylo

zatím jednoznačně vyčísleno. Výskyt jednoho typu nádoru nesnižuje riziko vzniku jiných, vč. vzniku druhého karcinomu prsu u žen.

*Pozn.: Dvě zárodečné mutace v genu PALB2 (nefunkční obě alely; není případ testované osoby) jsou příčinou vzácného autozomálně recesivního syndromu Fanconioho anemie komplementační skupiny N, u kterého je popsáno vysoké riziko vzniku nádorových onemocnění v dětském věku.*

Prediktivní testování zletilých příbuzných je doporučeno. V případě plánování reprodukce je vzhledem k relativně vysoké frekvenci heterozygotů v populaci (0,2–0,5 %) vhodná prekoncepční genetická konzultace a genetické vyšetření partnera/partnerky, zejména při pozitivní nádorové rodinné anamnéze nebo příbuzenském sňatku. Cílené preimplantační genetické testování je možné.

### Rizika u patogenních variant *ATM*

V případě genu *ATM* se jedná o **středně penetrantní** nádorový predispoziční gen.

Pro nosiče jedné zárodečné mutace v genu *ATM* je riziko onemocnění nádorem ve srovnání s běžnou populací 2–4× vyšší pro karcinom prsu, 4,2× vyšší pro karcinom slinivky břišní, 3× vyšší pro karcinom žaludku a 2,6× vyšší pro karcinom prostaty. Pouze malé zvýšení rizika (odds ratio – OR < 2) je uváděno pro karcinom vaječníků, kolorektální karcinom a melanom. Těmto hodnotám odpovídá pravděpodobnost celoživotního rizika vzniku především duktálního karcinomu prsu u žen 15–40 %, karcinomu slinivky břišní 5–10 %, karcinomu žaludku 3 % a karcinomu prostaty 30 %. Zvýšené riziko vzniku dalších tumorů nebylo zatím jednoznačně vyčísleno. Výskyt jednoho typu nádoru nesnižuje riziko vzniku jiných, vč. vzniku druhého karcinomu prsu u žen. Nosiči jedné zárodečné patogenní varianty mají také 1,7× zvýšené riziko výskytu kardiovaskulárních onemocnění [17,18].

*Pozn.: Dvě zárodečné mutace v genu ATM (nefunkční obě alely; není případ testované osoby) jsou příčinou vzácného autozomálně recesivního syndromu ataxia-telangiectasia (AT), u kterého je popsáno*

*progresivní neurodegenerativní onemocnění charakterizované mozečkovou ataxií, imunodeficitem, hypersenzitivitou k ionizujícímu záření a predispozicí ke vzniku nádorů, zejména lymfomů a leukemií, s mediánem dožití okolo 18–25 let. U dospělých pacientů s AT se často objevují kardiovaskulární onemocnění a inzulínová rezistence.*

Prediktivní testování zletilých příbuzných je doporučeno. V případě plánování reprodukce je vzhledem k relativně vysoké frekvenci heterozygotů v populaci (~1 %) doporučena prekoncepční genetická konzultace a genetické vyšetření partnera/partnerky.

### Rizika u patogenních variant *CHEK2*

V případě genu *CHEK2* se jedná o **středně penetrantní** nádorový predispoziční gen.

Pro nosiče jedné zárodečné mutace v genu *CHEK2* je riziko onemocnění nádorem (při pozitivní rodinné anamnéze) ve srovnání s běžnou populací až 2,5–4× vyšší pro karcinom prsu, ~2,5× vyšší pro karcinom prostaty. Těmto hodnotám odpovídá pravděpodobnost celoživotního rizika vzniku karcinomu prsu u žen 25–40 %, u mužů ~1 % a vzniku karcinomu prostaty 20–30 % [19,20]. Zvýšené riziko vzniku dalších tumorů, vč. karcinomů ledvin, štítné žlázy, kolorekta, slinivky břišní a vaječníků, dělohy, varlat, melanomu a hematologických malignit, nebylo zatím jednoznačně prokázáno/vyčísleno. Výskyt jednoho typu nádoru nesnižuje riziko vzniku jiných, vč. vzniku druhého karcinomu prsu u žen.

Dvě zárodečné mutace (nefunkční obě alely) nejsou spojeny s výskytem recesivního syndromu, avšak přibližně dvojnásobně zvyšují riziko vzniku karcinomu prsu u žen před 50. rokem života (OR ~4–5) v porovnání s heterozygotními nosiči patogenních variant.

Je doporučeno prediktivní testování zletilých příbuzných. V případě plánování reprodukce není prekoncepční vyšetření partnera/partnerky indikováno. Cílené preimplantační genetické testování není rutinně indikováno, prekoncepční genetická konzultace je možná.



Tab. 1. Doporučení pro ženy, nosičky patogenních variant v genech *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CHEK2* a *ATM*.

Výkon/vyšetření	Četnost	Časování pro daný gen (roky)				
		<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>PALB2</i>	<i>CHEK2</i>	<i>ATM</i>
<b>Prevence karcinomu prsu</b>						
<b>• Primární</b>						
profylaktická mastektomie (RRM) s/bez rekonstrukce		kdykoliv	kdykoliv	kdykoliv	dle dalších rizik	dle dalších rizik
<b>• Sekundární</b>						
samovyšetření prsů	1× měsíčně	> 18	> 18	> 18	> 18	> 18
MMG prsů k zachycení kalcifikací	jednorázově	25* a 30	25* a 30	25* a 30	–	–
MR/UZ prsů a axil	2× ročně, střídat**	25*–40	25*–40	25*–40	–	–
MR/MMG + UZ prsů a axil	2× ročně (pro <i>CHEK2</i> *** a <i>ATM</i> *** pouze 1× ročně), střídat	40*–70 (bez RRM)	40*–70 (bez RRM)	40*–70 (bez RRM)	40*–70 (bez RRM)	40*–70 (bez RRM)
MMG + UZ	1× ročně	> 70	> 70	> 70	> 70	> 70
MR – je reziduum prsní žlázy? • ANO: jako bez RRM • NE: MMG / UZ prsů a axil	1×  1× ročně, střídat	rok po RRM			< 75	
<b>Prevence karcinomu ovarií</b>						
<b>• Primární</b>						
profylaktická salpingooforektomie s/bez HYE se SEE-FIM**** s možností následné HRT do období přirozené menopauzy (pokud nemá žena karcinom prsu v OA)	optimálně ve věku	35–40*	40–45*	> 50*	dle RA	dle RA
chemoprevence (COC, gestageny)	lze uvážit	po reprodukci do RRSO	po reprodukci do RRSO	po reprodukci do RRSO	po reprodukci do RRSO	po reprodukci do RRSO
<b>• Sekundární</b>						
konziliární onkogynologické vyšetření + edukace	1×	vstupně	vstupně	vstupně	vstupně	vstupně
vyšetření OG včetně TVUZ	1–2× ročně	> 18	> 18	> 18	> 18	> 18
konziliární onkogynologické vyšetření včetně UZ + CA-125	2× ročně	> 35* (do RRSO)	> 35* (do RRSO)	> 45* (do RRSO)	dle RA	dle RA

\* Případně dříve (5–10 let před nejčasnějším výskytem daného onemocnění v rodině); \*\* MR/UZ prsů a axil střídat každých 6 měsíců nemusí být v případě nosiček *BRCA1* mutací dostatečně výtěžné, při dostatečné přístrojové kapacitě lze v indikovaných případech provádět MR á 6 měsíců až do RRM nebo do 50 let věku; ; \*\*\* u žen s oběma inaktivovanými alelami genu *CHEK2* a pro nosičky mutace c.7271T>G v genu *ATM* (extrémně vzácná v ČR) zahájit sledování od 25 let jako u vysoce rizikových genů (např. *BRCA1*), preventivní výkon je možný nezávisle na dalších rizikových faktorech. Pokud není specifikováno, jedná se o prevenci sekundární určenou k včasnému zachytu případně vzniklých nádorů. Výskyt karcinomu v RA zohledňuje příbuzné prvního a druhého stupně. \*\*\*\* před RRSO denzitometrie (dále dle nálezu) a kontrola lipidového spektra (po RRSO kontroly pravidelně) cestou praktického lékaře.

COC – kombinovaná perorální kontracepce, EUS – endosonografie, HRT – hormonální substituční terapie, HYE – hysterektomie, MMG – mamografie, MR – magnetická rezonance, OA – osobní anamnéza, OG – obvodní/registrující gynekolog, RA – rodinná anamnéza, RRM – riziko redukující mastektomie, RRSO – riziko redukující salpingooforektomie, SEE-FIM protokol patologického vyšetření preparátu [14], TVUZ – transvaginální ultrazvuk, UZ – ultrazvuk



Tab. 1 – pokračování. Doporučení pro ženy, nosičky patogenních variant v genech *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CHEK2* a *ATM*.

Výkon/vyšetření	Četnost	Časování pro daný gen (roky)				
		<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>PALB2</i>	<i>CHEK2</i>	<i>ATM</i>
<b>Prevence karcinomu slinivky břišní</b>						
EUS nebo MR slinivky břišní	1× ročně při karcinomu pankreatu v RA	> 50*	> 50*	> 50*	> 50*	> 50*
<b>Prevence ostatních nádorů</b>						
UZ břicha	1× ročně	> 40*	> 40*	> 40*	> 40*	> 40*
gastroskopie	1× za 3–5 let při karcinomu žaludku v RA	> 45*	> 45*	> 45*	> 45*	> 45*
kolonoskopie	1× za 3–5 let	> 45*	> 45*	–	> 45*	> 50*
kožní vyšetření	1× ročně	–	> 45*	–	–	–
oční vyšetření (melanom)	1× ročně	–	> 45*	–	–	–
další vyšetření	dle výskytu nádorů v RA					
screening dalších nádorů	dle běžných standardů					

\* Případně dříve (5–10 let před nejčasnějším výskytem daného onemocnění v rodině). Pokud není specifikováno, jedná se o sekundární prevenci určenou k včasnému zachytu případně vzniklých nádorů. Výskyt karcinomu v RA zohledňuje příbuzné prvního a druhého stupně.

EUS – endosonografie, MR – magnetická rezonance, RA – rodinná anamnéza, UZ – ultrazvuk

**Pozn: Riziko karcinomu prsu u nosiček missense varianty c.470T>C (p.I157T) v heterozygotním stavu je nízké (OR 1,3; 95% CI 1,1–1,6) a není důvodem ke klinické intervenci [20]. Rizika homozygotů p.I157T nejsou přesně stanovena, dle současných odhadů odpovídají maximálně rizikům heterozygotních nosičů patogenních mutací (např. c.1100delC).**

### Doporučení pro péči

Kromě popisu známých rizik jsou součástí informace také tabulky shrnující strukturovaná preventivní doporučení pro jednotlivé typy nádorových onemocnění. Uvedená doporučení je možno modifikovat (ve smyslu rozšíření péče) v závislosti na dalších skutečnostech plynoucích z rodinné anamnézy konkrétní konzultované osoby. Protože se spektrum preventivních opatření mezi jednotlivými postiženými geny částečně překrývá, jsou doporučení v tomto přehledu shrnuta do dvou tabulek pro ženy (tab. 1) a muže (tab. 2).

Pokud z nosičství patogenní varianty v daném genu plynou jasné terapeutické konsekvence, jsou uvedeny. V současnosti se jedná pouze o možnost uvažovat o nasazení inhibitorů poly(ADP-ribóza)polymerázy (PARP) v případě potřeby systémové léčby u nosičů mutací *BRCA1*, *BRCA2* a *PALB2*.

Doporučení ve stávající podobě jsou primárně určena pro péči o dosud onkologicky zdravé jedince. V situaci, kdy konzultovaná osoba s genetickou predispozicí ke vzniku nádorových onemocnění má již zhoubný tumor ve své osobní anamnéze, je klíčové primárně řešit existující onemocnění, nicméně povědomí o možnosti vzniku dalších nádorů a jejich prevenci je zapotřebí mít na zřeteli i u nich a navrhnout doporučená sledování. Vždy jsou korigována dle možností pacienta a prognózy.

### Závěr

Konsenzus je tvořen primárně pro nejčastěji postižené nádorové predispo-

ziční geny tak, aby bylo možno sjednotit péči o co největší počet osob. Doporučení vycházejí z aktuálních doporučení NCCN a ESMO a zohledňují kapacitní možnosti našeho zdravotnictví.

Doporučení nepostihují detaily jednotlivých vyšetření a preventivních opatření, pouze nastavují konsenzuální rámec toho, jaká opatření primární a sekundární prevence by měla být nosičům gPV nabídnuta. Detaily provedení jednotlivých preventivních postupů (např. onkogynekologického konziliárního vyšetření) jsou již regulovány doporučenými postupy jednotlivých odborných společností.

Všechna platná konsenzuální doporučení jsou k dispozici na webové stránce pracovní skupiny onkogenetiky SLG ČLS JEP ve formátu PDF ke stažení [18]. Předchozí verze doporučení jsou dostupné na stejné adrese ve složce doporučení/archiv. Postupně budou přidávána doporučení týkající se dalších klinicky relevantních nádorových predispozičních genů, jejichž varianty se vyskytují vzácněji. Do-

Tab. 2. Doporučení pro muže, nosiče patogenních variant v genech *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CHEK2* a *ATM*.

