

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Dyslipidemický účinek cytostatik v léčbě včasného karcinómu prsníka ako závažný rizikový faktor kardiovaskulárných ochorení

Analýza metalothioneinu u pacientů se zhoubnými nádory jater

Long-term control by immune checkpoint inhibitors in a lung cancer patient with chronic kidney disease



DALŠÍ PERSPEKTIVY v léčbě onkologických onemocnění.¹

každých
6 týdnů
400 mg

každě
3 týdny
200 mg

KEYTRUDA®
- možnost flexibilního
dávkování²

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název přípravku: KEYTRUDA® 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje 100 mg pembrolizumabu. **Pomocné látky:** Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát histidin-hydrochloridu, voda pro injekci. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je indikován: 1. v monoterapii u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem; 2. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIB, IIC nebo III, kteří podstoupili kompletní resekci; 3. v kombinaci s chemoterapií obsahující platinu v neoadjuvantní léčbě a následně v monoterapii v adjuvantní léčbě u resekovatelného nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) s vysokým rizikem recidivy u dospělých; 4. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s NSCLC, kteří mají vysoké riziko recidivy po kompletní resekci a léčbě chemoterapií na bázi platinu; 5. v monoterapii v první linii u metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 se skóre nádorového podílu (TPS) $\geq 50\%$ bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 6. v kombinaci s chemoterapií 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 (nab) paklitaxelem v první linii u metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých; 8. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 1\%$, a kteří již byli léčeni nejméně jedním chemoterapeutickým režimem. Pacienti s pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK musí být také předtím, než dostanou přípravek KEYTRUDA, léčeni cílenou terapií; 9. v monoterapii u dospělých a pediatrických pacientů od 3 let s relabujícím nebo refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem, u nichž 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) ≥ 10 ; 12. v kombinaci s enfortumabem vedotinem v první linii u neresekovatelného nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých; 13. v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluorouracilem (5-FU) v první linii u metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 14. 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; 15. v kombinaci s axitinibem v první linii u pokročilého renálního karcinomu (RCC) u dospělých; 16. v kombinaci s lenvatinibem v první linii u pokročilého RCC u dospělých; 17. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s RCC se zvýšeným rizikem rekurence po nefrektomii nebo po nefrektomii a resekci metastatických lézí; 18. Nádory MSI-H/dMMR. **Kolorektální karcinom (CRC), v monoterapii pro dospělé s MSI-H nebo dMMR CRC:** - v první linii metastazujícího CRC, - 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:** - 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; 19. v kombinaci s chemoterapií na bázi platinu a fluoropyrimidinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího karcinomu jícnu u dospělých, jejichž nádory exprimují PDL1 s CPS ≥ 10 ; 20. v kombinaci s chemoterapií v neoadjuvantní léčbě a následně po chirurgické léčbě v monoterapii v adjuvantní léčbě u dospělých s lokálně pokročilým nebo časným stadiem triplenegativního karcinomu prsu (TNBC) s vysokým rizikem recidivy; 21. v kombinaci s chemoterapií u lokálně rekurentního neresekovatelného nebo metastazujícího TNBC u dospělých, jejichž nádory exprimují PDL1 s CPS ≥ 10 a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění; 22. 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; 23. v kombinaci s chemoterapií s nebo bez bevacizumabu u perzistentního, recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 24. v kombinaci s trastuzumabem, fluoropyrimidinem a chemoterapií obsahující platinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-positivního adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junctce u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 25. v kombinaci s chemoterapií obsahující fluoropyrimidinu 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 ≥ 1 ; 26. 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 výše s cHL nebo pacientů od 12 let výše s melanomem je 2 mg/kg tělesné hmotnosti (bw - bodyweight) (až do maximální dávky 200 mg) každé 3 týdny. Dávka se podává intravenózní infuzí po dobu 30 minut. Při podávání přípravku KEYTRUDA v rámci kombinace s chemoterapií je nutno přípravek KEYTRUDA podávat první. Při podávání přípravku KEYTRUDA v rámci kombinace s enfortumabem vedotinem má být přípravek KEYTRUDA podáván po enfortumabem vedotinou, pokud jsou podány ve stejný den. Pacienty je nutno přípravkem KEYTRUDA léčit do progresse nemoci nebo do vzniku nepřijatelné toxicity (a až po maximální dobu trvání léčby, pokud je to pro indikaci specifikováno). Bly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienti s počátečními známkami progresse nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progresse nepotvrdí. Další podrobné informace ohledně dávkování a trvání léčby v jednotlivých indikacích udává Souhrn údajů o přípravku (SPC). Dávkování přípravků v kombinaci s pembrolizumabem viz SPC pro souběžně použitá léčiva. **Zvláštní upozornění:** Vyhodnocení stavu PD-L1: Při hodnocení stavu tumoru s ohledem na PD-L1 je důležité zvolit dobře validovanou a robustní metodu. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. **Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky:** U pacientů, kterým byl podáván pembrolizumab, se vyskytly imunitně zprostředkované nežádoucí účinky, včetně závažných a fatálních, většina z nich byla reverzibilní a zvláda se přerušením podávání pembrolizumabu, podáním kortikosteroidů a/nebo podpůrnou léčbou. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů, např. pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida, endokrinopatie, kožní nežádoucí účinky, další nežádoucí účinky podrobně uvedeny v SPC. Pembrolizumab musí být trvale vysazen při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 3, který se opakuje, nebo při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 4, kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty hormonální substituicí. Pembrolizumab může být znovu nasazen během 12 týdnů po poslední dávce přípravku KEYTRUDA, pokud se nežádoucí účinek zlepšil na stupeň ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. Léčba pembrolizumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce, je nutné zvážit benefit/risk. U pacientů s cHL, podstupujících alogenní transplantaci kostní dřeně, byly pozorovány případy GVHD a VOD. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Pembrolizumab se odstraňuje z oběhů katabolizací, žádné metabolické lékové interakce se nepředpokládají. Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté ($\geq 1/10$): infekce močových cest, anémie, neutropenie, trombocytopenie, hypotyreóza, snížení chuti k jídlu, hypokalémie, insomnie, bolest hlavy, periferní neuropatie, dysgeuzie, hypertenze, dyspnoe, kašel, dysfonie, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, pruritus, alopecie, muskuloskeletální bolest, myozitida, artralgie, bolest v končetině, únava, astenie, edém, pyrexie, zvýšení ALT, AST, lipázy a kreatininu v krvi; Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): pneumonie, leukopenie, lymfopenie, febrilní neutropenie, reakce spojená s infúzí, hypertyreóza, tyreoiditida, adrenální insuficience, 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, hyperkalcémie, zvýšení ALP, bilirubinu a amylázy v krvi. Údána vždy nejvyšší frekvence výskytu. Přípravek KEYTRUDA, v monoterapii nebo v kombinované terapii, je nutno trvale vysadit při nežádoucích účincích stupně 4 nebo recidivujících imunitně zprostředkovaných nežádoucích účincích stupně 3, pokud není v tabulce 1 SPC uvedeno jinak. Podrobnější informace o výskytu a úpravách dávky při léčbě v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií, axitinibem, lenvatinibem či enfortumabem vedotinem 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. **Uchování:** 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:** 29. 8. 2024. RČN 000026556-CZ. **Způsob výdeje:** Vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (indikace 1,2,5,6,7,9,10,13,16,17,18-pouze MSI-H/dMMR metastazující CRC v 1. linii,20,21,22,23) 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, dproc_czechslovak@merck.com, www.msdl.cz

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

Editorial

Kolorektální karcinom je celosvětově na třetím místě v incidenci a na druhém místě v mortalitě. Možnosti jeho léčby v pokročilých stádiích jsou stále relativně omezené, proto dále hledáme nové účinnější postupy. I v časných stádiích však může být léčba zatížena řadou závažných komplikací. V tomto čísle časopisu Klinická onkologie si můžete přečíst zajímavou kazuistiku o neoadjuvantní terapii karcinomu rekta checkpoint inhibitory. Jde o relativně nový přístup v léčbě nádorů vykazujících mikrosatelitní instabilitu (microsatellite instability-high – MSI-H). Pojďme si tedy stručně shrnout, jak souvisí MSI-H s léčbou checkpoint inhibitory.

Není tomu tak dávno, co checkpoint inhibitory zcela přepsaly prognózu pacientů s metastatickým melanomem. Jejich uplatnění u imunitně rezpozivních nádorů, jakými jsou melanom či karcinom ledviny, je v současnosti nenahraditelné. Tyto látky byly postupně testovány v léčbě dalších nádorů, někdy s většími, jindy s menšími nebo i žádnými úspěchy. Jako nádory reagující velmi dobře na podání checkpoint inhibitorů se ukázaly právě nádory vykazující mikrosatelitní instabilitu.

DNA buněk je kontinuálně exponována endogenním a exogenním zdrojům poškození, proto přesná a časná oprava poškození DNA je zcela klíčová k udržení její stability. Dráhy opravy DNA zahrnují excizi bází, excizi nukleotidů, mismatch repair (MMR), homologní rekombinaci, nehomologní end-joining a meziřetězcový crosslink. Mezi nimi právě dráha MMR hraje klíčovou roli v udržení replikační schopnosti DNA a genomové stability [1]. Za funkci dráhy MMR zodpovídají geny *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* a *PMS2*. Právě jejich mutace vede ke vzniku MMR deficitního (dMMR) nádoru [2].

Dysfunkce systému MMR nebo jeho mutace (dMMR) způsobují postupnou akumulaci DNA mutací (četnost mutací se může zvýšit 100–1000×), které produkují dostatek nádorových neoantigenů, aby posílily imunogenicitu nádorů a spustily potentní imunitní odpověď T lymfocytů [3]. Ta je však zpravidla blokována vy-

sokou expresí PD-1 a jeho ligandu PD-L1. Právě to umožňuje pacientům s nádory MSI-H/dMMR odpovídat výborně na léčbu checkpoint inhibitory. Existuje rovněž korelace mezi MSI-H, mutační náloží (tumor mutational burden – TMB) a klinickou odpovědí na checkpoint inhibitory. Vysoká TMB vede k syntéze neoantigenů nádorovými buňkami a byla definována jako více než 20 mutací na megabázi.

Status dMMR můžeme detekovat pomocí imunohistochemie protilátkami proti MMR proteinům genů *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* a *PMS2*. Rovněž tak můžeme detekovat pomocí PCR funkční selhání nádorových MMR proteinů, které se projeví v nestabilitě délky mikrosatelitních alel [2]. Mikrosatelity, také nazývané short tandem repeats nebo simple sequence repeats, se skládají z opakovaných sekvencí 1–6 nukleotidů a jsou lokalizovány blízko konců chromozomů. Metodou PCR se hodnotí pět mikrosatelitních markerů: *BAT-26*, *NR-21*, *BAT-25*, *MONO.27* a *NR-24*. Nestabilita jednoho místa je označována MSI-L (low instability) a nestabilita dvou a více míst jako MSI-H. MSI-H byla detekována u kolorektálního karcinomu, karcinomu žaludku, karcinomu prsu, karcinomu prostaty, cholangiokarcinomu, chronické myeloidní leukemie, karcinomu močového měchýře, karcinomu ovaria, endometriálního karcinomu, karcinomu pankreatu, karcinomu štítné žlázy a adrenokortikálního karcinomu [4]. Další metodou hodnocení je sekvenování nové generace (next generation sequencing – NGS), na jejímž vývoji se pracuje. Ve sporadických případech je MSI-H způsobena inaktivací *MMR* genů skrze somatickou mutací nebo hypermetylací *MLH1* promotoru. V hereditárních případech (Lynchův syndrom) je MSI-H způsobena zárodečnou genetickou alterací *MMR* genů.

MSI-H je detekována přibližně u 15 % případů kolorektálních nádorů stadia II a přibližně u 5 % nádorů stadia IV [2]. Imunitní checkpoint inhibitory demonstrovaly efektivitu v klinických studiích s nivolumabem, ipilimumabem a pembrolizumabem u pacientů s kolorektálním karcinomem MSI-H/dMMR. Mezi nové nadějně mo-

lekuly patří lymphocyte activated gene 3 (LAG-3 nebo také CD223), který negativně reguluje funkci T lymfocytů a podporuje imunitní únik nádorů. Má tedy excelentní potenciál v imunoterapii nádorů, slibné výsledky se objevují u kombinace LAG-3 a PD-1 inhibitorů [3].