Výkon/vyšetření	Četnost	Časování pro daný gen (roky)				
		<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>PALB2</i>	<i>CHEK2</i>	<i>ATM</i>
<b>Prevence karcinomu prsu</b>						
samovyšetření prsů	1× ročně	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
UZ prsů a axil (event. MMG)	jednorázově, dále zvážit dle nálezu	35*–40	35*–40	35*–40	35*–40	35*–40
<b>Prevence karcinomu prostaty</b>						
urologické vyšetření + PSA	1× ročně	> 40*	> 40*	> 40*	> 40*	> 40*
<b>Prevence karcinomu slinivky břišní</b>						
EUS nebo MR slinivky břišní	1× ročně při karcinomu pankreatu v RA	> 50*	> 50*	> 50*	> 50*	> 50*
<b>Prevence ostatních nádorů</b>						
UZ břicha	1× ročně	> 40*	> 40*	> 40*	> 40*	> 40*
gastroskopie	1× za 3–5 let při karcinomu žaludku v RA	> 45*	> 45*	> 45*	> 45*	> 45*
kolonoskopie	1× za 3–5 let	> 45*	> 45*	–	> 45*	> 50*
kožní vyšetření	1× ročně	–	> 45*	–	–	–
oční vyšetření (melanom)	1× ročně	–	> 45*	–	–	–
další vyšetření	dle výskytu nádorů v RA					
screening dalších nádorů	dle běžných standardů					

\* Případně dříve (5–10 let před nejčasnějším výskytem daného onemocnění v rodině). Pokud není specifikováno, jedná se o prevenci sekundární určenou k včasnému zachytu případně vzniklých nádorů. Výskyt karcinomu v RA zohledňuje příbuzné prvního a druhého stupně.

EUS – endosonografie, MMG – mamografie, MR – magnetická rezonance, PSA – prostatický specifický antigen, RA – rodinná anamnéza, UZ – ultrazvuk

poručení již vydaná budou aktualizována na základě poznatků vyplývajících z výsledků klinického výzkumu a mezinárodních doporučení. Věříme, že konsenzuální doporučení budou užitečným nástrojem a usnadní a zlepší péči o osoby v riziku vzniku dědičných nádorů v ČR.

### Grantová podpora

Práce byla podpořena granty MZ ČR (NU20-03-00283 a NU20-03-00285 a RVO-VFN 64165), výzkumným projektem Univerzity Karlovy Cooperatio a grantem MŠMT ČR (Program EXCELES, projekt číslo LX22NPO5102).

### Literatura

1. ÚZIS. Zdravotnická ročenka České republiky 2021. [online]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=vystupy-knihovna&id=275>.
2. ÚZIS. Národní onkologický registr. [online]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber>

dat--narodni-zdravotni-registry--narodni-onkologicky-registr.

3. Lhotova K, Stolarova L, Zemankova P et al. Multigene panel germline testing of 1333 Czech patients with ovarian cancer. *Cancers (Basel)* 2020; 12(4): 956. doi: 10.3390/cancers12040956.
4. Pohlreich P, Stribrna J, Kleibl Z et al. Mutations of the *BRCA1* gene in hereditary breast and ovarian cancer in the Czech Republic. *Med Princ Pract* 2003; 12(1): 23–29. doi: 10.1159/000068163.
5. Machackova E, Claes K, Mikova M et al. Twenty years of *BRCA1* and *BRCA2* molecular analysis at MMCI – current developments for the classification of variants. *Klin Onkol* 2019; 32(Suppl 2): 51–71. doi: 10.14735/amko2019S51.
6. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R et al. A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. *N Engl J Med* 2021; 384(5): 440–451. doi: 10.1056/NEJMoa2005936.
7. Dorling L, Carvalho S, Allen J et al. Breast cancer risk genes – association analysis in more than 113,000 women. *N Engl J Med* 2021; 384(5): 428–439. doi: 10.1056/NEJMoa1913948.
8. Wieme G, Kral J, Rosseel T et al. Prevalence of germline pathogenic variants in cancer predisposing genes in

Czech and Belgian pancreatic cancer patients. *Cancers (Basel)* 2021; 13(17): 4430. doi: 10.3390/cancers13174430.

9. Shore N, Gazi M, Pieczonka C et al. Efficacy of National Comprehensive Cancer Network Guidelines in identifying pathogenic germline variants among unselected patients with prostate cancer: the PROCLAIM trial. *Eur Urol Oncol* 2023; 6(5): 477–483. doi: 10.1016/j.euo.2023.07.008.
10. Shore N, Scott TA, Srivastava A et al. Influencing best practices for genomic and germline testing in urology. *Urol Pract* 2023; 10(6): 648–654. doi: 10.1097/UPJ.0000000000000454.
11. Foretová L, Navrátilová M, Svoboda M et al. Recommendations for preventive care for women with rare genetic cause of breast and ovarian cancer. *Klin Onkol* 2019; 32(Suppl 2): 6–13. doi: 10.14735/amko2019S6.
12. Foretová L, Macháčková E, Gaillyová R et al. Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi. Praha: Grada 2022.
13. NCCN. Genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, version 3.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology. [online]. Dostupné z: [https://www.nccn.org/guidelines/category\\_2](https://www.nccn.org/guidelines/category_2).

14. Sessa C, Balmana J, Bober SL et al. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol* 2023; 34(1): 33–47. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.004.
15. Pracovní skupina Společnosti lékařské genetiky (SLG). Doporučení. [online]. Dostupné z: <https://www.onkogenetika.cz/doporuceni.html>.
16. Česká onkologická společnost ČLS JEP. Lékař a multidisciplinární tým. [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/>.
17. Hall MJ, Bernhisel R, Hughes E et al. Germline pathogenic variants in the Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) gene are associated with high and moderate risks for multiple cancers. *Cancer Prev Res (Phila)* 2021; 14(4): 433–440. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-20-0448.
18. Marabelli M, Cheng SC, Parmigiani G. Penetrance of ATM gene mutations in breast cancer: a meta-analysis of different measures of risk. *Genet Epidemiol* 2016; 40(5): 425–431. doi: 10.1002/gepi.21971.
19. Stolarova L, Kleiblova P, Janatova M et al. CHEK2 germline variants in cancer predisposition: stalemate rather than checkmate. *Cells* 2020; 9(12): 2675. doi: 10.3390/cells9122675.
20. Stolarova L, Kleiblova P, Zemankova P et al. ENIGMA CHEK2gether project: a comprehensive study identifies functionally impaired CHEK2 germline missense variants associated with increased breast cancer risk. *Clin Cancer Res* 2023; 29(16): 3037–3050. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0212.

# Aktuální indikace neoadjuvantní a adjuvantní imunoterapie v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic

Bílek O.<sup>1</sup>, Zemanová M.<sup>2</sup>, Skříčková J.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

<sup>2</sup>Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>3</sup>Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

doi: 10.48095/ccko2024300

## Úvod

Nemalobuněčný karcinom plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) tvoří přibližně 80 % případů plicní rakoviny, 50 % pacientů má v době diagnózy lokalizované nebo lokálně pokročilé onemocnění [1]. Multidisciplinárním týmem je zvažována chirurgická léčba, není-li vhodná, pak radioterapie nebo chemoradioterapie. Adjuvantní chemoterapie je indikována u stadia II–III; u stadia IB v případě přítomnosti rizikových faktorů [2]. V případě průkazu aberace EGFR *del19* nebo *L858R* v exonu 21 je indikována adjuvantní terapie anti-EGFR tyrozinkinázovým inhibítorem osimertinibem [3]. V případě průkazu přestavby genu *ALK* je indikována léčba ALK-TKI alektinibem [4]. Na základě rozsahu postižení lymfatických uzlin může být indikována adjuvantní radioterapie, která však statisticky nezlepšuje celkové přežití (overall survival – OS) pacientů. Dále může být indikována neoadjuvantní chemoterapie, popř. chemoradioterapie, zejména u nádorů horního sulku (Pancoast).

Přežití pacientů se zhoršuje s klinickým stadiem onemocnění v době diagnózy. Ve většině případů je následně diagnostikována lokální recidiva nebo metastazující onemocnění [5]. Na základě pozitivních výsledků protinádorové imunoterapie v léčbě pokročilého NSCLC byla navržena řada studií hodnotících přínos u operabilních stadií. Tento příspěvek shrnuje aktuálně registrované indikace imunoterapie checkpoint inhibitory v neoadjuvantní a adjuvantní léčbě NSCLC.

## Neoadjuvantní systémová léčba NSCLC

Neoadjuvantní léčba má potenciál zmenšit velikost nádoru, zvýšit pravděpodobnost R0 resekce a léčit časně mikrometastatické onemocnění. Přínos neoadjuvantní chemoterapie u NSCLC prokázala metaanalýza 15 studií, které zahrnovaly 2 385 pacientů s převážně skvamózním karcinomem nebo adenokarcinomem. Analýza po 5 letech sledování prokázala snížení rizika vzdálených metastáz o 10 %, snížení relativního rizika úmrtí o 13 % a zlepšení 5letého OS o 5 % (HR 0,87; 95% CI 0,78–0,96; p = 0,007) [6]. Neoadjuvantní léčba však teoreticky může vést ke zpoždění operace v důsledku toxicity.

Neoadjuvantní imunoterapie přináší potenciál výrazné a trvající protinádorové odpovědi s příznivým bezpečnostním profilem. Významnou roli zde hraje nádorové mikroprostředí, které je v časném stadiu onemocnění spojeno se změnami umožňujícími rozvoj imunitní tolerance nádoru a únik z imunitního dohledu [7,8]. K léčebné odpovědi přispívá vyšší fenotypová plasticita nádorových antigenů přítomného tumoru [9]. Dále lze u časných stadií NSCLC očekávat vyšší pravděpodobnost vysoké mutační nálože [10]. Pacienti po resekci NSCLC s vyšší infiltrací CD8+ cytotoxických T lymfocytů, CD20+ B lymfocytů a CD 56/57 NK buněk měli lepší přežití bez onemocnění (disease-free survival – DFS) a OS. V případě vyšší infiltrace T regulačními lymfocyty byly výsledky OS horší [11].

## Adjuvantní systémová léčba NSCLC

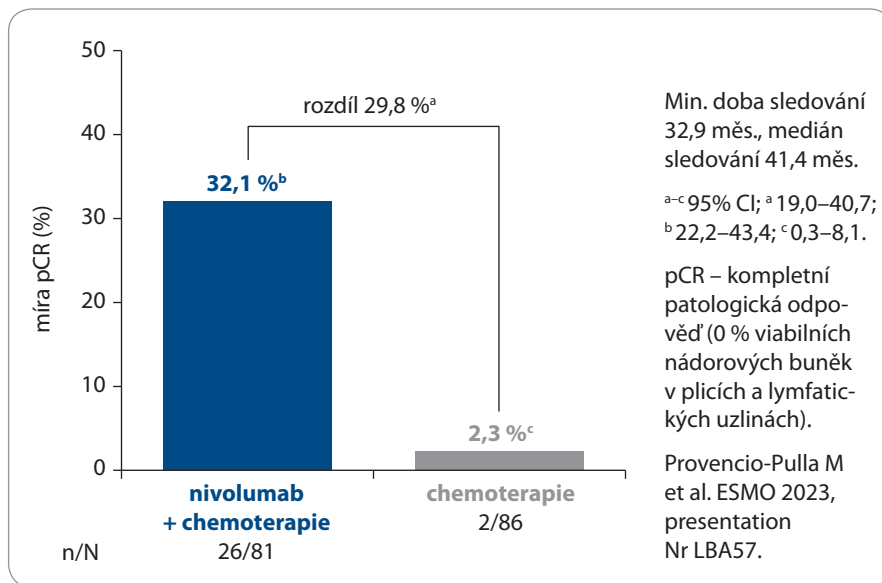
Primárním cílem adjuvantní terapie je léčba mikrometastatického onemocnění a prevence recidivy. Zároveň umožňuje dřívější resekci primárního tumoru jako potenciálního zdroje mikrometastáz. Přínos adjuvantní chemoterapie u pacientů s NSCLC stadia IB–IIIA byl hodnocen řadou studií. V rámci metaanalýzy zahrnující 4 584 pacientů bylo prokázáno zlepšení 5letého OS o 5,4 % [12].

Vzhledem k malému přínosu adjuvantní chemoterapie byly navrženy studie hodnotící efekt adjuvantní imunoterapie na OS. Studie s využitím protinádorových vakcín u NSCLC v minulosti neprokázaly zlepšení DFS ani OS (MAGE-A3) [13]. Lepší výsledky přinesla buněčná imunoterapie aktivovanými NKT buňkami a dendritickými buňkami v kombinaci s platinovou chemoterapií; kombinovaná chemoterapie/imunoterapie přinesla významné prodloužení 2letého a 5letého OS na 93,4, resp. 81,4 % vs. 66, resp. 48,3 % (HR 0,229; 95% CI 0,093–0,564; p = 0,0013) [14].

Následně byly navrženy studie s adjuvantním využitím checkpoint inhibitorů.

## Specifické cílové parametry studií

Většina probíhajících neoadjuvantních a adjuvantních studií nehodnotí OS jako primární cílový parametr, ačkoli právě zlepšení přežití by mělo být v konečném důsledku primárním cílem. Parametr OS vyžaduje dlouhodobé sledování, validita je limitována rozvojem léčebných možností pokročilých stadií. Byly proto hledány alternativní parametry, které by



**Graf 1. Procento pCR ve studii CheckMate 816 u podskupiny pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic klinického stadia II–IIIa s pozitivní expresí PD-L1.**

mohly být reprodukovatelné ve smyslu predikce zlepšení dlouhodobého přežití.

Studie adjuvantní léčby hodnotí DFS, některé studie přežití bez události (event free survival – EFS). Výsledky 3letého DFS u časného NSCLC byly významně spojeny se zlepšením 5letého OS [15].

V rámci studií hodnotících neoadjuvantní léčbu dominují cílové parametry patologická kompletní remise (pathological complete response – pCR) a větší patologická odpověď (major pathological response – MPR). Parametr pCR znamená kompletní eradikaci viabilních nádorových buněk primárního tumoru a postižených lymfatických uzlin po léčbě [16]. Parametr MPR vyjadřuje významnou patologickou regresi se stanovenou minimální mírou eradikace nádoru po neoadjuvantní léčbě 90%. MPR je tedy definována jako přítomnost ≤ 10% viabilních nádorových buněk v resekované tkáni primárního tumoru [17]. Jsou k dispozici analýzy studií neoadjuvantní léčby časných stadií NSCLC, které prokazují souvislost pCR a MPR s vyšší pravděpodobností dlouhodobého OS [18,19].

### Klinické studie

Proběhla řada studií čistě neoadjuvantní léčby checkpoint inhibitory v monoterapii [20–23]. Následovaly studie kombinující imunoterapii atezolizumab či dur-

valumab s chemoterapií [24,25]. Studie s nivolumabem NADIM, NADIM II a zejména studie fáze III Checkmate 816 prokázaly významný přínos neoadjuvantní chemoimunoterapie [26–28].

Pozitivní výsledky čistě adjuvantní imunoterapie přinesly studie s atezolizumabem IMpower 010 a pembrolizumabem PEARLS/KEYNOTE-091 [29,30].

Následovaly studie, které zahrnují oba přístupy a hodnotí přínos perioperační imunoterapie. Aktuálně je registrována studie KEYNOTE-671 s pembrolizumabem, u které jsou již k dispozici první data OS [31,32]. Dále přinesly pozitivní výsledky studie CheckMate 77T s nivolumabem a AEGEAN s durvalumabem [33,34].

Další studie probíhají (NCT03456063, NCT04379635).

### Neoadjuvantní imunoterapie

#### Studie CheckMate 816

Do studie III. fáze CheckMate 816 bylo zařazeno 358 pacientů s operabilním NSCLC stadia IB (primární tumor ≥ 4 cm) až IIIA (VII. vydání TNM klasifikace The Union for International Cancer Control – UICC), u kterých nebyla prokázána abe- race *EGFR* nebo *ALK* [35]. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě třemi cykly nivolumabu v dávce 360 mg v kombinaci s platinovým dubletem vs. samotnou chemoterapií v intervalu 3 týdnů. Pokud nebyla radiologicky pro-

kázána progresse onemocnění, následovala v odstupu 6 týdnů od ukončení neoadjuvance operace. Primárním cílem byla pCR a EFS.

Operaci podstoupilo 83,2% pacientů v kombinovaném rameni s imunoterapií vs. 75,4% s chemoterapií. Důvodem zrušení operace byla nejčastěji progresse onemocnění (12, resp. 17 pacientů), méně často nežádoucí účinky léčby (2 pacienti v každém rameni) či jiné důvody jako neoperabilní onemocnění nebo zhoršení plicních funkcí.

Kombinovaná chemoimunoterapie zvýšila procento pCR ve srovnání s chemoterapií (24 vs. 2,2%;  $p = 0,0001$ ) [27]. Léčba byla přínosná bez ohledu na klinické stadium, histologii, expresi PD-L1 či mutační nálož [36]. Pozitivní exprese PD-L1 však byla spojena s vyšším benefitem (32,1 vs. 2,3%) (graf 1) [27]. Přínos byl zaznamenán i v časných stadiích onemocnění, která obvykle hůře reagují na chemoterapii; ve stadiu IB byla dosažena pCR u 4 pacientů z 10 (40%) v rameni s imunoterapií vs. u 0 pacientů z 8 (0%) v kontrolním rameni. Kromě pCR bylo zvýšeno i procento MPR (36,9 vs. 8,9%), pravděpodobnost radiologické odpovědi (53,6 vs. 37,4%) a down-stagingu (30,7 vs. 23,5%).

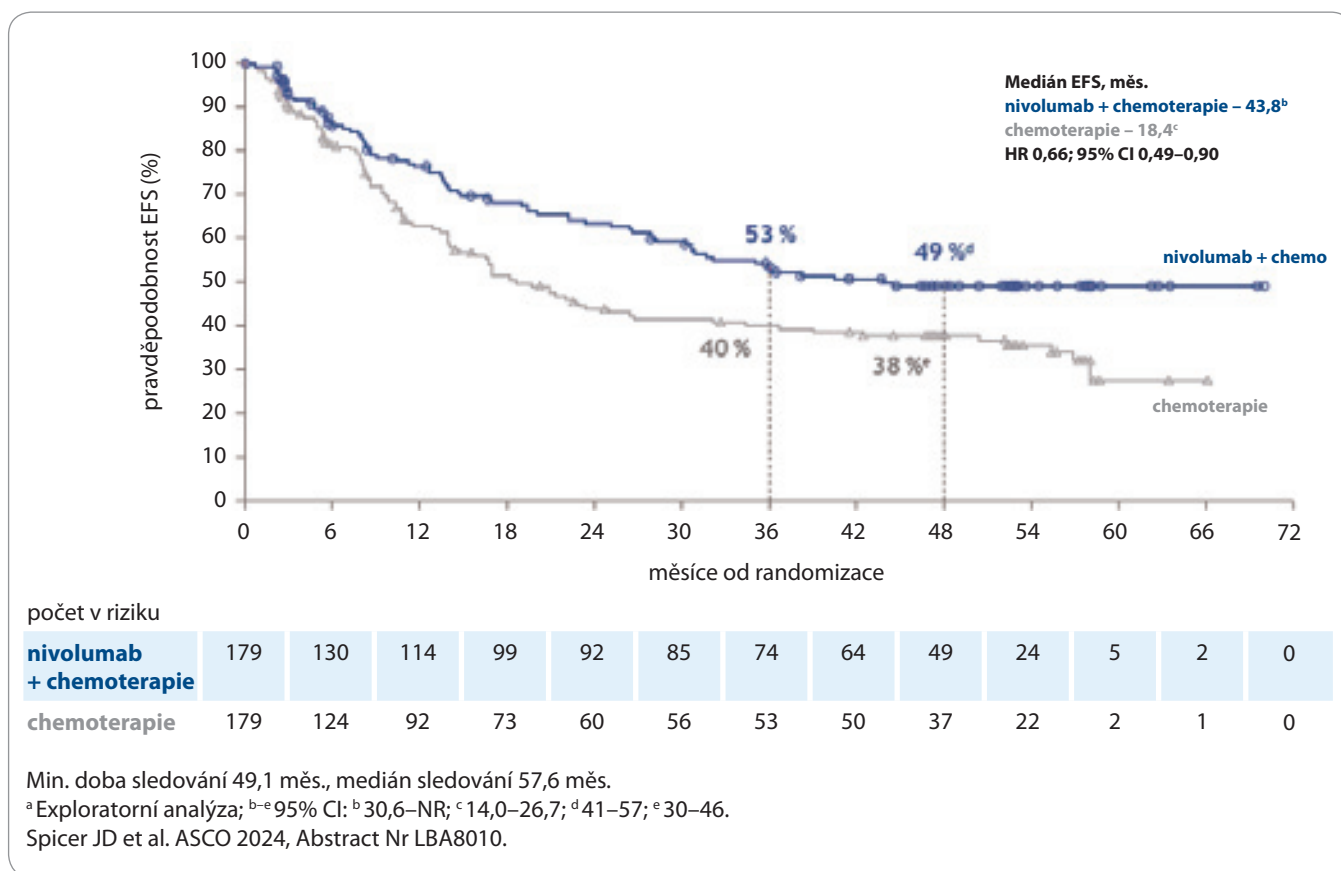
Rovněž bylo dosaženo druhého primárního cíle EFS, který koreloval s dosažením pCR, resp. MPR [27]. Procentuální zastoupení reziduální viabilní nádorové tkáně (% RVT) v lůžku primárního tumoru se v rameni s chemoimunoterapií zdá být prediktorem pravděpodobnosti dosažení 2letého EFS (90, 60, 57 a 39% u pacientů s % RVT > 5–30, > 30–80 a > 80%). V rameni s chemoterapií nebyla souvislost jednoznačná.

Po 4 letech sledování bylo dosaženo mediánu EFS 43,8 vs. 18,4 měsíce ve prospěch imunoterapie (graf 2). Medián OS nebyl v obou ramenech dosažen. Po 4 letech bylo naživu 71% pacientů léčených imunoterapií [37].

Procentuální zastoupení nežádoucích účinků stupně 3–4 bylo v obou ramenech podobné (33,5% v rameni s imunoterapií vs. 36,9% v kontrolním rameni).

V červnu 2023 byl Evropskou lékovou agenturou (EMA) registrován nivolumab v kombinaci s chemoterapií k neoadju-





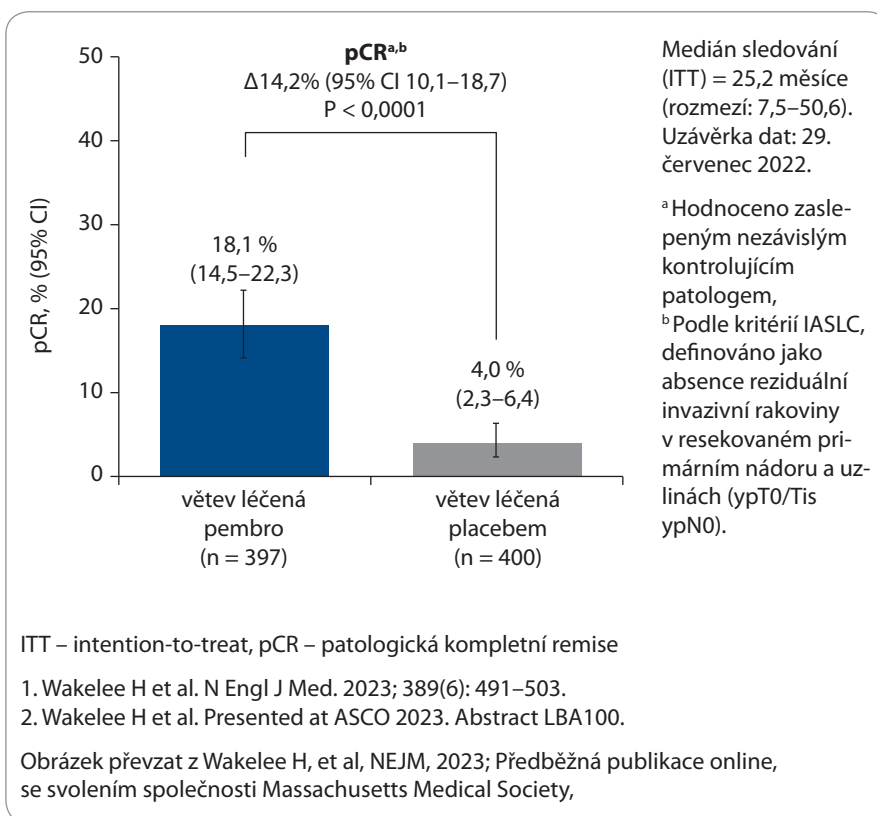
**Graf 2. Přežití bez události (EFS) ve studii CheckMate 816 (intention-to-treat populace), 4letá data<sup>a</sup>**

vantní léčbě operabilního NSCLC stadia II–IIIA s expresí PD-L1 ≥ 1 %.