Fenotyp MSI-H/dMMR je důležitým prediktivním biomarkerem účinnosti anti-PD-1 a anti-CTLA-4 checkpoint inhibitorů u kolorektálního karcinomu. Neoadjuvantní imunoterapie vykazuje vysokou efektivitu u lokalizovaného MSI-H/dMMR kolorektálního karcinomu. V klinické studii NICHE fáze II byla podávána kombinace ipilimumabu a nivolumabu před chirurgickým zákrokem. Parciální odpovědi bylo dosaženo v 95 % a patologických kompletních odpovědí v 60 % případů. Studie PICC fáze II testovala toripalimab (anti-PD-1) s celecoxibem nebo bez něj. Patologickou kompletní odpověď dosáhlo 88 % resp. 65 % pacientů. Ve studii fáze II byl u pacientů s lokalizovaným kolorektálním karcinomem testován neoadjuvantní dostarlimab. Kompletní klinické odpovědi bylo dosaženo v 100 % případů [2].

Výše popsany souhrn a uvedená data ukazují, že specifickou terapii v onkologii můžeme uplatnit pouze tam, kde má své logické opodstatnění. Stanovení fenotypu MSI-H a identifikace nádorů vhodných pro terapii checkpoint inhibitory je výborným příkladem cesty k personalizované medicíně v onkologii.

Literatura

1. Eso Y, Shimizu T, Takeda H et al. Microsatellite instability and immune checkpoint inhibitors: toward precision medicine against gastrointestinal and hepatobiliary cancers. *J Gastroenterol* 2020, 55(1): 15–26. doi: 10.1007/s00535-019-01620-7.
2. André T, Cohen R, Salem ME. Immune checkpoint blockade therapy in patients with colorectal cancer harboring microsatellite instability/mismatch repair deficiency in 2022. [online]. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/EDBK_349557.
3. Yan S. et al. Immune checkpoint inhibitors in colorectal cancer: limitation and challenges. *Front Immunol* 2024; 15: 1403533. doi: 10.3389/fimmu.2024.1403533.
4. Li K. et al. Microsatellite instability: A review of what the oncologist should know. *Cancer Cell Int* 2020; 20: 16. doi: 10.1186/s12935-019-1091-8.

prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.

Obsah | Contents

Editorial	319
PŘEHLEDY REVIEWS	
Dyslipidemický účinek cytostatik v léčbě včasného karcinomu prsníka ako závažný rizikový faktor kardiovaskulárných ochorení	324
The dyslipidemic effect of cytostatics in the treatment of early breast cancer as a serious risk factor of cardiovascular diseases Rušinová L., Kozárová M., Kozelová Z., Valíková-Bavolářová M.	
Gemcitabin/nab-paklitaxel v 1. linii léčby pokročilého karcinomu pankreatu – přímé porovnání s režimem mFOLFIRINOX	331
Gemcitabine/nab-paclitaxel in first line treatment of advanced pancreatic cancer – head-to-head comparison with the mFOLFIRINOX regimen Tomášek J.	
PŮVODNÍ PRÁCE ORIGINAL ARTICLES	
Akcelerovaná radioterapie v léčbě análního spinocelulárního karcinomu – retrospektivní hodnocení vlastního souboru	335
Accelerated radiotherapy in the treatment of anal squamous cell carcinoma – a single institution retrospective evaluation Pechačová Z., Lohynská R., Šantrůčková Š., Šubrt A., Drbohlavová T., Pála M.	
Analýza metalothioneinu u pacientů se zhoubnými nádory jater	345
Analysis of metalothionein in patients with malignant liver tumors Melich L., Werle J., Fořtová M., Vysloužilová L., Burešová K., Kotaška K., Klapková E., Štěpánková O., Čepová J., Průša R., Kizek R.	
KAZUISTIKY CASE REPORTS	
Léčba retroperitoneální fibrózy rituximabem, cyklofosfamidem a dexametazonem následovaná udržovací léčbou rituximabem a dexametazonem dosáhla po 4 měsících vymizení patologické akumulace FDG i vymizení fibrotických hmot, přičemž kompletní remise stále trvá po 3 letech od zahájení léčby. Popis případu a přehled literatury.	354
Treatment of retroperitoneal fibrosis with rituximab, cyclophosphamide and dexamethasone, followed by rituximab and dexamethasone maintenance, achieved disappearance of pathological PET accumulation of FDG and regression of fibrotic masses after 4 months of therapy and the patient is still in complete remission after 3 years. A case report and literature review. Čermák A., Foukal J., Řehák Z., Adam Z., Keřkovský M., Hruška L., Borský M., Doubek M., Vlažný J., Pavlovský Z., Chovancová Z., Boichuk I., Štork M., Pour L., Koukalová R., Tomáška M., Král Z.	



OPDIVO[®]
(nivolumab)

VELKÉ PLUS PRO ONKOLOGICKÉ PACIENTY v monoterapii nebo jako kombinovaná léčba



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Nivolumabum 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace:** **Melanom:** v monoterapii i kombinaci s ipilimumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let. **Adjuvantní léčba melanomu:** monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých a dospívajících ve věku od 12 let s melanomem stadia IIB nebo IIC nebo s melanomem s postižením lymfatických uzlin nebo metastázami po kompletní resekci. **Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC):** monoterapie lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny v první linii u dospělých bez EGFR nebo ALK. **Neoadjuvantní léčba NSCLC:** v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k neoadjuvantní léčbě dospělých s resekovatelným NSCLC s vysokým rizikem recidivy, jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 1\%$. **Maligní mezoteliom plevry (MPM):** v kombinaci s ipilimumabem k léčbě neresekovatelného MPM u nepředléčených dospělých. **Renální karcinom (RCC):** monoterapie pokročilého RCC po předchozí terapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých se středním nebo vysokým rizikem; v kombinaci s kabozantinibem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých. **Klasický Hodgkinův lymfom (cHL):** monoterapie recidivujícího nebo rezistentního cHL po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) a léčbě brentuximab vedotinem. **Skvamózní karcinom hlavy a krku (SCCHN):** monoterapie rekurentního nebo metastazujícího SCCHN progresujícího při nebo po léčbě platinovými deriváty u dospělých. **Kolorektální karcinom s fenotypem dMMR/MSI-H (dMMR/MSI-H CRC):** v kombinaci s ipilimumabem terapie dMMR/MSI-H CRC po kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu u dospělých. **Uroteliální karcinom (UC):** monoterapie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího UC u dospělých po selhání léčby platinovými deriváty; v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem v první linii u dospělých s neresekovatelným nebo metastazujícím UC. **Adjuvantní léčba uroteliálního karcinomu:** monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s uroteliálním karcinomem postižujícím svalovinu (MIUC) s expresí PD-L1 na nádorových buňkách $\geq 1\%$. **Skvamózní karcinom jícnu (ESCC):** monoterapie neresekovatelného pokročilého, rekurentního nebo metastazujícího ESCC u dospělých po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu a platiny; v kombinaci s ipilimumabem nebo chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platiny k léčbě v první linii u dospělých s neresekovatelným pokročilým, rekurentním nebo metastazujícím ESCC s expresí PD-L1 na nádorových buňkách $\geq 1\%$. **Adjuvantní léčba karcinomu jícnu nebo gastroezofageální junctce (EJ nebo GEJ):** monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s EJ nebo GEJ po předchozí neoadjuvantní chemoradioterapii. **Adenokarcinom žaludku, gastroezofageální junctce (GEJ) nebo jícnu:** v kombinaci s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platiny k léčbě v první linii u dospělých s HER2-negativním pokročilým nebo metastazujícím adenokarcinomem žaludku, GEJ nebo jícnu, jejichž nádory exprimují PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS) ≥ 5 . **Dávkování:** **Monoterapie:** buď 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny (všechny indikace), nebo 480 mg i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny (pouze indikace melanom, renální karcinom a MIUC), u adjuvantní léčby melanomu 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny, u adjuvantní léčby EJ nebo GEJ 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny po dobu prvních 16 týdnů a následně 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny. **Zvláštnosti dávkování u dospívajících viz SmPC.** **Kombinace s ipilimumabem:** **Melanom:** 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (60 min) každé 2 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg), resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **Zvláštnosti dávkování u dospívajících viz SmPC.** **MPM:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů. **RCC:** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg), resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **dMMR/MSI-H CRC:** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, resp. 360 mg nivolumabu každé 3 týdny i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů. **Kombinace s kabozantinibem:** **RCC:** 240 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg nivolumabu i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny s kabozantinibem 40 mg perorálně každý den. **Kombinace s ipilimumabem a chemoterapií:** **NSCLC:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny každé 3 týdny. **Kombinace s chemoterapií:** **Neoadjuvantní léčba NSCLC:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s chemoterapií na bázi platiny ve 3 kyclech. **ESCC:** 240 mg každé 2 týdny nebo 480 mg každé 4 týdny i.v. infuzí (30 min) s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platiny nebo 240 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platiny. **Neresekovatelný nebo metastazující UC v 1. linii:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s cisplatinou a gemcitabinem každé 3 týdny po dobu až 6 cyklů, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg (30 min) každé 4 týdny. Léčba vždy pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší, u adjuvantní léčby po dobu max. 12 měsíců a u léčby NSCLC v kombinaci, MPM v kombinaci, adenokarcinomu žaludku, GEJ nebo jícnu v kombinaci, UC v kombinaci a RCC v kombinaci s kabozantinibem po dobu max. 24 měsíců. Léčba kabozantinibem pokračuje do progresu nebo nepříjatelné toxicity. Další podrobnosti dávkování viz SmPC. **Způsob podání:** Pouze jako i.v. infuze. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Nivolumab je spojen s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. do 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ se nivolumab vysadí a podají se kortikosteroidy. Po zlepšení se musí dávka kortikosteroidů snižovat postupně po dobu min. 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím ECOG ≥ 2 , s aktivními mozgovými metastázami, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním procesem a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka a nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce enzymů cytochromu P450 (CYP) nebo jiných enzymů metabolizujících léky současně podávanými přípravky bude mít dopad na jeho farmakokinetiku. Vzhledem k potenciální interferenci systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv s farmakodynamikou nivolumabu je třeba se jejich podávání na počátku, před zahájením léčby, vyhnout. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté:** infekce horních cest dýchacích, lymfopenie, anémie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, bolest hlavy, dyspnoe, kašel, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa, vyrážka, svědění, únava, horečka, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, kreatininu, lipázy, amylázy, a dále také hyponatremie, hypoalbuminémie, hyperkalemie, hypokalcémie, hypomagnezémie, hypokalcémie a hyperkalcémie. **Více podrobnosti k NÚ, zvláště v kombinaci s dalšími léčivými přípravky, viz SmPC.** **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Chraňte před mrazem.** **Balení:** 4 ml nebo 10 ml koncentrátu v 10ml injekční lahvičce s uzavěrem a tmavě modrým, resp. sedým odtrhovacím víčkem; 12 ml nebo 24 ml koncentrátu ve 25ml injekční lahvičce s uzavěrem a modrým, resp. červeným odtrhovacím víčkem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEEG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-004. **Datum první registrace:** 19. 06. 2015. **Datum poslední revize textu:** červen 2024.