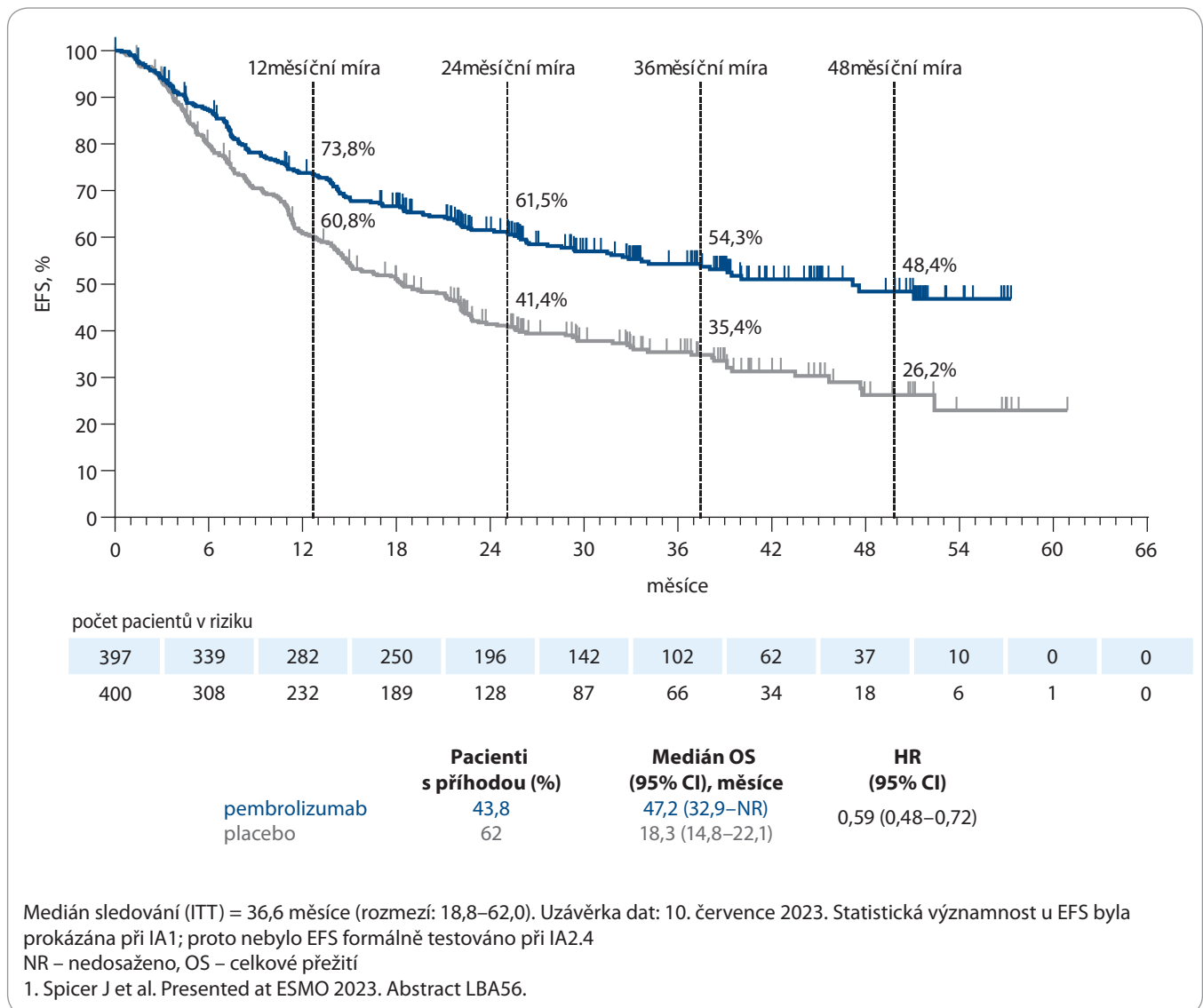
**Perioperační imunoterapie**  
**Studie KEYNOTE-671**

Do studie fáze III KEYNOTE-671 bylo zařazeno 797 pacientů s resektabilním NSCLC stadia II–IIIB (VIII. vydání TNM UICC) [38]. Přibližně 70 % pacientů mělo onemocnění stadia IIIA nebo IIIB, 30 % mělo onemocnění stadia II. Byli randomizováni v poměru 1 : 1 ke čtyřem cyklům neoadjuvantní léčby pembrolizumabem v dávce 200 mg v kombinaci s chemoterapií založené na platině vs. samotnou chemoterapií. Následovala operace a adjuvantní léčba pembrolizumabem 200 mg v 13 cyklech. Primárními cíli bylo EFS a OS. Sekundárními cíli byly MPR, pCR a bezpečnost léčby.

V rámci analýz bylo dosaženo mediánu EFS 47,2 měsíce v rameni s pem-



**Graf 3. Procento pCR ve studii KEYNOTE-671, intention-to-treat populace.**



**Graf 4. Přežití bez události (EFS) ve studii KEYNOTE-671, intention-to-treat populace, 4letá data.**

brolizumabem vs. 18,3 měsíce v rameni s placebem. Po 48 měsících EFS dosahovalo 48,4 vs. 26,2 % ve prospěch imunoterapie (HR 0,59; 95% CI 0,48–0,72) (graf 3). MPR byla potvrzena u 30,2 vs. 11,0 % pacientů ve prospěch imunoterapie a pCR u 18,1 vs. 4,0 % u pacientů léčených pembrolizumabem vs. placebem (graf 4).

V říjnu 2023 byla publikována aktualizovaná data OS. Došlo k signifikantnímu zlepšení OS v rameni s pembrolizumabem s redukcí rizika úmrtí o 28 % (HR 0,72; 95% CI 0,56–0,93) [32].

Neoadjuvantní imunoterapie pembrolizumabem byla přínosná ve všech podskupinách, o něco větší benefit byl

pozorován u pacientů s vyšší expresí PD-L1. Bylo zařazeno i 33 pacientů s prokázanou mutací EGFR, u nichž rovněž pembrolizumab signifikantně prodloužil EFS, jednalo se však o malou kohortu. Nebyly zaznamenány nové údaje týkající se toxicity léčby [39].

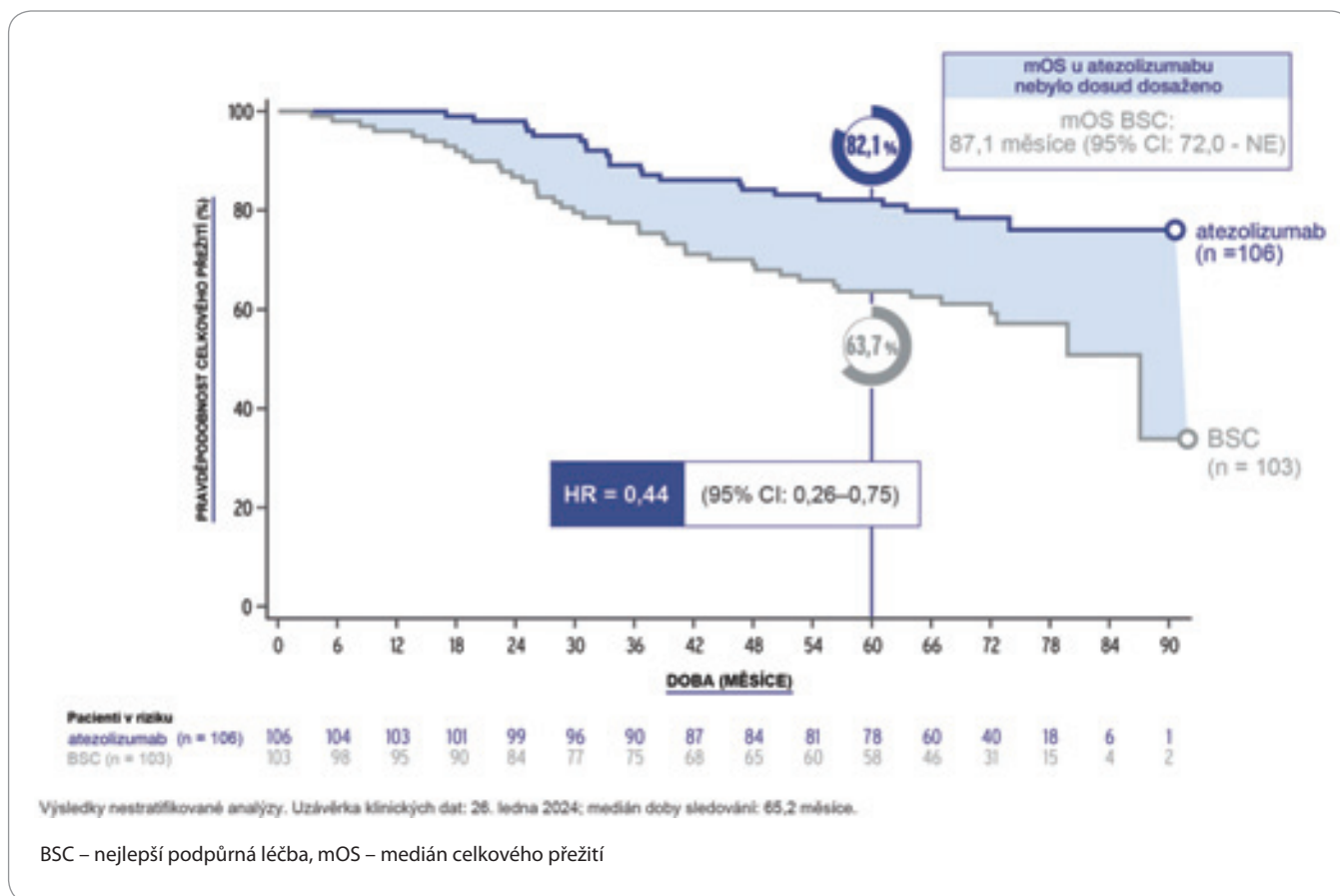
V březnu 2024 byl schválen EMA pembrolizumab v kombinaci s platिनovou chemoterapií k perioperační léčbě operabilního NSCLC klinického stadia II–III [40].

#### Adjuvantní imunoterapie Studie PEARLS/KEYNOTE-091

Jedná se o randomizovanou studii fáze III, která zahrnovala 1 177 pacientů s NSCLC

stadia IB (primární tumor  $\geq 4$  cm) až IIIA (VII. vydání TNM UICC) po absolvování kompletní resekce adekvátního rozsahu [30]. Pacienti mohli absolvovat adjuvantní chemoterapii. Následně byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě pembrolizumabem 200 mg nebo placebem ve výši 18 cyklů v intervalu 3 týdnů, tj. po dobu 1 roku. Primárním cílem studie v celé populaci zařazených pacientů a v podskupině s expresí PD-L1 TPS  $\geq 50$  % bylo DFS. Sekundárním cílem v podskupině TPS  $\geq 1$  % bylo DFS, u všech pacientů a podskupin s TPS  $\geq 50$  % a  $\geq 1$  % OS a bezpečnost léčby.

Analýza s mediánem sledování 35,6 měsíce prokázala významné zlep-


**Graf 5. Celkové přežití ve studii IMpower 010 – 5letá data.**

šení mediánu DFS v rameni s pembrolizumabem bez ohledu na klinické stadium a expresi PD-L1 – 53,6 vs. 42,0 měsíce (HR 0,76; 95% CI 0,63–0,91). Výsledky byly pozitivní bez ohledu na typ chirurgického výkonu, velikost primárního tumoru, rozsah uzlinového postižení či režim adjuvantní chemoterapie vč. počtu cyklů [41]. V rámci European Society for Clinical Oncology (ESMO) Immunooncology Congress v roce 2023 byla publikována data s mediánem sledování 51,7 měsíce; po 4 letech sledování bylo bez recidivy onemocnění 57,0 vs. 49,1 % pacientů ve prospěch imunoterapie.

V rámci subpopulace TPS  $\geq$  50 % nebylo mediánu DFS dosaženo v žádném rameni. Stejně tak nebyla zralá data OS. V populaci s TPS  $\geq$  50 % však nebylo dosaženo statistické významnosti; v žádném rameni nebylo dosaženo mediánu (HR 0,82; 95% CI 0,57–1,18;  $p = 0,14$ ). Pembrolizumab byl schválen EMA k adjuvantní léčbě NSCLC.

Nežádoucí účinky stupně 3–4 byly zaznamenány u 34,1 % pacientů v rameni s pembrolizumabem vs. 25,8 % v rameni s placebem [42].

#### Studie IMpower 010

IMpower 010 je randomizovaná studie fáze III, do níž bylo zařazeno 1 269 pacientů s NSCLC stadia IB ( $\geq$  4 cm) až IIIA (VII. vydání TNM UICC) po resekci a následné adjuvantní chemoterapii založené na cisplatině v počtu až čtyř cyklů [29]. Následně bylo 1 005 pacientů randomizováno v poměru 1 : 1 k léčbě 16 cykly atezolizumabu 1 200 mg v intervalu 3 týdnů nebo k nejlepší podpůrné léčbě (best supportive care – BSC). Primárním cílem bylo DFS, sekundárním OS, pacienti byli stratifikováni podle exprese PD-L1.

Primární analýza s mediánem sledování 32,2 měsíce prokázala v podskupině II–IIIA výrazné zlepšení mediánu DFS v rameni s atezolizumabem proti BSC – 42,3 vs. 35,3 měsíce (HR

0,79; 95% CI 0,64–0,96;  $p = 0,025$ ). Přínos byl zřejmý zejména ve skupině s expresí PD-L1 TC  $\geq$  1 % (HR 0,66; 95% CI 0,49–0,97) a PD-L1  $\geq$  50 % (HR 0,43; 95% CI 0,27–0,68).

Analýza OS po 36, resp. 60 měsících u pacientů s expresí PD-L1 TC  $\geq$  50 % přinesla významné zlepšení v rameni s atezolizumabem – 89,1, resp. 84,8 % vs. 77,5, resp. 67,5 % v rameni BSC (graf 5). Medián OS nebyl v žádném rameni dosažen (HR 0,42; 95% CI 0,23–0,78) [43]. Medián doby trvání léčby byl 16 cyklů. V červnu 2022 EMA schválila atezolizumab k adjuvantní léčbě NSCLC klinického stadia II–III s vysokou expresí PD-L1  $\geq$  50 %. Na základě hodnocení farmakokinetiky byla schválena subkutánní aplikace atezolizumabu [44].

Nežádoucí účinky stupně 3–4 byly hlášeny u 21,8 % pacientů v rameni s atezolizumabem vs. 11,5 % v rameni s BSC. Přerušování léčby atezolizumabem v důsledku toxicity bylo nutné u 18,2 % pacientů.