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

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

Totální neoadjuvantní terapie s imunitními checkpoint inhibitory u lokálně pokročilého MSI/dMMR karcinomu rekta – kazuistika	370
Total neoadjuvant therapy involving checkpoint inhibitors in locally advanced MSI/dMMR rectal cancer – a case report Křivonosková S., Opluštilová A., Levý M., Komár M., Rosová B., Lohynská R., Boublíková L.	
Long-term control by immune checkpoint inhibitors in a lung cancer patient with chronic kidney disease	375
Dlouhodobá léčba checkpoint inhibitory u pacienta s karcinomem plic a chronickým onemocněním ledvin Matsumoto H., Maezawa Y., Ohara G., Shiozawa T., Masuko H., Satoh H.	
Virová pneumonie u pacientky léčené pembrolizumabem – podobnost s imunitně podmíněnou pneumonitidou	380
Viral pneumonia in a patient treated with pembrolizumab – similarity with immune-related pneumonitis Podhorec J., Jakubíková L., Bílek O., Kiss I., Poprach A.	
SDĚLENÍ REPORTS	
Doporučené postupy klinické péče o nosiče zárodečných mutací v genech <i>MLH1</i>, <i>MSH2</i>, <i>MSH6</i>, <i>PMS2</i> a velkých delecí <i>EPCAM</i> predisponujících ke vzniku Lynchova syndromu (4.2024)	384
The guidelines for clinical practice for carriers of germline mutations in the Lynch syndrome predisposition genes <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i> and large deletions of <i>EPCAM</i> (4.2024) Novotný J., Cibula D., Curtisová V., Dřubová 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., Kleiblová P.	
AKTUALITY Z NÚVR NUVR REPORTS	391
AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU REPORTS FROM THE LITERATURE	393



TUKYSA[®]

tucatinib

50mg | 150mg tablety

ÚHRADA od 1. 9. 2023¹

NOVÝ STANDARD PŘEŽITÍ

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

V kombinaci s trastuzumabem a kapecitabinem²



Reference:

1. NPM Rozhodnutí Tukysa, Sp. zn. SUKLS67472/2022, sukl.cz. 2. TUKYSA (tucatinib) SmPC. Červenec 2024. HER2: receptor-2 pro lidský epidermální růstový faktor

Zkrácená informace o léčivém přípravku TUKYSA

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti.

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. **Před předepsáním přípravku se seznámte s úplným Souhrnem údajů o přípravku.**

Název přípravku: TUKYSA 50 mg potahované tablety, TUKYSA 150 mg potahované tablety. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** TUKYSA 50 mg potahované tablety. Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg tukatinibu. TUKYSA 150 mg potahované tablety. Jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mg tukatinibu. **Pomocné látky se známým účinkem:** jedna potahovaná tableta 150 mg obsahuje 27,64 mg sodíku a 30,29 mg draslíku. Dávka 300 mg přípravku TUKYSA obsahuje 55,3 mg sodíku a 60,6 mg draslíku. **Indikace:** přípravek TUKYSA je indikován v kombinaci s trastuzumabem a kapecitabinem k léčbě dospělých pacientů s HER2 pozitivním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, kteří absolvovali alespoň 2 předchozí anti HER2 léčebné režimy. **Dávkování a způsob podání:** léčba přípravkem TUKYSA má být zahájena a prováděna lékařem, který má zkušenosti s podáváním protinádorových léčivých přípravků. **Dávkování:** doporučená dávka tukatinibu je 300 mg (dvě 150 mg tablety) užívaná dvakrát denně nepřetržitě v kombinaci s trastuzumabem a kapecitabinem. Informace o souběžně podávaném trastuzumabu a kapecitabinu naleznete v příslušném SmPC. Jednotlivé komponenty léčby lze podávat v jakémkoli pořadí. Léčba přípravkem TUKYSA má pokračovat až do progresu onemocnění nebo nepříjemné toxicity. **Vynechaná dávka:** jestliže pacient vynechá dávku, má užít další dávku podle pravidelného časového rozvrhu. **Úprava dávky:** doporučené úpravy dávky tukatinibu pro pacienty s nežádoucími účinky jsou uvedeny v tabulkách 2 a 3 SmPC. **Zvláštní populace:** Porucha funkce jater: u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (stupeň C podle Child-Pughovy klasifikace) se doporučuje snížit počáteční dávku na 200 mg perorálně dvakrát denně. **Pediatrická populace:** bezpečnost a účinnost přípravku TUKYSA u pediatrických pacientů nebyla stanovena. **Způsob podání:** přípravek TUKYSA je určen k perorálnímu podání. Tablety se musí polykat vcelku a před polknutím se nesmí drtit, dělit ani kousat. Přípravek TUKYSA se má užívat přibližně ve 12hodinových odstupech každý den ve stejnou dobu, s jídlem nebo bez jídla. Přípravek TUKYSA je možné užít současně s kapecitabinem. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Laboratorní testy:** Zvýšené ALT, AST a bilirubin: ALT, AST a celkový bilirubin je třeba sledovat každé tři týdny nebo podle klinické indikace. Podle závažnosti nežádoucího účinku je třeba léčbu přerušit, poté snížit dávku nebo léčbu trvale ukončit. Zvýšený kreatinin bez poruchy funkce ledvin: byly pozorovány zvýšené hodnoty kreatininu v séru (průměrné zvýšení o 30 %) v důsledku inhibice renálního tubulárního transportu kreatininu bez postižení glomerulární funkce. Pro zjištění případného narušení funkce ledvin lze zvážit použití alternativních markerů. **Průjem:** během léčby tukatinibem byl hlášen průjem, včetně závažných příhod, jako je dehydratace, hypotenze, akutní poškození ledvin a úmrtí. Pokud se vyskytne průjem, je třeba podávat antiidiarika podle klinické indikace. U stupně závažnosti průjmu ≥ 3 je třeba léčbu tukatinibem přerušit, poté snížit dávku nebo léčbu trvale ukončit. Medikamentózní léčbu je třeba okamžitě zahájit také v případě přetrvávajícího souběžného průjmu 2. stupně se souběžnou nauzeou a/nebo zvracením ≥ 2 . stupně. Podle klinické indikace se mají provést diagnostické testy pro vyloučení infekčních příčin průjmu 3. nebo 4. stupně nebo průjmu jakéhokoli stupně s komplikujícími projevy (dehydratace, horečka, neutropenie). **Embryofetální toxicita:** na základě zjištění studií na zvířatech a mechanismu účinku může mít tukatinib škodlivé účinky na plod, pokud je podáván těhotným ženám. Pro doporučení viz bod níže. Současné užívání jiných léčivých přípravků by mělo být pečlivě zhodnoceno kvůli možným interakcím mezi tukatinibem a substráty CYP3A, CYP2C8 a P-gp (včetně citlivých substrátů, které se absorbují ve střevech). Informace o doporučeném vyvarování se a snížení dávky, aby se minimalizovala potenciální závažná/život ohrožující zvýšená toxicita nebo snížená aktivita, naleznete v SmPC přípravku TUKYSA. **Informace o pomocných látkách:** tento léčivý přípravek obsahuje 55,3 mg sodíku v dávce 300 mg. To odpovídá 2,75 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého. Tento léčivý přípravek obsahuje 60,6 mg draslíku v dávce 300 mg. Je nutno vzít v úvahu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů na dietě s nízkým obsahem draslíku. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** tukatinib je primárně metabolizován prostřednictvím CYP2C8. Tukatinib je inaktivátorem CYP3A na metabolickém základě a inhibuje renální transportéry metforminu a kreatininu. Tukatinib je substrátem P-gp. **Fertilita, těhotenství a kojení:** tukatinib může mít škodlivé farmakologické účinky na těhotné ženy a/nebo plod/novorozence, pokud je podáván ženám během těhotenství. Ženám ve fertilním věku je nutně doporučit, aby zabránily otěhotnění a používaly účinnou antikoncepci během léčby a nejméně 1 týden po ukončení léčby. Pacientům mužského pohlaví s partnerkami ve fertilním věku je nutně rovněž doporučit, aby používali účinnou metodu antikoncepce během léčby a nejméně 1 týden po ukončení léčby. Není známo, zda se tukatinib/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem TUKYSA přerušeno. V kojení lze pokračovat 1 týden po ukončení léčby. Na základě zjištění studií na zvířatech může tukatinib narušit fertilitu u žen v reprodukčním věku. **Nežádoucí účinky:** epistaxe, průjem, nauzea, zvracení, stomatitida, vyrážka, artralgie, zvýšení AST, zvýšení ALT, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, snížení hmotnosti (velmi časté, $\geq 1/10$ pacientů). Pro kompletní přehled nežádoucích účinků si přečtěte Souhrn údajů o přípravku TUKYSA. **Předávkování:** na předávkování neexistuje žádné specifické antidotum a přínos hemodialýzy při léčbě předávkování tukatinibem není znám. V případě předávkování je třeba léčbu tukatinibem přerušit a aplikovat obecná podpůrná opatření. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie. **Registrační čísla:** EU/1/20/1526/001-002 **Datum první registrace:** 11. února 2021. **Datum revize:** 24. července 2024. URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:** Swixx Biopharma s.r.o., Hyberská 1034/5, 110 00 Praha 1, tel.: +420 242 434 222. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>. Nahlásit nežádoucí účinek je možné též přímo společnosti Seagen prostřednictvím e-mailu: medinfoEU@seagen.com nebo lokálnímu zastoupení společnosti Swixx Biopharma s.r.o. prostřednictvím e-mailu: medinfo.czech@swixxbiopharma.com nebo telefonu: +420 242 434 222

Datum přípravy dokumentu: 07/2024

Dyslipidemický účinok cytostatík v liečbe včasného karcinómu prsníka ako závažný rizikový faktor kardiovaskulárnych ochorení

The dyslipidemic effect of cytostatics in the treatment of early breast cancer as a serious risk factor of cardiovascular diseases

Rušinová L.¹, Kozárová M.², Kozelová Z.², Valíková-Bavolárová M.³

¹ Onkologické centrum, Nemocnica Štefana Kukuru Michalovce, Slovenská republika

² IV. interná klinika UPJŠ LF a UNLP Košice, Slovenská republika

³ Klinika pracovného lekárstva a klinickej toxikológie UPJŠ LF a UNLP Košice, Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Vývoj vysoko účinných protinádorových terapií za posledných niekoľko desaťročí zásadným spôsobom zmenil situáciu pacientov so zhubným nádorovým ochorením, ktorí v súčasnosti dosahujú vysokú mieru vyliečenia v skorých štádiách ochorenia. Napriek obrovskému pokroku chemoterapie naďalej zostáva základnou liečebnou modalitou včasného karcinómu prsníka. Komplikácie súvisiace s chemoterapiou majú však zásadný vplyv na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu tejto skupiny pacientov. Takmer 80 % žien s diagnostikovanou rakovinou prsníka má viac ako 50 rokov a má prítomné rizikové faktory pre kardiovaskulárne ochorenie, ako je vek, rodinná anamnéza, hypertenzia, zvýšený cholesterol, fajčenie, cukrovka a zvýšený index telesnej hmotnosti. Väčšina pacientok na rakovinu prsníka nezomrie a v súlade s celkovou populáciou zostávajú kardiovaskulárne ochorenia najčastejšou príčinou úmrtia. Preklinický výskum, retrospektívne analýzy a zopár prospektívnych prác popisujú dyslipidemický účinok cytostatík, ktorý môže predisponovať k vzniku aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení. Podanie neoadjuvantnej alebo adjuvantnej chemoterapie na báze antracyklínov a taxánov môže viesť k zvýšeniu celkového cholesterolu, triacylglyceridov, LDL cholesterolu a poklesu HDL cholesterolu. Abnormálne vysoké koncentrácie lipidov v krvi predstavujú jeden z hlavných rizikových faktorov pre rozvoj a progresiu kardiovaskulárnych ochorení. Práce naznačujú i koreláciu medzi hladinami sérových lipidov a mierou dosiahnutia patologickej kompletnej remisie po podaní neoadjuvantnej chemoterapie. Dyslipidémia je u pacientiek s rakovinou prsníka liečených neoadjuvantnou chemoterapiou asociovaná s horšou prognózou. **Cieľ:** Cieľom práce je poukázať na dyslipidemické účinky cytostatík a riziká vzniku aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení u pacientok s karcinómom prsníka, ktoré absolvovali adjuvantnú alebo neoadjuvantnú chemoterapiu pre včasný karcinóm prsníka. Identifikácia kardiovaskulárnych rizikových faktorov na začiatku onkologickej liečby, monitorácia lipidového spektra a včasná intervencia liečby dyslipidémie unikajú v súčasnosti pozornosti.