## Závěr

Dosavadní data neoadjuvantní a adjuvantní imunoterapie svědčí o přínosu v parametrech MPR, pCR, DFS a jsou již první data ukazující na zlepšení OS. Imunoterapie se stává standardní součástí léčebného algoritmu operabilních stadií NSCLC.

## Literatura

- Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
- Modrá kniha České onkologické společnosti. [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/files/modra-kniha/21.pdf>.
- Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 382(1): 41–50. doi: 10.1056/NEJMoa1913662.
- Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS et al. Alectinib in resected ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2024; 390(14): 1265–1276. doi:10.1056/NEJMoa2310532.
- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11(1): 39–51. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.
- NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2014; 383(9928): 1561–1571. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62159-5.
- Lavin Y, Kobayashi S, Leader A et al. Innate immune landscape in early lung adenocarcinoma by paired single-cell analyses. *Cell* 2017; 169(4): 750–765.e17. doi: 10.1016/j.cell.2017.04.014.
- Schoenhals JE, Seyedin SN, Anderson C et al. Uncovering the immune tumor microenvironment in non-small cell lung cancer to understand response rates to checkpoint blockade and radiation. *Transl Lung Cancer Res* 2017; 6(2): 148–158. doi: 10.21037/tlcr.2017.03.06.
- Bakos O, Lawson C, Rouleau S et al. Combining surgery and immunotherapy: turning an immunosuppressive effect into a therapeutic opportunity. *J Immunother Cancer* 2018; 6(1): 86. doi: 10.1186/s40425-018-0398-7.
- van den Heuvel GRM, Kroeze LI, Ligtenberg MJL et al. Mutational signature analysis in non-small cell lung cancer patients with a high tumor mutational burden. *Respir Res* 2021; 22(1): 302. doi: 10.1186/s12931-021-01871-0.
- Tuminello S, Petralia F, Veluswamy R et al. Prognostic value of the tumor immune microenvironment for early-stage, non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2021; 44(7): 350–355. doi: 10.1097/COC.0000000000000832.
- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE collaborative group. *J Clin Oncol* 2008; 26(21): 3552–3559. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9030.
- Vansteenkiste JF, Cho BC, Vanakesa T et al. Efficacy of the MAGE-A3 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small-cell lung cancer (MAGRIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(6): 822–835. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00099-1.
- Kimura H, Matsui Y, Ishikawa A et al. Randomized controlled phase III trial of adjuvant chemo-immunotherapy with activated killer T cells and dendritic cells in patients with resected primary lung cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2015; 64(1): 51–59. doi: 10.1007/s00262-014-1613-0.
- Mauguen A, Pignon JP, Burdett S et al. Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. *Lancet Oncol* 2013; 14(7): 619–626. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70158-X.
- Travis WD, Dacic S, Wistuba I et al. IASLC multidisciplinary recommendations for pathologic assessment of lung cancer resection specimens after neoadjuvant therapy. *J Thorac Oncol* 2020; 15(5): 709–740. doi: 10.1016/j.jtho.2020.01.005.
- Weissferdt A, Pataer A, Vaporciyan AA et al. Agreement on major pathological response in NSCLC patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Clin Lung Cancer* 2020; 21(4): 341–348. doi: 10.1016/j.clcl.2019.11.003.
- Mouillet G, Monnet E, Milleron B et al. Pathologic complete response to preoperative chemotherapy predicts cure in early-stage non-small-cell lung cancer: combined analysis of two IFCT randomized trials. *J Thorac Oncol* 2012; 7(5): 841–849. doi: 10.1097/JTO.0b013e31824c7d92.
- Hellmann MD, Chaft JE, William WN et al. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint. *Lancet Oncol* 2014; 15(1): e42–50. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70334-6.
- Forde PM, Chaft JE, Smith KN et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(21): 1976–1986. doi: 10.1056/NEJMoa1716078.
- Helwick C. Neoadjuvant atezolizumab in lung cancer LCMC3 trial meets primary endpoint. [online]. Dostupné z: <https://ascopost.com/issues/march-10-2021/neoadjuvant-atezolizumab-in-lung-cancer-lcmc3-trial-meets-primary-endpoint/>.
- Wislez M, Mazieres J, Lavole A et al. Neoadjuvant durvalumab in resectable non-small-cell lung cancer (NSCLC): results from a multicenter study (IFCT-1601 IO-NESCO). *J Immunother Cancer* 2022; 10(10): e005636. doi: 10.1136/jitc-2022-005636.
- Cascone T, William WN, Weissferdt A et al. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 randomized NEOSTAR trial. *Nat Med* 2021; 27(3): 504–514. doi: 10.1038/s41591-020-01224-2.
- Shu CA, Gainor JF, Awad MM et al. Neoadjuvant atezolizumab and chemotherapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(6): 786–795. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30140-6.
- Rothschild SI, Zippelius A, Eboulet E et al. SAKK 16/14: durvalumab in addition to neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IIIA(N2) non-small-cell lung cancer – a multicenter single-arm phase II trial. *J Clin Oncol* 2021; 39(26): 2872–2880. doi: 10.1200/JCO.21.00276.
- Provencio M, Nadal E, Insa A et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(11): 1413–1422. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30453-8.
- Provencio-Pulla M, Spicer J, Taube JM et al. Neoadjuvant nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) versus chemo for resectable (IB-IIIa) non-small cell lung cancer (NSCLC): Association of pathological regression with event-free survival (EFS) in CheckMate 816. *J Clin Oncol* 2022; 40 (Suppl 17): LBA8511. doi: 10.1200/JCO.2022.40.17\_suppl.LBA8511.
- Provencio-Pulla M, Nadal E, Larriba JLG et al. Nivolumab + chemotherapy versus chemotherapy as neoadjuvant treatment for resectable stage IIIA NSCLC: primary endpoint results of pathological complete response (pCR) from phase II NADIM II trial. *J Clin Oncol* 2022; 40 (Suppl 16): 8501. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.8501.
- Wakelee HA, Altorki NK, Zhou C et al. IMpower010: primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2021; 39 (Suppl 15): 8500. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.8500.
- Paz-Ares L, O'Brien MER, Mauer M et al. VP3-2022: Pembrolizumab (pembro) versus placebo for early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) following complete resection and adjuvant chemotherapy (chemo) when indicated: randomized, triple-blind, phase III EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 – PEARLS/KEYNOTE-091 study. *Ann Oncol* 2022; 33(4): 451–453. doi: 10.1016/j.annonc.2022.02.224.
- Wakelee H, Liberman M, Kato T et al. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2023; 389(6): 491–503. doi: 10.1056/NEJMoa2302983.
- Spicer JD, Gao S, Liberman M et al. LBA56 overall survival in the KEYNOTE-671 study of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2023; 34 (Suppl 2): S1297–S1298. doi: 10.1016/j.annonc.2023.10.052.
- Cascone T, Awad MM, Spicer JD et al. LBA1 CheckMate 77T: phase III study comparing neoadjuvant nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs neoadjuvant placebo plus chemo followed by surgery and adjuvant NIVO or placebo for previously untreated, resectable stage II–IIIb NSCLC. *Ann Oncol* 2023; 34 (Suppl 2): S1295. doi: 10.1016/j.annonc.2023.10.050.
- Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T et al. Perioperative durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2023; 389(18): 1672–1684. doi: 10.1056/NEJMoa2304875.
- Spicer J, Wang C, Tanaka F et al. Surgical outcomes from the phase 3 CheckMate 816 trial: nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo alone as neoadjuvant treatment for patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2021; 39 (Suppl 15): 8503. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.8503.
- Friedlaender A, Naidoo J, Banna GL et al. Role and impact of immune checkpoint inhibitors in neoadjuvant treatment for NSCLC. *Cancer Treat Rev* 2022; 104: 102350. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102350.
- Spicer J, Girard N, Provencio M et al. Neoadjuvant nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo in patients (pts) with resectable NSCLC: 4-year update from CheckMate 816. *J Clin Oncol* 2024; 42 (Suppl 17): LBA8010. doi: 10.1200/JCO.2024.42.17\_suppl.LBA8010.
- Wakelee H, Liberman M, Kato T et al. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2023; 389(6): 491–503. doi: 10.1056/NEJMoa2302983.
- KEYNOTE-671: EFS benefit with neoadjuvant pembro plus chemo followed by resection and adjuvant pembro in early-stage NSCLC. [online]. Dostupné z: <https://dailynews.ascopubs.org/doi/10.1200/ADN.23.201419/full>.
- Pembrolizumab/chemo earns European approval in resectable NSCLC. [online]. Dostupné z: <https://www.cancer-network.com/view/pembrolizumab-chemo-earns-european-approval-in-resectable-nsclc>.
- O'Brien MER, Paz-Ares L, Jha N et al. EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 – PEARLS/KEYNOTE-091 study of pembrolizumab versus placebo for completely resected early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC): outcomes in subgroups related to surgery, disease burden, and adjuvant chemotherapy use. *J Clin Oncol* 2022; 40 (Suppl 16): 8512. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.8512.

42. Targeted Oncology. FDA accepts sBLA for pembrolizumab in stage IB, II, or III NSCLC. [online]. Dostupné z: <https://www.targetedonc.com/view/fda-accepts-sbla-for-pembrolizumab-in-stage-ib-ii-or-iii-nsclc>.

43. Cancer Network. IMpower010 trial highlights trend towards OS benefit with atezolizumab in resected

NSCLC. [online]. Dostupné z: <https://www.cancernetwork.com/view/impower010-trial-highlights-trend-towards-os-benefit-with-atezolizumab-in-resected-nsclc>.

44. Burotto M, Zvirbulė Z, Mochalova A et al. IMscin001 part 2: a randomised phase III, open-label, multicentre study examining the pharmacokinetics, efficacy,

immunogenicity, and safety of atezolizumab subcutaneous versus intravenous administration in previously treated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer and pharmacokinetics comparison with other approved indications. *Ann Oncol* 2023; 34(8): 693–702. doi: 10.1016/j.annonc.2023.05.009.



## DALŠÍ PERSPEKTIVY v léčbě onkologických onemocnění.<sup>1</sup>

každých 6 týdnů  
400 mg

každě 3 týdny  
200 mg

KEYTRUDA®  
- možnost flexibilního dávkování<sup>1</sup>

### 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 pemtrexedem 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 (na) 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 selhala 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)  $\geq 10$ ; 12. v monoterapii 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  $\geq 1$ ; 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, - neresekovatelnými 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 neresekovatelného nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS  $\geq 10$ ; 19. v kombinaci s chemoterapií v neoadjuvantní léčbě a následně 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  $\geq 10$  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  $\geq 1$ ; 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 junctce u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS  $\geq 1$ ; 24. v kombinaci s chemoterapií obsahující fluoropyrimidin a platinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-*negativního* adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junctce u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS  $\geq 1$ ; 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. Pacienty 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 progresi nepotvrdí. Další podrobné informace ohledně dávkování a trvání léčby v jednotlivých indikacích udává Souhrn údajů o přípravku (SPC). Dávkování přípravku v kombinaci s pembrolizumabem viz SPC pro 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 zvládla se přerušením podávání pembrolizumabu, podáním kortikosteroidů a/nebo podáním podpůrnou léčbou. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů, např. pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida, endokrinopatie, kožní nežádoucí účinky, další nežádoucí účinky podrobně uvedeny v SPC. Pembrolizumab musí být trvale vysazen při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 3, který se opakuje, nebo při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 4, kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty hormonální substituací. Pembrolizumab může být znovu nasazen během 12 týdnů po poslední dávce přípravku KEYTRUDA, pokud se nežádoucí účinek zlepšil na stupeň  $\leq 1$  a dávka kortikosteroidů byla redukována na  $\leq 10$  mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. Léčba pembrolizumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce, je nutné zvážit benefit/risk. U pacientů s cHL, podstupujících alogenní transplantaci kostní dřeně, byly pozorovány případy GVHD a VOD. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Pembrolizumab se odstraňuje z oběhu katabolizací, žádné metabolické lékové interakce se nepředpokládají. Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté ( $\geq 1/10$ ): infekce močových cest, anémie, neutropenie, trombocytopenie, hypotyreóza, snížení chuti k jídlu, hypokalémie, insomnie, bolest hlavy, periferní neuropatie, dysgeuzie, hypertenze, dyspnoe, kašel, dyfonie, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, pruritus, alopecie, muskuloskeletální bolest, myozitida, artralgie, bolest v krčníčtině, únava, astenie, edém, pyrexie, zvýšení ALT, AST, lipázy a kreatininu v krvi; Časté ( $\geq 1/100$  až  $\leq 1/10$ ): 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, zimnice, 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 u úpravách dávky při léčbě v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií, axitinibem či lenvatinibem viz SPC přípravků. Při hematologické toxicitě stupně 4, pouze u pacientů s cHL, se přípravek KEYTRUDA musí vysadit do zlepšení nežádoucích účinků na stupeň 0 až 1. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Doba použitelnosti:** 2 roky. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek, jakmile se naředí, použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, chemická a fyzikální stabilita přípravku po otevření před použitím byla prokázána na dobu 96 hodin při 2 až 8 °C. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 až 8 °C). **Balení:** Jedna 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:** 27. 5. 2024. RCN 000026694-CZ; 000027168-CZ. **Způsob výdeje:** Vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (indikace 1,2,5,6,7,9,10,12,15,16,17-pouze MSI-H/dMMR metastazující CRC v 1. linii,19,20,21,22) více na www.sukl.cz.