Kľúčové slová

karcinóm prsníka – kardiovaskulárne ochorenia – dyslipidémia – chemoterapia

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. Lenka Rušinová
Onkologické centrum
NsP Štefana Kukuru Michalovce, a.s.
Ul. Špitálska 2
071 01 Michalovce
Slovenská republika
e-mail:
lenka.rusinova@pentahospitals.sk

Obdržané/Submitted: 7. 6. 2024

Prijaté/Accepted: 27. 6. 2024

doi: 10.48095/ccko2024324

Summary

Background: The development of highly effective anti-cancer therapies over the past several decades has dramatically changed the situation of patients with malignant tumor disease, who currently achieve a high rate of cure in the early stages of the disease. Despite tremendous progress, chemotherapy remains the primary treatment modality for early breast cancer. However, chemotherapy-related complications have a major impact on cardiovascular morbidity and mortality in this group of patients. Almost 80% of women diagnosed with breast cancer are over 50 years of age and already have risk factors for cardiovascular disease, such as age, family history, hypertension, elevated cholesterol, smoking, diabetes, and elevated body mass index. Most breast cancer patients do not die and, in line with the general population, cardiovascular disease remains the most common cause of death. Clinical research, extensive retrospective analyzes and prospective works describe the dyslipidemic effect of cytostatics, which may predispose to the development of atherosclerotic cardiovascular diseases. The administration of neoadjuvant or adjuvant chemotherapy based on anthracyclines and taxanes can lead to an increase in total cholesterol, triacylglycerides, LDL cholesterol and a decrease in HDL cholesterol. Abnormally high concentrations of lipids in the blood represent one of the main risk factors for the development and progression of cardiovascular diseases. The works also indicate a correlation between serum lipid levels and the rate of achieving pathological complete remission after the administration of neoadjuvant chemotherapy. Dyslipidemia is associated with a worse prognosis in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. **Purpose:** The aim of the thesis is to point out the dyslipidemic effects of cytostatics and the risks of atherosclerotic cardiovascular diseases in breast cancer patients who have undergone adjuvant or neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. The identification of cardiovascular risk factors at the beginning of oncological treatment, the monitoring of the lipid spectrum during the treatment and the timely intervention of dyslipidemia treatment escape attention at present.

Key words

breast cancer – cardiovascular disease – dyslipidemia – chemotherapy

Úvod

Rakovina prsníka predstavuje v súčasnej dobe najčastejšie diagnostikované nádorové ochorenie s celkovým počtom 2,3 milióna nových prípadov ročne. Karcinóm prsníka dnes tvorí 1 z 8 diagnóz rakoviny a je zodpovedný za štvrtinu všetkých prípadov rakoviny u žien. Jedná sa o najčastejšiu nádorovú príčinu úmrtia u žien, v roku 2020 bolo zaznamenaných takmer 680 000 úmrtí u žien s karcinómom prsníka [1]. Viac ako 70 % všetkých nových prípadov a 81 % všetkých úmrtí je pozorovaných u žien vo veku 50 rokov a starších. Celosvetová záťaž spôsobená rakovinou prsníka je koncentrovaná práve v tejto vekovej skupine žien starších ako 50 rokov. Incidencia karcinómu prsníka má vzostupnú tendenciu, do roku 2040 sa predpokladá zvýšenie počtu nových prípadov takmer o 40 % [2]. Výsledky prežívania onkologických pacientov zásadným spôsobom korelujú s kardiovaskulárnym zdravím. Kardiovaskulárne ochorenia (KVO) zostávajú najčastejšou príčinou úmrtia v celkovej populácii. V roku 2021 zomrelo na kardiovaskulárne ochorenie 20,5 milióna ľudí. Jedná sa približne o tretinu všetkých celosvetových úmrtí s významným nárastom zaznamenaných úmrtí z 12,1 milióna v roku 1990. Ischemická choroba srdca je v súčasnosti hlavnou príčinou predčasných úmrtí v populácii mužov v 146 krajinách sveta a v po-

pulácii žien v 98 krajinách [3]. Epidemiologické štúdie dokázali, že spomedzi všetkých ovplyvniteľných rizikových faktorov KVO sú abnormálne hladiny cholesterolu v sére spojené s najvyšším rizikom výskytu KVO, najmä ischemickej choroby srdca [4,5].

Kardiovaskulárne ochorenia a rakovina prsníka

Veľká časť priesečníka medzi KVO a rakovinou prsníka sa týka spoločných predisponujúcich rizikových faktorov, ktorými sú vek, obezita, zvýšený príjem živočíšnych tukov, nedostatok pohybovej aktivity [6]. Prítomnosť kardiovaskulárnych komorbidít ovplyvňuje výber protinádorovej liečby, na druhej strane samotná onkologická terapia môže viesť ku kardiovaskulárnej toxicite, ktorá môže zmeniť dlhodobé prežívanie pacientov s anamnézou rakoviny. Na základe výsledkov observačných štúdií sa podiel úmrtí nesúvisiacich s rakovinou postupne zvyšuje a dokonca prevýšil úmrtia súvisiace s rakovinou u pacientov, ktorí prežili včasný karcinóm prsníka. Riziko KVO (srdcové zlyhanie, ischemia myokardu, cievná mozgová príhoda, hypertenzia) je vyššie u starších pacientov, ktorí prežili rakovinu ako riziko samotnej recidívy nádorového ochorenia. U postmenopauzálnych žien KVO prevyšujú rakovinu prsníka ako hlavnú príčinu úmrtia 10 rokov po diagnóze [7]. Abnor-

málne koncentrácie lipidov v krvi (dyslipidémia) predstavujú jeden z hlavných rizikových faktorov pre rozvoj a progresiu KVO [8]. V rozsiahlej metaanalýze Junga publikovanej v roku 2022 vysoké sérové hladiny celkového cholesterolu (total cholesterol – TC) a LDL (low-density lipoprotein) cholesterolu (LDL-C) zvýšili úmrtnosť na KVO nad referenčnú úroveň a nízky HDL (high-density lipoprotein) cholesterol (HDL-C) bol spojený so zvýšenou mortalitou na KVO [9].

Prierezová štúdia írskych autorov [10] porovnávala 10-ročné predpokladané riziko úmrtia na rakovinu prsníka s rizikom kardiovaskulárnej morbidita alebo mortality u pacientok s rakovinou prsníka, ktoré dostávali adjuvantnú chemoterapiu. Zaradených bolo 102 pacientok s resekovým karcinómom prsníka v štádiu I–III, ktoré dostávali adjuvantnú chemoterapiu od septembra 2015 do novembra 2016. Pacientky boli rozdelené do 2 kategórií: mladšie a staršie ako 50 rokov. Veková hranica bola zvolená z dôvodu priemerného veku prirodzenej menopauzy a dramatického vzostupu rizika KVO u žien po menopauze. Na výpočet predpokladaného 10-ročného rizika morbidita alebo úmrtnosti na KVO bola použitá online kalkulačka rizika Joint British Society. Medzi zahrnuté premenné patrili vek, pohlavie, etnická skupina, BMI, fajčenie, hladiny lipidov, systolický krvný tlak, užívanie liekov na krvný tlak,

cukrovka, rodinná anamnéza KVO a komorbidity ako je chronické ochorenie obličiek, predsieňová fibrilácia a reumatoidná artritída. Na výpočet predpokladaného desaťročného rizika úmrtnosti na rakovinu prsníka bol použitý voľne dostupný Predict Calculator [11]. Premenné zahŕňali vek, stav menopauzy, stav estrogénového receptora a HER2-receptora, veľkosť a stupeň nádoru, stav uzlín, symptómy pri diagnóze a navrhovanú adjuvantnú liečbu. Pacientky boli rozdelené do kategórií nízkeho (< 10 %), stredného (10–20 %) a vysokého (> 20 %) rizika pre obe predpokladané 10-ročné riziká úmrtnosti na KVO a rakovinu prsníka. 10% pacientok v skupine > 50 rokov malo predpokladané 10-ročné riziko kardiovaskulárneho ochorenia, ktoré prevyšovalo ich predpokladané riziko úmrtnosti na rakovinu prsníka. Neexistovala žiadna súvislosť medzi patologickými charakteristikami ich rakoviny prsníka a pravdepodobnosťou, že 10-ročné riziko KVO prevyšuje riziko rakoviny prsníka. Väčšina pacientok, ktoré sa považovali za vysokorizikové z pohľadu rizika rozvoja KVO, bola tiež považovaná za vysokorizikové z pohľadu úmrtnosti na rakovinu prsníka. Po optimalizácii kardiovaskulárnych rizikových faktorov v skupine s vysokým rizikom KVO sa predpokladalo zlepšenie mediánu 10-ročného rizika KVO z 26,5 na 9,9 % ($p = 0,005$) a v celoživotnom riziku zo 47,0 na 38,5 % ($p = 0,005$). V skupine so stredným rizikom KVO sa predpokladaný medián 10-ročného rizika KVO po intervencii znížil zo 14,0 na 6,6 % ($p < 0,001$) a predpokladané celoživotné riziko kleslo zo 61 na 43 % ($p < 0,001$). Práca demonštruje významné predpokladané riziko kardiovaskulárnych ochorení u pacientov s rakovinou prsníka, ktorí absolvovali adjuvantnú chemoterapiu. Zníženie mediánu 10-ročného a celoživotného kardiovaskulárneho rizika sa pravdepodobne dá doceliť optimalizáciou kardiovaskulárnych rizikových faktorov v skupinách s vysokým a stredným kardiovaskulárnym rizikom.

Alterácia lipidového metabolizmu pôsobením cytostatík

Významnou liečebnou modalitou včasného karcinómu prsníka v súčasnosti na-

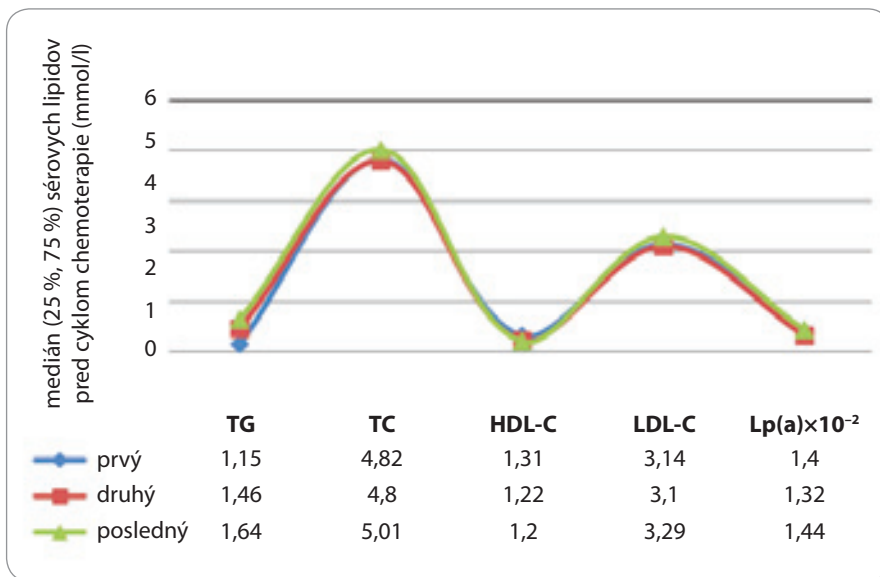
ďalej zostáva chemoterapia v adjuvancii alebo neoadjuvancii. Najčastejšie používané chemoterapeutické režimy pre liečbu včasného karcinómu prsníka obsahujú antracyklíny, taxány a cyklofosfamid, ktoré znižujú mortalitu na karcinóm prsníka približne o 30 % [12]. Kardiotoxická doxorubicínu spôsobená zvýšenou produkciou reaktívnych foriem kyselíka a peroxidáciou lipidov je dobre známa [13]. Napriek tomu, že kardiotoxická chemoterapie zohráva veľkú úlohu pri zvýšenom riziku kardiovaskulárnych ochorení, je pravdepodobné, že cytostatiká môžu meniť ďalšie významné kardiovaskulárne rizikové faktory, z ktorých je zásadná najmä dyslipidémia. Dáta z klinického výskumu a prevažne retrospektívnych analýz naznačujú, že cytostatiká majú vplyv na hladiny lipidov v plazme.