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, [d poc\\_czechslovak@merck.com](mailto:d poc_czechslovak@merck.com), [www.msd.cz](http://www.msd.cz)

Reference: 1. SPC přípravku KEYTRUDA® na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).

# Ohlédnutí za výročním vědeckým zasedáním ASCO 2024

**Letošní výroční vědecké zasedání Americké společnosti klinické onkologie (ASCO) se konalo tradičně v americkém Chicagu od 31. května do 4. června. Zúčastnilo se téměř 40 000 registrovaných účastníků a přijato bylo rekordních více než 5 000 abstraktů. Řada prezentovaných klinických výsledků změnila klinickou praxi.**

K tématům, která nepochybně ovlivní léčbu onkologických onemocnění v dalších letech, patřil výsledek klinické studie DESTINY-Breast06 [1]. Srovnávala trastuzumab deruxtekan (T-DXd) s chemoterapií kapecitabinem nebo taxanem v 1. linii léčby u nemocných s pokročilým hormonálně dependentním karcinomem prsu s nízkou expresí HER2. Bylo možné zařazovat též nemocné s HER2 expresí v 1–10 % nádorových buněk klasifikované jako skupina „ultra-low“ expresorů. Z 866 randomizovaných pacientek jich do této skupiny patřilo 18 %. Medián doby sledování byl 18,2 měsíce. Primární cíl definovaný jako přežití bez progresse onemocnění (PFS) byl splněn. Poměr rizika (HR) byl signifikantně 0,62 s prodloužením PFS z 8,1 na 13,2 měsíce ve skupině s léčbou T-DXd. Celková míra léčebných odpovědí (ORR) byla 56,5 vs. 32,2 % ve prospěch T-DXd. Pro vyhodnocení OS není zatím dostatečná doba sledování. Obdobných výsledků bylo dosaženo ve skupině „ultra-low“ expresorů. Výskyt nežádoucích účinků byl vyšší při léčbě T-DXd (20,3 vs. 16,1 %), obdobný byl vyšší podíl nemocných s předčasným ukončením léčby (14,3 vs. 9,4 %). Výskyt pneumonitidy byl vyšší ve skupině s léčbou T-DXd (2,5 vs. 1,4 %).

V léčbě progredujících pokročilých karcinomů prsu přinesla zajímavé výsledky klinická studie postMONARCH (LBA1001) [2]. Celkem 368 pacientek progredujících při léčbě 1. linie kombinací inhibitoru aromatázy a inhibitoru CDK 4/6 bylo randomizováno k fulvestrantu s abemaciclibem, nebo bez něj. Primární cíl PFS vyzněl ve prospěch kombinované léčby (HR 0,73;  $p = 0,02$ ) s prodloužením PFS z 3,9 na 5,6 měsíce. V sekundárních cílech stojí za zmínku ORR 23 vs. 8 % (HR 0,55;  $p = 0,0008$ ) s roz-

díly v mediánu PFS 12,9 vs. 5,6 měsíce. Předčasných ukončení při abemaciclibu bylo 6 %.

Korejská klinická studie PEARLY trial (KCSG BR15-1) [3] potvrdila, že přidání karboplatiny zvyšuje efekt kombinované terapie antracykliny/taxany (AC-T) v neoadjuvantní a adjuvantní léčbě triple-negativních karcinomů prsu. Do klinické studie bylo zařazeno 868 pacientek při neoadjuvantní a adjuvantní léčbě AC-T s randomizací k přidání karboplatiny nebo AC-T samostatně.

Za „zcela průlomový a dosud nevidaný“ byl označen výsledek lorlatinibu, inhibitoru tyrozinkináz ALK a ROS1 třetí generace, v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) s mutací ALK v klinické studii CROWN (LBA8503) [4]. Pětileté sledování nově diagnostikovaných pacientů s NSCLC s mutací ALK ukázalo, že lorlatinib snížil riziko progresse onemocnění o 81 % ve srovnání s léčbou 1. linie krizotinibem. Ze 149 nemocných léčených lorlatinibem bylo 5leté PFS 60 % ve srovnání s 8 % při léčbě krizotinibem. Doba do intrakraniální progresse byla mnohem delší při léčbě lorlatinibem. Výskyt nežádoucích účinků stupně 3 a 4 byl častější ve skupině s lorlatinibem (77 vs. 57 %), ovšem přerušení léčby bylo obdobně nízké v obou skupinách (5–6 %).

Impozantní výsledky prokázal v léčbě NSCLC ireverzibilní inhibitor receptoru epidermálního růstového faktoru s aktivními mutacemi a mutací T790M osimertinib (OSI). Výsledky klinické studie fáze III LAURA [5] byly představeny na plenární sekci. Celkem 216 pacientů s neresekabilním NSCLC stadia III s mutací EGFR bylo randomizováno (2 : 1) k léčbě OSI, nebo placebem po definitivní chemoradioterapii. Při léčbě OSI

bylo sníženo riziko progresse nebo úmrtí o 84 %. U 143 nemocných léčených OSI byl medián PFS 39,1 vs. 5,6 měsíce u 73 pacientů s placebem. Ve 2 letech byla míra PFS 65 vs. 13 %. Byl zaznamenán trend prodloužení přežití. Crossover byl umožněn. Nežádoucí účinky byly většinou stupně 1 a 2 s předčasným ukončením léčby ve 13 % ve skupině při léčbě OSI ve srovnání s 5 % ve skupině s placebem.

Klinická studie ESOPEC [6] provedená v německých centrech byla zařazena do plenární sekce a porovnávala u pacientů s lokálně pokročilým adenokarcinomem gastroezofageální junkce (GEJ) perioperační chemoterapii FLOT s předoperačním režimem chemoradioterapie CROSS. Celkem bylo zařazeno do obou ramen 438 pacientů s resekabilním karcinomem GEJ (cT1 s klinicky pozitivními uzlinami nebo cT2–4 nezávisle na postižení uzlin). Medián doby celkového přežití (OS) byl 66 měsíců při režimu FLOT vs. 37 měsíců při režimu CROSS. U 359 pacientů byla provedena chirurgická resekce a kompletní patologická regrese byla zaznamenána u 19,3 vs. 13,5 % při kombinaci FLOT vs. CROSS. Pooperační morbidita byla obdobná v obou skupinách.

Po delší době se podařilo zvýšit účinky léčby malobuněčného karcinomu plic (SCLC) v lokalizovaném stadiu. Po ukončení chemoterapie a radioterapie zlepšuje přidání adjuvantní terapie s durvalumabem výsledky léčby [7]. Celkem 264 pacientů bylo randomizováno k 24 měsíců durvalumabu a 266 bylo na placebo. Při adjuvantním durvalumabu byl medián PFS 16,6 měsíce a OS 55,9 měsíce ve srovnání s 9,2 a 33,4 měsíce po přidání placeba.

Na kongresu ASCO 2024 na sebe upozornily i výsledky menších a mladších

biotechnologických společností. Živý bakteriální přípravek BMC128 obsahující unikátní bakteriální kmeny a kmeny přítomné ve střevě přinesl v kombinaci s inhibitory kontrolních bodů imunitní odpovědi v klinické studii fáze I pozitivní předběžné výsledky u pacientů s karcinomem ledvin, nemalobuněčným karcinomem plic a melanomem.

Anti-CD24 protilátka mitazalimab prokázala ve studii fáze II po přidání k chemoterapii prodloužení mediánu celkového přežití pacientů s karcinomem slinivky břišní o 14,3 měsíce ve srovnání s chemoterapií samotnou.

Je nutno ocenit, že nemalá část programu letošního kongresu ASCO byla věnována také prevenci onkologických onemocnění. Například antidiabetikum semaglutid, užívané v poslední době jako populární „lék na hubnutí“, ve studii Case Western Reserve University v Ohiu snížil o 20 % pravděpodobnost vzniku 13 druhů karcinomů spojených s obezitou, vč. karcinomů vaječníků, jater, tlustého střeva, slinivky břišní, střev a prsu.

Za pozornost stojí, že ASCO letos poprvé ve své historii zařadila do oficiálního programu svého kongresu v rámci tématu prevence onkologických onemocnění problematiku „tobacco harm

reduction“ zabývající se snížením rizik jako postupné cesty k úplné prevenci. Zajímavé bylo hodnocení elektronických cigaret (e-cigaret), konkrétně jejich pozice v procesu zanechání kouření. Je evidentní, že když ASCO považuje toto téma za důležité, bude třeba se se o něm naučit nově přemýšlet.

V samostatném edukačním bloku byly předneseny důkazy, že e-cigarety s obsahem nikotinu mohou být při odvykání kouření úspěšnější než nikotinová substituční terapie a že země s rozumně regulovanou dostupností e-cigaret zaměřenou na dospělé kuřáky, se mohou přiblížit cíli snížit prevalenci kouření tabáku v populaci pod 5 %. Některé lékařské společnosti a národní vlády, např. v Anglii, proto využití e-cigaret již zařadily do odborných doporučení léčby závislosti na tabáku.

*prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.*

#### Literatura

1. Curigliano G, Hu X, Dent RA et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs physician's choice of chemotherapy (TPC) in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+) human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-low or HER2-ultralow metastatic breast cancer (mBC) with prior endocrine therapy (ET): primary results from DESTINY-Breast06 (DB-06). [online]. Available from: [https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2024.42.17\\_suppl.LBA1000](https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA1000).

2. Kalinsky K, Bianchini G, Hamilton EP et al. Abemaciclib plus fulvestrant vs fulvestrant alone for HR+ HER2- advanced breast cancer following progression on a prior CDK4/6 inhibitor plus endocrine therapy: Primary outcome of the phase 3 postMONARCH trial. [online]. Available from: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.17\\_suppl.LBA1001](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA1001).

3. Sohn J, Kim GM, Jung KH et al. A randomized multicenter open-label phase III trial comparing anthracyclines followed by taxane versus anthracyclines followed by taxane plus carboplatin as (neo) adjuvant therapy in patients with early triple-negative breast cancer: Korean Cancer Study Group BR 15-1 PEARLY trial. [online]. Available from: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.17\\_suppl.LBA502](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA502).

4. Solomon BJ, Liu G, Felip E et al. Lorlatinib vs crizotinib in treatment-naïve patients with advanced ALK+ non-small cell lung cancer: 5-year progression-free survival and safety from the CROWN study. [online]. Available from: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.17\\_suppl.LBA8503](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA8503).

5. Ramalingam SS, Kato T, Dong X et al. Osimertinib (osi) after definitive chemoradiotherapy (CRT) in patients (pts) with unresectable stage (stg) III epidermal growth factor receptor-mutated (EGFRm) NSCLC: primary results of the phase 3 LAURA study. [online]. Available from: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.17\\_suppl.LBA4](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA4).

6. Hoepfner J, Brunner T, Lordick F et al. Prospective randomized multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (ESOPEC trial). [online]. Available from: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.17\\_suppl.LBA1](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA1).

7. Spigel DR, Cheng Y, Cho BC et al. ADRIATIC: durvalumab (D) as consolidation treatment (tx) for patients (pts) with limited-stage small-cell lung cancer (LS-SCLC). [online]. Available from: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.17\\_suppl.LBA5](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA5).

8. Spigel DR, Cheng Y, Cho BC et al. ADRIATIC: durvalumab (D) as consolidation treatment (tx) for patients (pts) with limited-stage small-cell lung cancer (LS-SCLC). [online]. Available from: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.17\\_suppl.LBA5](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA5).



# Aktuality z Národního ústavu pro výzkum rakoviny

## Precision immuno-oncology approach for four malignant tumors in siblings with constitutional mismatch repair deficiency syndrome

Palova H, Das A, Pokorna P et al.

*NPJ Precis Oncol* 2024; 8(1): 110. doi: 10.1038/s41698-024-00597-8.