Mechanizmus antracyklínom indukovaných dráh aterosklerózy skúmala Sharma et al. [14] vo svojej štúdií *in vivo* účinkov doxorubicínu, epirubicínu a paklitaxelu na ľudské hepatocyty, pričom izolovali účinok každého chemoterapeutického činidla na gény zapojené do metabolizmu lipidov. Štúdia preukázala, že doxorubicín znížil expresiu génu ABCA1 kódujúceho ATP-viažuci kasetový transportér (ABCA1) v pečňových bunkách prostredníctvom downregulácie jadrových receptorov LXR α (liver X receptor) a PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor alfa), ktoré regulujú jeho expresiu. ABCA1 je hlavným regulátorom metabolizmu HDL-C [15]. Bunky ošetrené doxorubicínom navyše vykazovali vyššie hladiny cholesterolu a prekursorov cholesterolu. Bunkové štúdie preukázali, že paklitaxel významne zvýšil expresiu apolipoproteínu B (apoB) a navyše vyvolal významné zníženie expresie receptorov pre LDL-C, ktorý predstavuje hlavnú cestu metabolizmu LDL-C, tj. aterogénnej frakcie cholesterolu. V práci autori sledovali pacientky s novodiagnostikovaným karcinómom prsníka, ktoré podstupovali adjuvantnú liečbu doxorubicínom a paklitaxelom a analyzovali ich profily sérových lipidov. Počas trvania liečby bol dokumentovaný kontinuálny nárast LDL-C a pokles HDL-C.

Štúdia Panisa [16] sa zoberala zmenou lipidového metabolizmu po infúzií

paklitaxelu u pacientok s karcinómom prsníka. Do štúdie bolo zaradených 120 žien, 50 žien s karcinómom prsníka bez predchádzajúcej liečby, 30 pacientok po aplikácii infúzie paklitaxelu počas 1. cyklu chemoterapie a 40 zdravotných kontrol. Biochemické parametre vrátane TC, HDL-C, LDL-C, cirkulujúcich triglyceridov (TG) a proteomická analýza sa uskutočnili v každej podskupine. Autori identifikovali 188 proteínov, ktoré boli rozdielne exprimované u pacientov, ktorí dostali jednu infúziu paklitaxelu v porovnaní s pacientmi, ktorí chemoterapiu nedostali. Výsledky preukázali, že po infúzii paklitaxelu pacienti vykazovali výraznú nerovnováhu metabolizmu lipidov, významne zníženie hladín HDL-C v plazme v porovnaní s pacientmi s rakovinou prsníka bez chemoterapie.

Retrospektívna analýza autorov He et al. [17] publikovaná v roku 2020 hodnotila lipidový profil 1 934 pacientov s karcinómom prsníka pred a po podaní adjuvantnej chemoterapie na báze antracyklínov, taxánu a cyklofosfamidu. Medián veku zaradených žien dosahoval 43 rokov, 1 184 pacientiek bolo premenopauzálnych a 750 postmenopauzálnych. Práca preukázala významné zvýšenie TG ($p < 0,001$), TC ($p < 0,001$) a LDL-C ($p < 0,001$) po absolvovaní adjuvantnej chemoterapie. Rozdiel v hodnotách HDL-C pred a po podaní chemoterapie nebol štatisticky významný ($p = 0,368$). Zvýšenie hladín lipidov okrem HDL-C bolo pozorované v premenopauzálnych i postmenopauzálnych skupinách, väčší rozdiel bol zaznamenaný u premenopauzálnych žien. Hladiny HDL-C sa zvýšili u premenopauzálnych pacientok, u postmenopauzálnych pacientok sa HDL-C znížil. Medzi 1 934 pacientmi bolo 974 pacientov s normálnymi sérovými lipidmi pred chemoterapiou, novodiagnostikovaná dyslipidémia po chemoterapii bola celkovo u 491 pacientov (50,41%). Pri stratifikácii podľa menopauzálného stavu bol výskyt novodiagnostikovanej dyslipidémie vyšší v postmenopauzálnych skupinách (56,14%) v porovnaní s premenopauzálnou (48,04%) skupinou ($p = 0,021$). Zvýšené hodnoty lipidového profilu po podaní adjuvantnej chemoterapie sa líšili v závislosti od typu podanej chemoterapie.



Graf 1. Zmeny v hladinách sérových lipidov počas chemoterapie. Upravené podľa [19]. HDL-C – HDL cholesterol, LDL-C – LDL cholesterol, Lp(a) – lipoproteín (a), TC – celkový cholesterol, TG – triglyceridy

pie. Režim založený na antracyklíne mal menej vedľajších účinkov na lipidové spektrum v porovnaní s režimami obsahujúcimi taxán. Prekvapivým zistením štúdie bolo, že negatívny stav estrogénového receptora bol nezávislým rizikovým faktorom pre vysoké hladiny LDL-C. Arpino et al. [18] v skupine 433 pacientok so včasným karcinómom prsníka preukázal, že antracyklínová terapia v kombinácii s cyklofosfamidom nasledovaná taxánovou terapiou bola spojená so zvýšením TC, LDL-C a TG aj po 24 mesiacoch sledovania. To poskytuje určitý dôkaz, že účinok antracyklínu na metabolizmus lipidov môže byť trvalý.

Účinky chemoterapie na sérové lipidy v adjuvantnej liečbe u 1 740 pacientiek s karcinómom prsníka hodnotila retrospektívne práca Lu et al. [19]. Laboratórne parametre súvisiace s dyslipidémiou (TC, TG, HDL-C, LDL-C a apolipoproteín A1 (apoA1)) boli zaznamenané pred chemoterapiou, po 1. cykle chemoterapie a pred podaním posledného cyklu chemoterapie. V rámci adjuvantnej chemoterapie bol aplikovaný cyklofosfamid, epirubicín, paklitaxel alebo docetaxel. Hladiny TG u pacientov liečených chemoterapiou sa počas liečby postupne zvyšovali ($p < 0,05$) a hladiny HDL-C počas liečby postupne klesali ($p < 0,05$). Hladiny TC a LDL-C sa v porov-

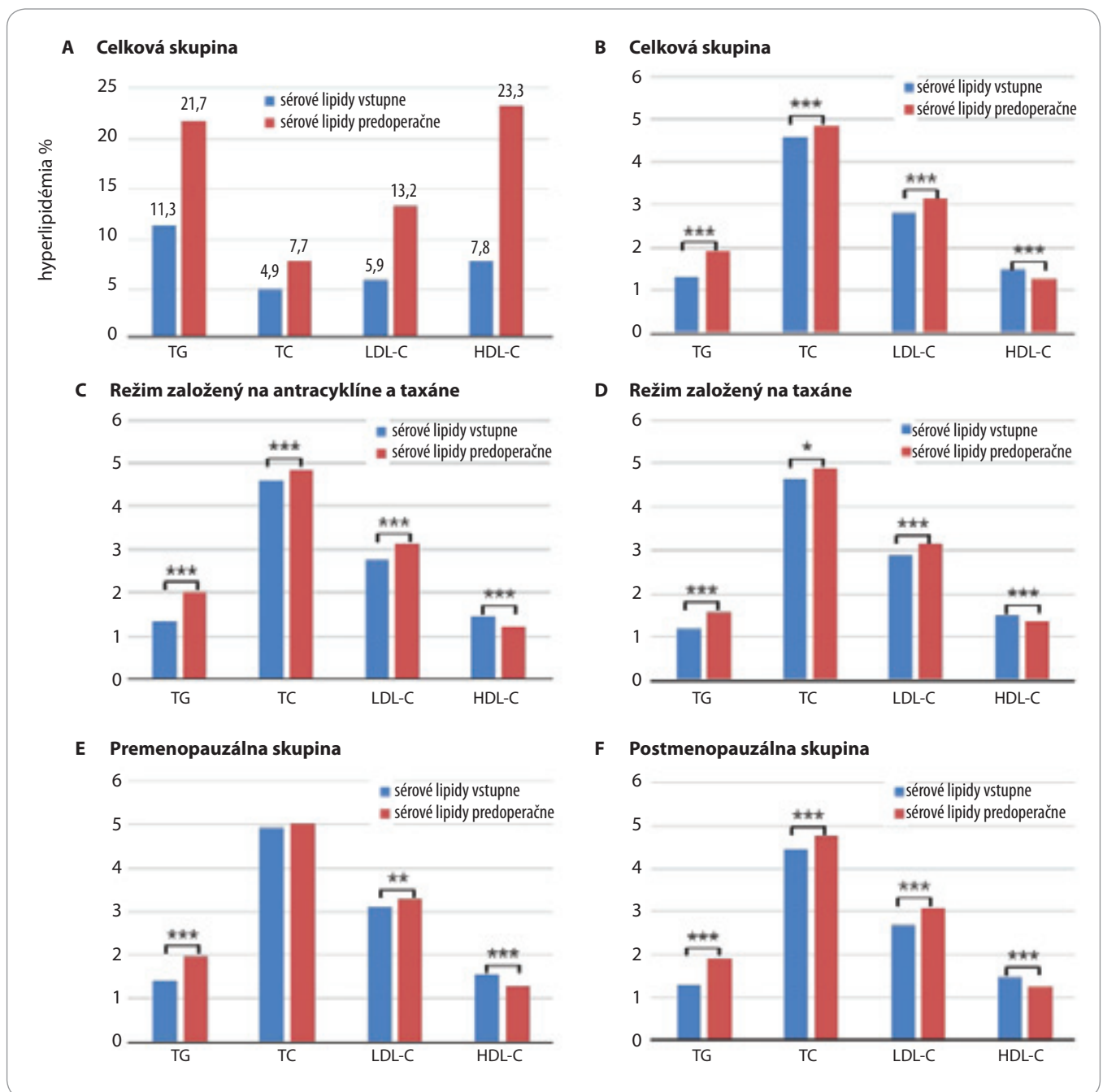
naní so vstupnými hodnotami pred liečbou znížili po podaní 1. cyklu chemoterapie, ale pred posledným cyklom sa výrazne zvýšili a boli vyššie ako pred podaním chemoterapie ($p < 0,05$) (graf 1). Nebol pozorovaný žiadny významný rozdiel v apoA1 pred podaním chemoterapie a po 1. cykle ($p > 0,05$). Nárast apoA1 bol však zaznamenaný pred podaním posledného cyklu chemoterapie ($p < 0,05$). Autori zhodnotili, že podávanie adjuvantnej chemoterapie vedie k významne zvýšeným hodnotám TG, TC, LDL-C, Apo-A1 a k významne zníženým hladinám HDL-C. Dose dense režimy mali väčší vplyv na hladiny TG a HDL-C a menší vplyv na TC a LDL-C ako režimy so štandardným intervalom. Hladina TG pri režimoch založených na antracyklíne a taxáne bola vyššia ako pri režimoch založených len na antracyklíne alebo na taxáne a hladina HDL-C pri režime založenom na antracyklíne a taxáne bola nižšia ako pri samotnom taxáne.

Ďalšia retrospektívna analýza [20] sa zaoberala zmenami lipidového spektra u 805 pacientov, ktorí v závislosti na type liečby boli rozdelení do 3 skupín: pacienti v 1. skupine absolvovali samostatný chirurgický výkon pre karcinóm prsníka bez nutnosti podania chemoterapie ($n = 278$), 2. skupina pacientov absolvovala adjuvantnú chemoterapiu ($n = 394$)

a 3. skupina neoadjuvantnú chemoterapiu ($n = 133$). Podanie neoadjuvantnej alebo adjuvantnej chemoterapie záviselo na klinicko-patologických znakov a molekulárnych subtypoch rakoviny prsníka. Parametre lipidového profilu boli analyzované 4x v chirurgickej skupine (pred operáciou, 3, 6 a 12 mesiacov po operácii) a 3x v chemoterapeutických skupinách (pred začatím chemoterapie, pred posledným cyklom chemoterapie a 6 mesiacov po chemoterapii). Merania lipidového profilu zahŕňali TC, TG, LDL-C, HDL-C a homocystein (HCY). V skupine s adjuvantnou chemoterapiou sa hladiny TC, TG a LDL-C významne zvýšili počas chemoterapie, zatiaľ čo hladiny HDL-C a HCY sa počas chemoterapie významne znížili. Práca potvrdila nepriaznivý účinok chemoterapie na lipidové spektrum a podobnosť účinkov rôznych chemoterapeutických režimov na hladiny lipidov. Výraznejšie zmeny v lipidovom spektre boli pozorované v skupine mladších žien absolvujúcich chemoterapiu.