Vzácný syndrom konstitučního deficitu v mismatch repair opravném systému (constitutional mismatch repair deficiency syndrome – CMMRD) je charakterizován zvýšeným výskytem nádorů u postiženého jedince. Je způsoben bíalelickými zárodečnými mutacemi v jednom ze čtyř genů pro mismatch repair (MMR): *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* nebo *PMS2*. Přesná diagnóza doprovázená adekvátním molekulárně genetickým vyšetřením hraje zásadní roli ve sledování a léčbě nádorových onemocnění postiženého jedince a má význam i pro ostatní členy rodiny. V článku autoři popisují diagnostický proces a klinický management dvou bratrů s CMMRD, kteří jsou nositeli složené heterozygotní varianty v genu *PMS2*. Bratři pocházejí od pokrevně nepříbuzných rodičů, bez rodinné anamnézy nádorových onemocnění. U obou bratrů se CMMRD manifestoval různými fenotypovými projevy a nádorovým spektrem. Prvnímu z bratrů byl ve 14 letech diagnostikován adenokarcinom tlustého střeva, přičemž po hemikolektomii a standardní chemoterapii FOLFOX dosáhl kompletní remise. Následně se u něj o 4 roky později vyvinul difuzní high-grade gliom pediatrického typu (pediatric-type diffuse high-grade glioma – PDHGG). Sekvenování zárodečného exomu potvrdilo CMMRD způsobenou dvěma odlišnými patogenními variantami *PMS2*, z nichž každá byla zděděna od asymptomatických rodičů. Oba nádory byly hypermutované s mutačním podpisem (mutational signature) deficitu MMR, ztrátou exprese proteinu *PMS2* a vysokou mírou mikrosatelitové nestability (microsatellite instability – MSI). PDHGG vykazoval extrémně vysokou mutační nálož (tumor mutational burden – TMB), a sice 338 mut/Mb. Z toho důvodu byl u pacienta použit kombinovaný imunoterapeutický režim. Pacient byl zařazen do klinické studie s protinádorovou vakcínou založenou na dendritických buňkách (5 dávek) a dále léčen inhibitorem kontrolního bodu imunitní odpovědi nivolumabem. Po léčbě nivolumabem dítě dosáhlo kompletní remise. Léčba byla podávána 24 měsíců. Bohužel 5 měsíců po ukončení podávání nivolumabu byla potvrzena diseminovaná recidiva PDHGG s hypermutací a vysokou MSI. Po 43 měsících od stanovení diagnózy PDHGG došlo k úmrtí. U bratra prvního pacienta byla potvrzena stejná složená heterozygotní varianta v genu *PMS2* a diagnostikován CMMRD a nastaven příslušný režim sledování. Následně byla zjištěna asymptomatická abdominální lymfadenopatie. Biopsie potvrdila high-grade zralý B-buněčný lymfom s aberací *11q*, ale bez přestavby *MYC/8q24*. Pacient podstoupil dva cykly intenzivní chemoterapie spolu s rituximabem. Byla zjištěna vysoká mutační nálož a mutační podpis deficitu MMR, ztráta exprese proteinu *PMS2* a vysoká míra MSI. Chemoterapie byla ukončena a pacient byl po multidisciplinárním konsenzu léčen nivolumabem. Při trvalé remisi trvající > 24 měsíců bylo rozhodnuto o ukončení podávání nivolumabu. Po 9 měsících byl diagnostikován PDHGG s odpovídajícími mutačními znaky a vysokou mírou MSI. Po odstranění nádoru a ozáření byla opětovně zahájena léčba inhibitory kontrolních bodů imunitní odpovědi ipilimumabem a nivolumabem, která musela být pro toxicitu ukončena. Pacient je v současné době 13 měsíců po ukončení imunoterapie, > 23 měsíců od diagnózy PDHGG a 5 let od diagnózy lymfomu sledován pomocí zobrazovacích metod bez známek nádorového onemocnění. Léčba zahrnující inhibitory kontrolních bodů imunitního systému významně přispěla k prodloužení přežití obou pacientů postižených letálními gliomy. Hypermutovanost nádoru rovněž umožnila v léčbě B-buněčného lymfomu použití imunoterapie pomocí nivolumabu, čímž se omezila expozice intenzivní chemoterapii u tohoto mladého pacienta.

## Small protein blockers of human IL-6 receptor alpha inhibit proliferation and migration of cancer cells

Groza Y, Lacina L, Kuchař M et al.

*Cell Commun Signal* 2024; 22(1): 261. doi: 10.1186/s12964-024-01630-w.



Interleukin-6 (IL-6) je multifunkční cytokin, který řídí imunitní odpověď a jehož role byla popsána při vzniku autoimunitních onemocnění. Signalizace prostřednictvím komplexu receptoru IL-6 (IL-6R) je rozhodující pro progresi nádorů, a proto IL-6R představuje důležitý terapeutický cíl. K výběru proteinů cílených na IL-6R alfa (IL-6R $\alpha$ ) byla v publikované práci použita vysoce komplexní kombinatorická knihovna proteinů odvozených od domény streptokokového proteinu G vázající lidský albumin vytvořených *in vitro* ribozomálním komplexem. Rozsáhlý screening bakteriálních lyzátů jednotlivých klonů byl proveden pomocí metody ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) a jejich blokační potenciál pro IL-6R $\alpha$  byl ověřen kompetitivní metodou ELISA. Vazba proteinů na buňky byla sledována pomocí průtokové cytometrie a konfokální mikroskopie na transfektovaných buňkách HEK293T a inhibice signální funkce byla zkoumána prostřednictvím HEK-Blue IL-6 reportérových buněk. Vazebná



kinetika proteinů k živým buňkám byla měřena pomocí LigandTraceru, proliferace a toxicita buněk byly analyzovány pomocí iCELLigence a Incucyte, migrace buněk byla sledována testem hojení škrábnutí (scratch wound healing assay) a predikce vazebných pozic proteinů byla provedena dokováním pomocí molekulárního modelování. Autoři prezentují soubor proteinových variant NEF ligandů vybraných z kombinatorické knihovny odvozené od albumin vázicích domén s průkazem jejich vazebné specifity k lidskému IL-6R $\alpha$  a antagonistického účinku v HEK-Blue IL-6 reportérových buňkách. Tři nejslibnější varianty – NEF108, NEF163 a NEF172 – inhibovaly proliferaci buněk maligního melanomu (G361 a A2058) a buněk karcinomu slinivky břišní (PaTu a MiaPaCa) a potlačovaly migraci buněk maligního melanomu (A2058), karcinomu slinivky břišní (PaTu) a glioblastomu (GAMG) *in vitro*. Vazebné proteiny NEF také rozpoznávaly expresi IL-6R $\alpha$  primárních lidských B buněk. Proteiny NEF tak představují slibnou třídu netoxických protinádorových látek s migrastatickým potenciálem.

### Stromal cells engineered to express T cell factors induce robust CLL cell proliferation *in vitro* and in PDX co-transplantations allowing the identification of RAF inhibitors as anti-proliferative drugs

Hoferkova E, Seda V, Kadakova S et al.

*Leukemia* 2024; [online]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41375-024-02284-w>.



Stromální buňky, upravené tak, aby produkovaly cytokiny z T lymfocytů, stimulují proliferaci buněk chronické lymfocytární leukemie (CLL) při kokultivaci *in vitro* a v PDX myších, přičemž tento model umožňuje odhalit anti-proliferativní aktivitu inhibitorů RAF kináz na buňky CLL. Množení a přežívání buněk CLL závisí na interakcích v mikroprostředí, především v lymfatických uzlinách. Míra zrodu CLL buněk je zde 0,5–3 % denně a nově vzniklé CLL buňky jsou odtud vyplavovány do periferní krve. Předpokládá se, že prostředí v lymfatických uzlinách podporuje proliferaci CLL prostřednictvím faktorů, jako jsou CD40, toll-like receptory (TLR) a aktivace B-buněčného receptoru (B-cell receptor – BCR). Samostatná aktivace BCR signalizace pomocí antigenu *in vitro* však k vyvolání proliferace CLL buněk nestačí, což naznačuje, že k proliferaci CLL jsou zapotřebí ještě další faktory mikroprostředí, pravděpodobně produkované CD4+ T lymfocyty. Prakticky nulová (< 5 %) proliferace primárních CLL buněk *in vitro* je překážkou pro studium tohoto procesu, zásadního pro pochopení progresu a agresivity onemocnění. Již dříve bylo vyvinuto několik *in vitro* modelů mikroprostředí CLL užitečných pro studium biologie CLL a pro screening sloučenin potenciálně vhodných pro terapii. Většina těchto modelů zahrnuje lidské nebo myší stromální buňky podobné fibroblastům, které zvyšují přežívání CLL buněk nebo simulují adhezi zprostředkovanou lékovou rezistencí, ale nevyvolávají proliferaci CLL. K vyvolání proliferace se v modelech se stromálními buňkami exprimujícími CD40L obvykle ještě zvláště přidávají rekombinantní faktory, jako jsou interleukiny, které jsou však velice drahé, a i za takových podmínek je míra proliferace CLL v těchto modelech relativně nízká a variabilní. V publikované studii autoři vytvořili model mikroprostředí CLL založený na napodobení interakcí CLL buněk s T lymfocyty, a to při kokultivaci *in vitro* a v imunodeficientních myších (patient derived xenografts – PDX). Bylo připraveno šest různých podpůrných buněčných linií odvozených z buněčné linie stromálních buněk HS-5. Tyto linie stabilně exprimují lidský CD40L, IL-4, IL-21 a jejich kombinace. Při kultivaci CLL buněk s HS-5 exprimujícími CD40L a IL-4 proliferovalo po 7 dnech asi 7 % buněk CLL, avšak s HS-5 exprimujícími CD40L, IL-4 a navíc IL-21 to bylo už 44 % buněk, což je pro CLL *in vitro* nebývale vysoká míra proliferace. Buňky CLL v těchto modelech vykazovaly změny genové exprese podobné těm, které lze zjistit v buňkách CLL vystavených skutečnému mikroprostředí v lidském těle. Experimenty na buňkách CLL v tomto modelu také poprvé ukázaly, že proliferaci CLL zcela blokují inhibitory RAF kináz. Vyvinutý model lze pro účely velkého screeningu léčiv zmenšit do objemu 5  $\mu$ l nebo jej lze naopak využít pro vytvoření myšího modelu CLL-PDX. Společná transplantace buněk CLL a HS5-CD40L-IL4, příp. HS5-CD40L-IL4-IL21 na kolagenovém scaffoldu do imunodeficientních myší vedla k přihojení v 47 % (82 %) případů, přičemž v ~20 % myší byly přihojené buňky klonálně příbuzné CLL, což naznačuje, že upravené HS5 by v PDX modelech potenciálně mohly nahradit autologní T lymfocyty.

## Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 18. 6. 2024 ve FN Motol v Praze naleznete na [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz).

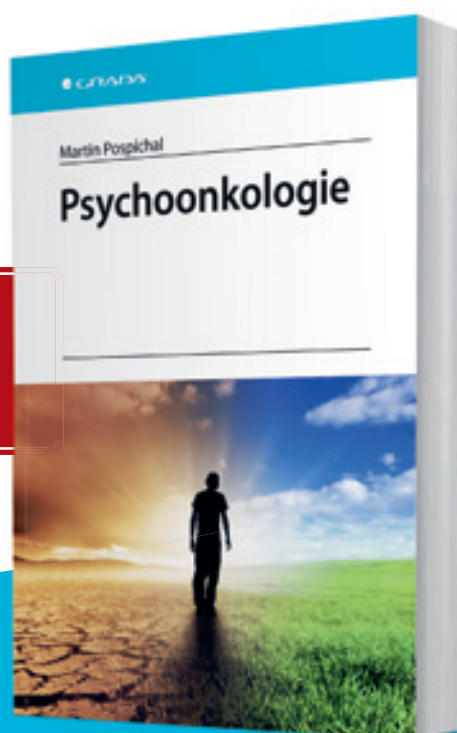
# PSYCHIKA A ONKOLOGICKÉ ONEMOCNĚNÍ

GRADA®

Kniha se věnuje tématu psychiky člověka ve vztahu k onkologickým onemocněním. Vznikla jako úvod k důležité oblasti, která bude v ordinacích lékařů, sester, psychologů a dalších pomáhajících profesí čím dál častější. Kniha se snaží uchopit psychické reakce člověka v souvislosti s příchodem onkologického onemocnění do jeho života. Neomezuje se jen na nemocného, ale všímá si také prožívání, myšlení a chování jeho blízkých i zdravotníků.

Kniha je primárně určena všem, kteří se setkávají nebo budou potkávat s tématem onkologických onemocnění v rámci svojí praxe.

**Obsahuje řadu doporučení a vědecky zakotvených metod dokreslených na reálných případech z psychoonkologické praxe.**



Kupujte na  
**grada.cz**

 Nakladatelský dům  
GRADA

# ZENTIVA

**TRADICE, PODPORA  
A SOUČÁST  
ČESKÉ EKONOMIKY**

**ZENTIVA**

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

# Neuvěřitelné výročí prof. Žaloudíka aneb jak stárnout pouze podle kalendáře

S prof. Žaloudíkem, tehdy ještě neovněčeným mnoha tituly, jsem se setkal nedlouho po mém nástupu do Masarykova onkologického ústavu. Měl jsem to štěstí, že v rámci tehdejšího chirurgického oddělení jsem s ním sdílel společný inspekční pokoj.

Velmi rychle jsme našli společnou řeč, protože oba jsme sdíleli nejen určitou míru rebelantství, ale i jakýsi smysl pro nesmysl. To vedlo k tomu, že jsme spolu probírali vše možné, od závažných odborných témat pochopitelně i přes politiku až po nejrůznější absurdity. Ať bylo tématem našich rozprav cokoli, nikdy nebyly nudné a troufám si říci, že vždy vedly k něčemu pozitivnímu. Zpětně musím ocenit i to, jak nás ostatní dokázal strhnout k výzkumu a publikacím, a to takovou formou, že jsme si to ani neuvědomovali.

V rámci práce na chirurgii jsme spolu samozřejmě strávili mnohé hodiny na operačním sále. Pro „nechirurgy“ existuje představa zaujatého týmu, který upřeně sleduje operační ránu a ani nedutá. Takto to skutečně někdy na sále vypadá, zvláště ve vypjatějších okamžicích, ale práce chirurga na sále znamená i spoustu rutinních činností, při kterých se opět probouzí živá debata, jak odborná, tak i běžná. Operovat s Honzou bylo vždy velmi příjemné, a to jak v roli operátora, tak asistenta, vždy se člověk poučil, ale i pobavil. Jako mladší kolega jsem často ocenil jeho pomoc v obtížných situacích.

Čas oponou trhnul a změněn je svět. Krásné časy těsné spolupráce pominuly, temné síly nakrátko zvítězily a Honza se přesunul na jiná pracoviště, s grácií jemu vlastní situace využil k posílení svého vlivu na onkologii a onkochirurgii a postupně za tímto účelem vstoupil i do politiky.