Retrospektívna kohortová štúdia Li et al. [21] analyzovala stav lipidov a lipoproteínov u 1 054 primárne diagnostikovaných pacientok s rakovinou prsníka a 2 483 normálnych kontrol v období od júla 2015 do októbra 2016. Práca sa zamerala aj na hladinu lipidov a lipoproteínov medzi 394 pacientkami s rakovinou prsníka pred a po podaní adjuvantnej chemoterapie. Hladiny TC, TG, HDL-C a LDL-C v skupine s rakovinou prsníka boli významne nižšie v porovnaní s normálnou kontrolnou skupinou ($p < 0,05$). Hladiny TC, TG, LDL-C a apoB boli významne vyššie medzi pacientmi po chemoterapii v porovnaní s pacientmi pred chemoterapiou, hladiny HDL-C a apoA1 po chemoterapii signifikantne poklesli.

Ma et al. [22] publikovali v marci 2023 prácu, ktorej cieľom bolo preskúmať zmeny sérových lipidov počas neoadjuvantnej chemoterapie rakoviny prsníka a vplyv dyslipidémie na prognózu pacientok s rakovinou prsníka. Autori retrospektívne analyzovali klinické výsledky 312 pacientok s primárnym karcinómom prsníka v štádiách II–III, ktoré podstúpili neoadjuvantnú chemoterapiu, po ktorej nasledoval chirurgický



Graf 2. Vplyv neoadjuvantnej chemoterapie na hladinu lipidov. A, B – zmeny lipidov v sére pred a po neoadjuvantnej chemoterapii; C, D – efekt rôznych chemoterapeutických režimov na sérové lipidy; E, F – vplyv chemoterapie na lipidy v sére v závislosti na menopauzálnom stave. Upravené podľa [22].

HDL-C – HDL cholesterol, LDL-C – LDL cholesterol, TC – celkový cholesterol, TG – triglyceridy

zárok. Pacientky neužívali medikáciu, ktorá by mohla ovplyvňovať hladiny sérových lipidov. Hladiny lipidov v sére boli merané pred chemoterapiou, pred operáciou a pri každom kontrolnom vyšetrení po operácii. Priemerný vek pacientok bol 48 rokov, 256 (83,7 %) pacientok s rakovinou prsníka malo východiskové

normálne sérové lipidy a 50 (16,3 %) pacientok malo východiskovú dyslipidémiu. V porovnaní s pacientkami s normálnymi sérovými lipidmi boli pacientky s dyslipidémiou staršie ($p = 0,025$) a mali vyššie BMI ($p = 0,047$). Základná hladina sérových lipidov nesúvisela s menopauzálnym stavom, štádiom ochorenia,

či imunohistochemickou charakteristikou nádoru. Celá populácia vykazovala významný nárast hodnôt TG ($p < 0,001$), TC ($p < 0,001$) a LDL-C ($p < 0,001$), ako aj významný pokles hodnoty HDL-C ($p < 0,001$) po chemoterapii. Na posúdenie vplyvu režimu chemoterapie na sérové lipidy boli pacientky rozdelené do

Tab. 1. Prehľad štúdií, ktoré sa zaoberali hodnotami Lp(a) u žien s karcinómom prsníka absolvujúcich chemoterapiu.

Rok	Autor	Populácia	Liečba	Záver	Zdroj
1996	Saarto et al.	59 premenopauzálnych žien	cyklofosamid, methotrexát, 5-fluorouracil	Lp(a) signifikatne zvýšený	[24]
2016	Sharma et al.	12 žien vo veku 25–65 rokov	doxorubicín, cyklofosamid, epirubicín, docetaxel	Lp(a) $p > 0,05$	[14]
2020	Lu et al.	1 016 premenopauzálnych žien, 627 postmenopauzálnych žien, 93 perimenopauzálnych žien	chemoterapia na bázi antracyklínu a taxánu	Lp(a) signifikatne zvýšený	[19]
2020	Qu et al.	216 premenopauzálnych žien, 317 postmenopauzálnych žien	docetaxel, epirubicín, cyklofosamid	Lp(a) $p > 0,05$	[25]

Lp(a) – lipoproteín (a)

2 skupín: na režimy založené na taxáne plus antracyklínoch a na režimy založené iba na taxáne. Analýza podskupín režimov chemoterapie odhalila, že oba režimy chemoterapie spôsobili zvýšenie hodnôt TC, TG a LDL-C a zníženie hodnoty HDL-C. Analýza menopauzálného stavu ukázala, že TG ($p = 0,04$) a LDL-C ($p = 0,028$) sa zvýšili a HDL-C ($p < 0,001$) sa po chemoterapii u premenopauzálnych pacientok znížil, rozdiel v hodnote TC nebol významný. U postmenopauzálnych pacientok viedla chemoterapia k zvýšeniu hodnôt TG, TC a LDL-C a zníženiu hodnoty HDL-C ($p < 0,001$) (graf 2). Autori štúdie sa zamerali aj na vzťah medzi hladinami sérových lipidov a mierou dosiahnutia patologickej kompletnej remisie po podaní neoadjuvantnej chemoterapie. Miera axilárnej patologickej kompletnej remisie u pacientiek s normálnymi sérovými lipidmi bola významne vyššia ako u pacientiek s dyslipidémiou. Miera relapsov u pacientiek s vysokou hladinou TC bola vyššia ako u pacientiek s vysokou hladinou TG (61,9 vs. 30,0 %; $p < 0,05$).

Iba malý počet prác (tab. 1) sa zaoberal vplyvom chemoterapie u žien s karcinómom prsníka na hladinu lipoproteínu (a) (Lp(a)). Lp(a) je nezávislý rizikový faktor, ktorý predpovedá prítomnosť a závažnosť KVO u žien po menopauze [23]. Saarto et al. merali koncentrácie Lp(a) u 59 pacientok s potvrdeným karcinómom prsníka pred podaním adjuvantnej chemoterapie a 1 rok po liečbe. Zistenia ukázali, že hladiny cirkulujúceho Lp(a)

boli podstatne zvýšené iba u pacientok, u ktorých sa vyvinula trvalá amenorea na podklade podanej chemoterapie [24]. Podobná štúdia Lu et al. [19] preukázala, že pacientky liečené chemoterapiou na báze antracyklínov mali pred podaním posledného cyklu značne zvýšené koncentrácie Lp(a). Pacientky liečené antracyklínom a paklitaxelom mali znížené hladiny Lp(a) po prvom cykle, avšak tieto hladiny sa zvýšili pred posledným cyklom chemoterapie. V podobných štúdiách Sharma et al. [14] a Qu et al. [25] nebol pozorovaný žiadny štatisticky významný rozdiel v hladinách Lp(a).

Recentne publikovaná práca v marci 2024 [26] sa zaoberala otázkou prediktívnej úlohy sérových lipidov u žien s karcinómom prsníka indikovaných k neoadjuvantnej chemoterapii. Hodnotenie lipidového profilu sa uskutočnilo u 142 pacientiek, ktoré absolvovali neoadjuvantnú chemoterapiu, odber sérologických vzoriek sa uskutočňoval postupne podľa štandardizovaného protokolu: pred neoadjuvantnou chemoterapiou, po neoadjuvantnej chemoterapii a 6 mesiacov po ukončení neoadjuvantnej chemoterapie; po 6-hodinovom hladovaní pred odberom. Autori preukázali štatisticky významný nárast TG a LDL-C po neoadjuvantnej chemoterapii v porovnaní so vstupnými hodnotami v čase stanovenia diagnózy, zvýšené hodnoty boli detekované aj 6 mesiacov po ukončení chemoterapie ($p < 0,05$). Multivariačná analýza v prípade pacientov zaradených

do podtypu triple negatívny karcinóm prsníka ukázala, že zvýšený objem nádoru ($p = 0,002$) a zvýšená hladina HDL ($p = 0,004$) predstavujú prediktívne faktory pre mieru odpovede nádoru na predoperačnú chemoterapiu. Vysoké hladiny HDL-C pred neoadjuvantnou chemoterapiou a zvýšené hladiny LDL-C po chemoterapii boli spojené s lepšou odpoveďou na liečbu u hormonálne pozitívnych a HER2 pozitívnych pacientiek s rakovinou prsníka.

Záver

Napriek vývoju vysoko účinných protinádorových terapií za posledné dve desaťročia (cieľná terapia, imunoterapia) chemoterapeutické režimy stále predstavujú základnú súčasť liečebného armamentária včasného karcinómu prsníka. Zatiaľ čo kardiotoxicita doxorubicínu je dobre známa a pacientky indikované k liečbe antracyklínmi absolvujú pravidelne echokardiografické vyšetrenie srdca, detekcia zmien lipidového spektra vplyvom protinádorovej chemoterapie je na úrovni prevažne retrospektívnych analýz. Výsledky týchto prác však jasne poukazujú na dyslipidemický účinok cytostatík, ktorý môže predisponovať k vzniku aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení. Kardiovaskulárna prevencia, včasná identifikácia a modifikácia potenciálnych rizikových faktorov počas onkologickej liečby a po jej ukončení jednoznačne vyžaduje multidisciplinárny prístup kardiológie a onkológie.

Dedikácia

Práca bola realizovaná za podpory grantu KEGA 011UPJŠ-4/2023 a VEGA.

Literatúra

- 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.
- Arnold M, Morgan E, Runggay H et al. Current and future burden of breast cancer: global statistics for 2020 and 2040. *Breast* 2022; 66: 15–23. doi: 10.1016/j.breast.2022.08.010.
- Mehta LS, Watson KE, Barac A et al. Cardiovascular disease and breast cancer: where these entities intersect: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018; 137(8): e30–e66. doi: 10.1161/CIR.0000000000000556.
- Haque R, Prout M, Geiger AM et al. Comorbidities and cardiovascular disease risk in older breast cancer survivors. *Am J Manag Care* 2014; 20(1): 86–92.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438): 937–952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
- Johnson CB, Davis MK, Law A et al. Shared risk factors for cardiovascular disease and cancer: implications for preventive health and clinical care in oncology patients. *Can J Cardiol* 2016; 32(7): 900–907. doi: 10.1016/j.cjca.2016.04.008.
- Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N et al. Cardiovascular disease mortality among breast cancer survivors. *Epidemiology* 2016; 27(1): 6–13. doi: 10.1097/EDE.0000000000000394.
- Pol T, Held C, Westerbergh J et al. Dyslipidemia and risk of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation therapy: insights from the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) trial. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(3): e007444. doi: 10.1161/JAHA.117.007444.
- Jung E, Kong SY, Ro YS et al. Serum cholesterol levels and risk of cardiovascular death: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(14): 8272. doi: 10.3390/ijerph19148272.
- Prior L, Featherstone H, O'Reilly D et al. Competing mortality risks: predicted cardiovascular disease risk versus predicted risk of breast cancer mortality in patients receiving adjuvant chemotherapy in a single Irish center. *Cardiooncology* 2021; 7(1): 8. doi: 10.1186/s40959-021-00096-w.
- AJCC. Predict Breast Cancer. [online]. Available from: <https://breast.predict.nhs.uk>.
- Rossi L, Stevens D, Pierga JY et al. Impact of adjuvant chemotherapy on breast cancer survival: a real-world population. *PLoS One* 2015; 10(7): e0132853. doi: 10.1371/journal.pone.0132853.
- Zhao L, Zhang B. Doxorubicin induces cardiotoxicity through upregulation of death receptors mediated apoptosis in cardiomyocytes. *Sci Rep* 2017; 7: 44735. doi: 10.1038/srep44735.
- Sharma M, Tuaine J, McLaren B et al. Chemotherapy agents alter plasma lipids in breast cancer patients and show differential effects on lipid metabolism genes in liver cells. *PLoS One* 2016; 11(1): e0148049. doi: 10.1371/journal.pone.0148049.
- Schmitz G, Kaminski WE. ATP-binding cassette (ABC) transporters in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2002; 4(3): 243–251. doi: 10.1007/s11883-002-0026-2.
- Panis C, Binato R, Correa S et al. Short infusion of paclitaxel imbalances plasmatic lipid metabolism and correlates with cardiac markers of acute damage in patients with breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017; 80(3): 469–478. doi: 10.1007/s00280-017-3384-8.
- He T, Wang C, Tan Q et al. Adjuvant chemotherapy-associated lipid changes in breast cancer patients: a real-world retrospective analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(33): e21498. doi: 10.1097/MD.00000000000021498.
- Arpino G, De Angelis C, Buono G et al. Metabolic and anthropometric changes in early breast cancer patients receiving adjuvant therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 154(1): 127–132. doi: 10.1007/s10549-015-3586-x.
- Lu Q, Wu X, Zhu Y et al. Effects of chemotherapy on serum lipids in Chinese postoperative breast cancer patients. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 8397–8408. doi: 10.2147/CMAR.S253397.
- Tian W, Yao Y, Fan G et al. Changes in lipid profiles during and after (neo)adjuvant chemotherapy in women with early-stage breast cancer: a retrospective study. *PLoS One* 2019; 14(8): e0221866. doi: 10.1371/journal.pone.0221866.
- Li X, Liu ZL, Wu YT et al. Status of lipid and lipoprotein in female breast cancer patients at initial diagnosis and during chemotherapy. *Lipids Health Dis* 2018; 17(1): 91. doi: 10.1186/s12944-018-0745-1.
- Ma Y, Lv M, Yuan P et al. Dyslipidemia is associated with a poor prognosis of breast cancer in patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *BMC Cancer* 2023; 23(1): 208. doi: 10.1186/s12885-023-10683-y.
- Yan XN, Jin JL, Hong LF et al. Lipoprotein(a) is associated with the presence and severity of new-onset coronary artery disease in postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)* 2020; 29(4): 503–510. doi: 10.1089/jwh.2019.7773.
- Saarto T, Blomqvist C, Ehnholm C et al. Effects of chemotherapy-induced castration on serum lipids and apoproteins in premenopausal women with node-positive breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(12): 4453–4457. doi: 10.1210/jcem.81.12.8954058.
- Qu F, Chen R, Peng Y et al. Assessment of the predictive role of serum lipid profiles in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *J Breast Cancer* 2020; 23(3): 246–258. doi: 10.4048/jbc.2020.23.e32.
- Faur IF, Dobrescu A, Clim IA et al. The predictive role of serum lipid levels, p53 and ki-67, according to molecular subtypes in breast cancer: a randomized clinical study. *Int J Mol Sci* 2024; 25(7): 3911. doi: 10.3390/ijms25073911.

Gemcitabin/nab-paklitaxel v 1. linii léčby pokročilého karcinomu pankreatu – přímé porovnání s režimem mFOLFIRINOX

Gemcitabine/nab-paclitaxel in first line treatment of advanced pancreatic cancer – head-to-head comparison with the mFOLFIRINOX regimen

Tomášek J.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

Souhrn

Metastatický duktální karcinom pankreatu (metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma – mPDAC) patří mezi maligní onemocnění s nejvyšší letalitou. Dnešní terapeutické možnosti zahrnují podle doporučení Evropské společnosti pro klinickou onkologii (ESMO) v 1. linii dublet chemoterapii gemcitabin + nab-paklitaxel (Gem/Nab-P) nebo modifikovaný režim FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX) a u pacientů v horším celkovém stavu monoterapii gemcitabinem. Nepřímé srovnání základních studií s Gem/Nab-P a mFOLFIRINOX v porovnání s gemcitabinem v monoterapii (PRODIGE-4 a MPACT) naznačilo delší celkové přežití (overall survival – OS) u pacientů s mFOLFIRINOX. Je ale třeba vzít v úvahu, že do studie MPACT s Gem/Nab-P byli zařazováni pacienti s celkově horším výkonnostním stavem. Přímé porovnání těchto režimů chemoterapie chybělo. Nepřímá porovnání z reálné praxe ukazují jejich srovnatelnou účinnost z hlediska OS, přežití bez progresu i podílu léčebných odpovědí, konzistentně odlišný je profil bezpečnosti. Nedávno publikovaná studie fáze II/III GENERATE, která přímo porovnávala Gem/Nab-P a mFOLFIRINOX u nepředlčených pacientů s mPDAC, prokázala významně delší OS u pacientů léčených Gem/Nab-P přesahující 17 měsíců při nižší incidenci nehematologické toxicity. Výsledky vyvolaly na kongresu ESMO 2023 živou diskusi. Porovnání Gem/Nab-P a mFOLFIRINOX se ve své prezentaci na konferenci PragueONCO 2024 věnoval i prof. Prager, který vyzdvihl minimálně srovnatelnou účinnost obou režimů a lepší bezpečnost Gem/Nab-P a doložil přínos Gem/Nab-P také u pacientů starších 70 let a pacientů s výkonnostním stavem (performance status – PS) podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS 2. Je třeba také vzít v úvahu, že volba 1. linie léčby určuje terapeutické možnosti ve 2. linii. Při aplikaci Gem/Nab-P lze dnes ve 2. linii využít pegylovaný liposomální irinotekan (nal-IRI) v kombinaci s 5-fluorouracilem a leukovorinem (5-FU/LV), který prokázal prodloužení OS v porovnání s 5-FU/LV ve studii III. fáze NAPOLI-1. U pacientů předlčených režimem mFOLFIRINOX lze ve 2. linii využít gemcitabin nebo Gem/Nab-P. Včasné vyšetření molekulárních prediktivních parametrů umožní identifikovat případy, pro které je k dispozici vhodná cílená léčba nebo imunoterapie.

Klíčová slova

karcinom pankreatu – gemcitabin/nab-paklitaxel – FOLFIRINOX – studie GENERATE – nanoliposomální irinotekan

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. Jiří Tomášek, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno

Obdrženo/Submitted: 14. 5. 2024

Přijato/Accepted: 12. 6. 2024

doi: 10.48095/ccko2024331

Summary

Background: Metastatic pancreatic ductal carcinoma (mPDAC) is one of the most lethal malignancies. The European Society for Medical Oncology (ESMO) guidelines recommend a gemcitabine doublet + nab-paclitaxel (Gem/Nab-P) or a modified FOLFIRINOX regimen (mFOLFIRINOX) as options for systemic chemotherapy. Gemcitabine monotherapy is an option for patients in a worse performance status (PS). Indirect comparisons of pivotal trials with Gem/Nab-P and mFOLFIRINOX vs. gemcitabine monotherapy (PRODIGE-4 and MPACT) indicated longer overall survival (OS) in patients treated with mFOLFIRINOX. However, it should be taken into account that the MPACT study with Gem/Nab-P included patients with an overall worse performance status. A direct comparison of these chemotherapy regimens was lacking. Indirect comparisons from real practice show their comparable effectiveness in terms of OS, progression-free survival and overall response rate. The safety profile is consistently different. The recently published phase II/III GENERATE trial, which directly compared Gem/Nab-P and mFOLFIRINOX in treatment-naïve mPDAC patients, demonstrated significantly longer OS in Gem/Nab-P-treated patients exceeding 17 months with a lower incidence of non-hematologic toxicity. The results sparked a lively discussion at the ESMO 2023 Congress. The comparison of Gem/Nab-P and mFOLFIRINOX was also addressed by prof. Prager in his presentation at the PragueONCO 2024 conference. Prager, who highlighted comparable efficacy of both regimens and better safety of Gem/Nab-P and demonstrated the benefit of Gem/Nab-P also in patients older than 70 years and those with Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) 2. It should also be taken into account that the choice of first line treatment determines the therapeutic options in the 2nd line. If the Gem/Nab-P regimen is used in the first line, pegylated liposomal irinotecan (nal-IRI) in combination with 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV) can be used in the second line. This regimen demonstrated prolongation of OS compared to 5-FU/LV in phase III study NAPOLI-1. In patients pretreated with the mFOLFIRINOX regimen, gemcitabine monotherapy or Gem/Nab-P can be used in the second line. Early examination of molecular predictive parameters will enable the identification of cases for which appropriate targeted therapy or immunotherapy is available.

Key words

pancreatic cancer – gemcitabine/nab-paclitaxel – FOLFIRINOX – GENERATE study – nanoliposomal irinotecan

Úvod

Základem léčby pokročilého/metastatického adenokarcinomu pankreatu (pancreatic ductal carcinoma – PDAC) je chemoterapie. Již řadu let jsou za srovnatelné režimy pro 1. linii léčby považovány dublet gemcitabin + nab-paclitaxel (Gem/Nab-P) a triplet FOLFIRINOX (irinotekan, oxaliplatina a 5-fluorouracil). Tato praxe vychází ze dvou samostatných randomizovaných klinických studií – PRODIGE-4 [1] a MPACT [2], které prokázaly superioritu Gem/Nab-P obou režimů v porovnání se samotným gemcitabinem. Přímé porovnání režimu FOLFIRINOX a Gem/Nab-P ale dříve chybělo. Uvedené studie naznačovaly možné delší celkové přežití (overall survival – OS) při podávání režimu FOLFIRINOX (medián OS 11,1 měsíce ve studii PRODIGE-4 [1]) než při léčbě Gem/Nab-P (medián OS 8,5 měsíce ve studii MPACT [2]). Výkonnostní stav u pacientů s pokročilým PDAC je významný prognostický faktor. Při interpretaci dat je proto třeba brát v úvahu, že do studie MPACT s Gem/Nab-P byli zařazeni také pacienti s horším výkonnostním stavem (performance status – PS) podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (PS 0–2) v porovnání se studii PRODIGE-4 (ECOG PS 0–1) [1,2]. Současná doporučení ESMO [3] uvádějí

oba režimy chemoterapie jako vhodné možnosti 1. linie léčby lokálně pokročilého/metastatického PDAC u nemocných s ECOG PS 0/1 a hladinou bilirubinu $\leq 1,5$ horní hranice normálu (upper limit of normal – ULN), přičemž v případě ECOG PS 2 (Karnofského index (Karnofsky performance status – KPS)) ≥ 70) a hladině bilirubinu $\leq 1,5$ ULN je doporučen Gem/Nab-P, při vyšší hladině bilirubinu gemcitabin v monoterapii [3]. Důležité je včasné vyšetření molekulárních prediktivních parametrů, což umožní identifikovat nemocné, pro které je vhodná cílená léčba nebo imunoterapie. V případě prokázané germinální mutace *BRCA1/2* je po úvodní nejméně 16týdenní léčbě chemoterapie režimem na bázi platiny vhodná udržovací léčba olaparibem. U nádorů dMMR/MSI-high je nutno uvažovat v 2. linii podání imunoterapie, a pokud je zachycena fúze *NTRK*, tak je také v 2. linii nutné zvážit podání enterktinibu nebo larotrektnibu.

Delší celkové přežití s Gem/Nab-P v porovnání s mFOLFIRINOX v 1. linii léčby mPDAC ve studii GENERATE

Na kongresu ESMO byly v roce 2023 prezentovány výsledky klinické studie GENERATE [4], která porovnávala dublet Gem/Nab-P s režimem mFOLFIRINOX

a S-IROX (S-1, irinotekan, oxaliplatina) v 1. linii paliativní léčby mPDAC. Výsledky překvapivě ukázaly delší OS u pacientů s dubletem v porovnání s tripletu chemoterapie při nižší incidenci nehematologické toxicity. Tyto výsledky vyvolaly na kongresu živou debatu, především z důvodu výjimečně dlouhého mediánu OS dosaženého s dubletem chemoterapie Gem/Nab-P 17,1 měsíce. Hypotetickým vysvětlením by mohla být nižší toxicita tohoto režimu [5].