Zde je nutno zdůraznit, že i tam si vždy udržel zdravý nadhled a nikdy se nestal pravým papalášem. Jeho snahy a názory si udržely vždy kontinuitu a zacílení na podporu onkologie a onkochirurgie,

ale i na zlepšení zdravotnictví jako celku a vždy byly racionální. Opakovaně udivoval, a někdy i trochu provokoval, svými články a komentáři, v čemž nadále zdárně pokračuje. Nutno uznat, že jeho provokace obvykle padly na úrodnou půdu a po počátečních protestech vedly k posunu problémů k nápravě.

Každý, kdo jej někdy slyšel přednášet nebo četl jeho články, může souhlasit, nesouhlasit, být uražen, pobouřen, pobaven, ale nikdo nemůže být znuděn! Jeho schopnost myšlenkově propojovat zdánlivě naprosto nesouvisající jevy, a vytvářet tím zcela neotřelé pohledy na problém, je prostě úžasná, zábavná a hlavně objevná. V současnosti se již pravidelně objevuje i v různých videocastech a dalších moderních médiích, kde je možno jeho myšlenky vstřebat naživo. Doporučuji.

Nesmazatelnou stopu zanechává v Masarykově onkologickém ústavu, kde se zasloužil o tolik věcí, že jen jejich vyjmenování by vydalo na celý článek. Některé jsou zjevné, některé, a možná i ty důležitější, si uvědomují jen zdejší pracovníci, každopádně jeho příspěví z velké části posunulo ústav na současnou pozici. Nezanedbatelný je i Honzův vliv na vývoj Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, ale tady bych asi jen opakoval důvěrně známá fakta.

Vždy jsem obdivoval Honzovu analytickou mysl, která dokáže vidět a tušit souvislosti pro jiné skryté a současně nacházet velmi kreativní a neobvyklá řešení. Dnes se spolu setkáváme méně často, ale vnímám, že tato schopnost u něj s časem spíše zraje.

Mohl bych tady vyjmenovávat jeho odborné úspěchy, které jsou nezanedbatelné, ale jak znám Honzu, tak za největší úspěchy považuje ty, které nejsou připisovány přímo jemu, ale které svou činností inspiroval nebo přímo „protlačil“, a to je obrovský posun tuzemské onkologie a onkochirurgie z periferie na přední místa ve světě.



**Prof. J. Žaloudík a doc. T. Kazda ožívují v březnu 2024 příběh dr. Fausta a Meffistofela před lipským Auerbachovým sklepením, kde inspirace pro svá díla, kromě naší delegace, sbíral i J. W. Goethe.**

Při pohledu do kalendáře (na rozdíl od Honzy, který si vždy pamatuje všechno, potřebuji elektronické pomocníky, kteří mi vše musí připomínat), jenž mi ukazuje neuvěřitelnou cifru u Honzových narozenin, nevěřím vlastním očím: tento duševní mladík se dostává numericky mezi úctyhodné starce? Pro mne, a předpokládám i pro mnohé jiné, bude Honza vždy úctyhodným mladíkem!

Milý Honzo, vše nejlepší k sedmdesátinám!

Vuk

*doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.  
Masarykův onkologický ústav, Brno*



# 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](http://www.linkos.cz).

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

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

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

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

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

Rukopisy vkládejte do redakčního systému: <https://redakce.carecomm.cz/ko>; případné dotazy směřujte na e-mail [petra.polsen@carecomm.cz](mailto: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](http://www.linkos.cz) v sekci časopisu.

Toto číslo vychází 15. 8. 2024



# DOSÁHNĚTE NA VÍCE MOŽNOSTÍ LÉČBY PACIENTŮ S NÁDORY PLIC

s přípravkem **IMFINZI**  
v monoterapii nebo v kombinaci  
s tremelimumabem<sup>1,2</sup>

 **IMFINZI**<sup>®</sup>  
durvalumab  
50 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

## HRAZENO:



### 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 konkomitanti chemoradiační léčbě na bázi platiny.<sup>1,3</sup>



### 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.<sup>1,3</sup>

## REGISTROVÁNO:



### 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.<sup>1,2</sup>



**Platné SPC IMFINZI** zobrazíte na adrese:

[https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_cs.pdf) nebo pomocí QR kódu

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.,  
U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 – Jinonice | telefon: +420 222 807 111 | [www.astrazeneca.cz](http://www.astrazeneca.cz) | CZ-5459

AstraZeneca 

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



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

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

**PHESGO®**   
PERTUZUMAB-TRASTUZUMAB

**Zkrácená informace o přípravku** • Phesgo 1200 mg/ 600 mg injekční roztok. Registrační číslo: EU/1/20/1497/001. Phesgo 600 mg/600 mg injekční roztok. Registrační číslo: EU/1/20/1497/002. **Účinná látka:** pertuzumabum a trastuzumabum. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, Německo. **Indikace:** Časný karcinom prsu: Přípravek Phesgo je indikován k použití v kombinaci s chemoterapií; k neoadjuvantní léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním, lokálně pokročilým, infiltrativním nebo časným karcinomem prsu s vysokým rizikem recidivy; k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním časným karcinomem prsu s vysokým rizikem recidivy. Metastazující karcinom prsu: Přípravek Phesgo je indikován k použití v kombinaci s docetaxelem u dospělých pacientů s HER2-pozitivním metastazujícím nebo lokálně rekurentním neresekovatelným karcinomem prsu, kteří dosud nebyli léčeni anti-HER2 léky nebo chemoterapií pro metastazující onemocnění. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podávaného přípravku a číslo šarže. Pacienti léčení v současnosti intravenózním pertuzumabem a trastuzumabem mohou být převedeni na přípravek PHESGO (a naopak). Při použití léčivých přípravků blokujících aktivitu HER2, včetně pertuzumabu a trastuzumabu, byl hlášen pokles ejektční frakce levé srdeční komory (LVEF). Pacienti po předchozí léčbě antracykliny nebo po předchozí radioterapii hrudníku mohou mít zvýšené riziko poklesu LVEF. Přípravek Phesgo nebyl studován u pacientů s hodnotou LVEF < 55 % (časný karcinom prsu) nebo < 50 % (metastazující karcinom prsu) před léčbou, s anamnézou místnavého srdečního selhání; s poruchami, které mohou negativně ovlivnit činnost levé srdeční komory, jako jsou nekompenzovaná hypertenze, nedávný infarkt myokardu, těžké srdeční arytmie vyžadující léčbu nebo předchozí kumulativní expozice antracyklinům odpovídající > 360 mg/m<sup>2</sup> doxorubicinu nebo jeho ekvivalentu; dále nebyl studován u pacientů s poklesem ejektční frakce levé srdeční komory na < 50 % během předchozí adjuvantní léčby trastuzumabem. LVEF má být kontrolována před zahájením léčby přípravkem Phesgo a v pravidelných intervalech během léčby. Při poklesu LVEF má být postupováno dle doporučení v Souhrnu údajů o přípravku. Podání přípravku Phesgo bylo spojeno s reakcemi souvisejícími s injekcí definovanými jako jakákoliv systémová reakce s příznaky, mezi které patří horečka, třesavka, zimnice a bolest hlavy. Při léčbě pertuzumabem v kombinaci s taxanem a chemoterapií byly zjištěny i těžké hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe a fatálních příhod. Je třeba mít k okamžité dispozici přípravky k léčbě takových reakcí a vybavení pro akutní péči. Pacienti léčení přípravkem Phesgo v kombinaci s taxanem mají zvýšené riziko febrilní neutropenie. Přípravek Phesgo může vyvolat těžký průjem. Při užívání trastuzumabu po uvedení na trh byly hlášeny těžké plicní příhody, dále byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění. **Klinický významné interakce:** Nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí. V předchozích studiích s intravenózním podáním obou účinných látek nebyly zjištěny žádné známky jakékoli farmakokinetické interakce mezi pertuzumabem a trastuzumabem, docetaxelem nebo dalšími cytostatiky. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími (> 30 %) nežádoucími účinky hlášenými u pacientů léčených přípravkem Phesgo nebo intravenózním pertuzumabem v kombinaci s taxanem a chemoterapií byly alopecie, průjem, nauzea, anémie, astenie a bolest kloubů; dále nejčastějšími závažnými nežádoucími příhodami (≥ 1 %) byly febrilní neutropenie, srdeční selhání, pyrexie, neutropenie, neutropenická sepsis, pokles počtu neutrofilů a pneumonie. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek Phesgo se podává pouze subkutánní injekcí. Místo vpichu je třeba volit střídavě pouze na levém a na pravém stehnu. Doporučená nasycovací dávka je 1 200 mg pertuzumabu/600 mg trastuzumabu aplikovaná po dobu 8 min s následným sledováním po dobu 30 min následovaná udržovací dávkou (každé 3 týdny) 600 mg pertuzumabu/600 mg trastuzumabu aplikovanou po dobu 5 minut a s následným sledováním po dobu 15 minut. Při podávání pacientům léčeným taxanem má být přípravek Phesgo podán před taxanem. Při podávání pacientům léčeným režimem s antracykliny má být přípravek Phesgo podán až po dokončení celého režimu s antracyklinem. **Metastazující karcinom prsu:** Přípravek Phesgo má být podáván v kombinaci s docetaxelem. Léčba přípravkem Phesgo může pokračovat do progresu nemoci nebo do nepřijatelné toxicity i po ukončení léčby docetaxelem. **Časný karcinom prsu:** Při neoadjuvantní léčbě má být přípravek Phesgo podáván ve třech až šesti cyklech v kombinaci s chemoterapií; při adjuvantní léčbě má být přípravek Phesgo podáván po dobu celkem jednoho roku (až 18 cyklů nebo do recidivy onemocnění nebo nepřijatelné toxicity podle toho, co nastane dříve) jako součást kompletního režimu léčby časného karcinomu prsu bez ohledu na termin operace. Součástí léčby má být standardní chemoterapie obsahující antracykliny a/nebo taxany. Léčba přípravkem Phesgo má být zahájena v den 1 prvního cyklu taxanem a v podávání se má pokračovat i v případě ukončení chemoterapie. Při převedení z intravenózní aplikace pertuzumabu a trastuzumabu na přípravek Phesgo je třeba postupovat dle doporučení v Souhrnu údajů o přípravku. **Dostupná balení přípravku:** Phesgo 1 200 mg/600 mg – jedna injekční lahvička obsahuje pertuzumabum 1 200 mg a trastuzumabum 600 mg v 15 ml roztoku. Phesgo 600 mg/600 mg injekční roztok – jedna injekční lahvička obsahuje pertuzumabum 600 mg a trastuzumabum 600 mg v 10 ml roztoku. **Podmínky uchování:** Přípravek je nutné uchovávat v chladničce (2 °C–8 °C), chránit před mrazem a světlem. Léčivý přípravek natežený z injekční lahvičky do injekční stříkačky je fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 28 dnů při teplotě od 2 °C do 8 °C v temnu a po dobu 24 hodin při okolní teplotě (maximálně 30 °C) v rozptýleném denním světle. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek Phesgo použit okamžitě, protože neobsahuje žádnou antimikrobiální konzervační látku. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě od 2 °C do 8 °C, pokud příprava injekční stříkačky a natežení přípravku do injekční stříkačky neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. **Datum registrace:** 21. 12. 2020 **Datum poslední úpravy textu Zkrácené informace o přípravku:** 21. 02. 2023 **Aktuální verze Souhrnu údajů o přípravku je dostupná na <https://www.sukl.cz>.** **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** **Léčivý přípravek má k 1. 4. 2023 stanovenou úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikacích HER2-pozitivního metastazujícího karcinomu prsu a neoadjuvantní a adjuvantní léčby HER2-pozitivního časného karcinomu prsu.** Další informace naleznete na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz). **Varování pro těhotné a potenciálně těhotné ženy:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Phesgo a 7 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Použití přípravku Phesgo se nedoporučuje během těhotenství, pokud možný přínos pro matku nepřevyšuje možné riziko pro plod. Pacientky, které otěhotní, je třeba poučit o možnosti poškození plodu. V případě léčby těhotné pacientky přípravkem Phesgo nebo otěhotnění pacientky během léčby přípravkem Phesgo nebo do 7 měsíců od poslední dávky přípravku Phesgo je žádoucí, aby pacientku pečlivě sledoval multidisciplinární tým. Jestliže byl přípravek Phesgo užíván během těhotenství nebo pacientka během léčby nebo 7 měsíců od poslední dávky otěhotněla, je nutné bezprostředně ohlásit expozici na Roche linku +420 602 298 181. Budou požadovány další informace v souvislosti s expozicí přípravku Phesgo během těhotenství a dále v prvním roce života kojenče. To umožní společnosti Roche lépe porozumět bezpečnostnímu profilu přípravku Phesgo a poskytovat náležitě informace zdravotnickým orgánům, poskytovatelům zdravotnické péče a pacientům. **Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Phesgo nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.**

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

Reference: 1. SPC Phesgo v aktuálním znění na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz). 2. SPC Perjeta v aktuálním znění na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz). 3. SPC Herceptin v aktuálním znění na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz). 4. Tan AR et al. The Lancet Oncology, 2021, 22(1): p. 85-97.

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

M-CZ-00001813