Multicentrická otevřená studie fáze II/III GENERATE [4] proběhla v 45 centrech v Japonsku. Zařadila 426 pacientů ve věku 20–75 let s metastatickým/recidivujícím PDAC s ECOG PS 0/1. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k podávání nab-paclitaxelu (125 mg/m²) plus gemcitabinu (1 000 mg/m²) 1., 8. a 15. den každého 28denního cyklu nebo k modifikovanému režimu FOLFIRINOX (oxaliplatina 85 mg/m², irinotekan 150 mg/m², l-leukovorin 200 mg/m² a fluorouracil 2 400 mg/m²) 1.–3. den každého 14denního cyklu nebo režimu S-IROX (oxaliplatina 85 mg/m², irinotekan 150 mg/m² a S-1 80 mg/m²/den) 1.–7. den každého 14denního cyklu. Primárním sledovaným parametrem části fáze III bylo OS.

Plánovaná předběžná analýza proběhla v březnu 2023. Medián OS dosáhl, jak již bylo uvedeno, 17,1 měsíce

ve skupině s Gem/Nab-P v porovnání s 14,0 měsíce ve skupině s mFOLFIRINOX (HR = 1,31; 95% CI 0,97–1,77) a 13,6 měsíce ve skupině s S-IROX (HR = 1,35; 95% CI 1,00–1,82). Pravděpodobnost dosažení superiority při finální analýze byla predikována na 0,73 % s režimem mFOLFIRINOX a na 0,48 % s režimem S-IROX. Studie byla proto ukončena pro marňost. Nejčastější nehematologickou nežádoucí příhodou stupně 3–4 byla anorexie, která byla významně častější ve skupině s režimem mFOLFIRINOX (23,3 %) a S-IROX (27,5 %) než ve skupině s Gem/Nab-P (5,0 %) [4].

Vyšší podíl léčebných odpovědí s Gem/Nab-P než s mFOLFIRINOX v 1. linii léčby lokálně pokročilého PDAC

V loňském roce byla také publikována studie, která porovnávala režim mFOLFIRINOX s Gem/Nab-P v 1. linii léčby lokálně pokročilého PDAC. Jednalo se o multicentrickou randomizovanou studii fáze II (JCOG1407) [6], která rovněž proběhla v Japonsku. Jejím primárním sledovaným parametrem bylo 12měsíční OS. Hlavní sekundární sledované parametry zahrnovaly přežití bez progresu (progression free survival – PFS), celkovou míru odpovědi (overall response rate – ORR), odpověď na léčbu dle hladiny nádorového markeru CA19-9 (hodnocená u pacientů s hladinou CA19-9 před zahájením léčby > 100 U/ml a definovaná jako nejméně 50% pokles) a výskyt nežádoucích příhod.

Zařazeno bylo 125 pacientů. Roční OS činilo 77,4 % ve skupině s mFOLFIRINOX a 82,5 % ve skupině s Gem/Nab-P (HR = 1,096; 95% CI 0,726–1,654), což je statisticky nevýznamný rozdíl. Medián PFS byl v obou terapeutických skupinách také srovnatelný, dosáhl 9,4 měsíce s Gem/Nab-P a 11,2 měsíce s mFOLFIRINOX (HR 1,359; 95% CI 0,939–1,968). ORR (kompletní remise (complete response – CR) + parciální remise (partial response – PR)) činil 42,1 % s Gem/Nab-P a 30,9 % s mFOLFIRINOX, podíl pacientů s kontrolou onemocnění (CR + PR + stabilizace onemocnění stable disease – SD)) pak 96,5 % s Gem/Nab-P a 87,3 % s mFOLFIRINOX a také odpovědi dle hladiny CA 19-9 bylo dosaženo častěji s Gem/Nab-P, a to u 85,0 % pacientů v porovnání s 57,1 % pacientů léčených mFOLFIRINOX. Nehematologické nežá-

doucí příhody stupně 3/4 se vyskytovaly častěji ve skupině s mFOLFIRINOX.

Srovnatelné přežití i přes méně příznivé vstupní charakteristiky pacientů léčených Gem/Nab-P v porovnání s FOLFIRINOX v 1. linii léčby mPDAC v reálné praxi

Registru PURPLE

Další data z reálné praxe z přímého porovnání Gem/Nab-P a mFOLFIRINOX v léčbě pokročilého PDAC přináší registr PURPLE (Pancreatic cancer: Understanding Routine Practice & Lifting End results), který funguje v Austrálii a na Novém Zélandu [7]. Analýza výsledků léčby těmito režimy u pacientů s nepředléčeným lokálně pokročilým/metastatickým PDAC ukázala srovnatelné OS a PFS, přestože skupina pacientů s Gem/Nab-P byla v průměru starší (medián věku 67 vs. 59 let, $p < 0,001$), měla celkově vyšší Charlsonův index komorbidit ($p = 0,002$) a horší průměrný výkonnostní stav (ECOG PS 1 vs. 2). Cílem této observační kohortové analýzy registru PURPLE [8] bylo porovnat přežití pacientů s pokročilým/metastatickým PDAC mezi terapeutickými režimy v 1. linii léčby a následnou terapií v reálné praxi a určit, zda je optimální sekvence léčby spojena s delším přežitím. Léčbu volil ošetřující lékař podle obvyklých standardů. Z 1 551 pacientů ze 14 center mělo 615 lokálně pokročilým/metastatickým PDAC léčeným v 1. linii kombinovaným režimem chemoterapie.

Analýzováno bylo 376 pacientů s režimem Gem/Nab-P a 73 s FOLFIRINOX. Kromě již uvedených rozdílů (vyšší věk, horší výkonnostní stav a vyšší počet komorbidit u pacientů léčených Gem/Nab-P) byly vstupní charakteristiky pacientů v obou skupinách srovnatelné. Primárním sledovaným parametrem bylo OS. Výsledky ukázaly medián OS 11,3 měsíce ve skupině s Gem/Nab-P a 12,3 měsíce ve skupině s režimem mFOLFIRINOX (HR 1,15; 95% CI 0,85–1,57; $p = 0,37$), medián PFS 5,7 měsíce s Gem/Nab-P a 5,1 měsíce s mFOLFIRINOX (HR 0,92; 95% CI 0,69–1,22; $p = 0,54$) a žádný rozdíl mezi režimy nebyl pozorován ani z hlediska ORR (21,8 % s Gem/Nab-P a 20,5 % s mFOLFIRINOX; $p = 0,81$). Druhou linií léčby dostávalo 37 % vs. 44 % pacientů, což je také srovnatelný výsledek ($p = 0,29$) [7].

Německý registr AMETHYST

Analýza dat z německého registru karcinomu pankreatu také ukázala, že v reálné praxi je v 1. linii léčby pokročilého PDAC Gem/Nab-P podáván častěji u nemocných s méně příznivými vstupními charakteristikami. Pacienti léčení Gem/Nab-P byli v průměru starší, měli častěji horší ECOG PS a více komorbidit. V této prospektivní kohortové studii TPK, AMETHYST [8] bylo analyzováno 1 540 pacientů. Autoři nejprve vytvořili a validovali nové prognostické skóre u pacientů s lokálně pokročilým/metastatickým PDAC, které zahrnuje devět nezávislých rizikových prognostických faktorů: ženské pohlaví, BMI ≥ 24 , ECOG PS ≥ 1 , Charlsonův index komorbidit ≥ 1 , stadium IV při primární diagnóze, přítomnost jaterních metastáz, hladinu bilirubinu $> 1,5 \times$ ULN, počet leukocytů $> ULN$ a poměr neutrofilů/leukocyty ≥ 4 . Poté porovnali OS a dobu do zhoršení kvality života u kohort s odpovídajícím propensity skóre při léčbě Gem/Nab-P a FOLFIRINOX ($n = 1 062$) v závislosti na hodnotě prognostického skóre: příznivá (0–3 rizikové faktory), střední (4–5 rizikových faktorů) a nepříznivá prognóza (6–9 rizikových faktorů). Výsledky ukázaly, že režim FOLFIRINOX má větší přínos pouze u pacientů s nepříznivým prognostickým skóre. U pacientů s příznivým a středním prognostickým skóre, stejně jako u celkové populace, byly OS i doba do zhoršení kvality života při léčbě FOLFIRINOX i Gem/Nab-P srovnatelné [8].

Metaanalýzy předchozích porovnání z reálné praxe

Porovnání účinnosti Gem/Nab-P a režimu FOLFIRINOX v 1. linii léčby mPDAC v dřívějších studiích z reálné praxe přináší dvě metaanalýzy.

V roce 2019 byly publikovány výsledky systematického průzkumu literatury a metaanalýzy 16 retrospektivních studií zahrnujících 3 813 pacientů (2 123 léčených Gem/Nab-P a 1 690 režimem FOLFIRINOX) [10]. U celkové populace byl zjištěn srovnatelný medián OS (HR 0,99; 95% CI 0,84–1,16; $p = 0,9$) i PFS (HR 0,88; 95% CI 0,71–1,1; $p = 0,26$). Podobný byl i ORR 25 % s Gem/Nab-P a 24 % s FOLFIRINOX. Z nežádoucích příhod stupně 3/4 byl u pacientů s režimem FOLFIRINOX

NOX častěji pozorován výskyt neutropenie, febrilní neutropenie a nauzey, zatímco u pacientů s Gem/Nab-P byly častější neurotoxicita a anemie [9].

Analýza retrospektivních studií z roku 2023 zahrnuje 21 prací čítajících celkem 7 030 pacientů. Sdružená data ukazují srovnatelné OS (HR 0,93, 95% CI 0,83–1,04; $p = 0,0001$), delší PFS při podávání FOLFIRINOX (HR 0,88; 95% CI 0,81–0,97; $p < 0,0001$) a srovnatelný ORR (OR 0,90; 95% CI 0,64–1,27; $p = 0,15$). Z hlediska bezpečnosti byl zjištěn častější výskyt průjmu u Gem/Nab-P a anemie u FOLFIRINOX. Výskyt neutropenie a trombocytopenie byl srovnatelný [10].

Přínos gemcitabinu + nab-paclitaxelu také u starších nemocných a pacientů s ECOG PS 2

Na srovnatelnou účinnost Gem/Nab-P a režimu FOLFIRINOX upozornil ve své přednášce na kolokviu PragueONCO 2024 také prof. Prager. Poukázal na nižší toxicitu dubletu Gem/Nab-P. Představil výsledky hodnocení klinické účinnosti Gem/Nab-P u pacientů starších 70 let, kteří tvoří většinu populace nemocných s mPDAC [11]. Tato prospektivní neintervenciální studie proběhla v několika centrech v Rakousku a jako první porovnávala účinnost a bezpečnost Gem/Nab-P u pacientů ve věku ≤ 70 let a > 70 let s mPDAC v klinické praxi. Analyzováno bylo 299 nemocných (162 ve věku ≤ 70 let a 137 ve věku > 70 let). Kromě častější únavy a snížení chuti k jídlu u starších nemocných byly vstupní charakteristiky obou skupin vyrovnané. Výsledky ukázaly ORR 36 % u mladší, resp. 48 % u starší věkové skupiny, což je statisticky srovnatelný výsledek, stejně jako dosažený medián PFS 5,6, resp. 5,5 měsíce (HR 1,03; $p = 0,81$) a OS 10,6, resp. 10,2 měsíce (HR 0,89; $p = 0,4$). Srovnatelný byl i medián délky léčby (pět cyklů u mladší skupiny a čtyři cykly u starší skupiny), relativní intenzita dávky (70, resp. 74 %) i důvody vysazení léčby. Druhá linie léčby byla nasazena u 56,2 % mladších a 47,4 % starších zařazených pacientů. Tato studie potvrzuje snášenlivost a přínos Gem/Nab-P u pacientů s mPDAC mladších i starších 70 let [11].

Studie FRAGANCE [12] dokonce samostatně hodnotila účinnost Gem/Nab-P

s různými schémata dávkování nab-paclitaxelu u pacientů s ECOG PS 2 v 1. linii léčby mPDAC. Potvrdila účinnost a bezpečnost nab-paclitaxelu v dávkách 100 a 125 mg/m² + gemcitabinu 1 000 mg/m² 1., 8. a 15. den každého 28denného cyklu i u této podskupiny nemocných v horším výkonnostním stavu [12].

Vliv volby 1. linie léčby mPDAC na terapeutické možnosti ve 2. linii

Rozhodnutí o 1. linii léčby mPDAC ovlivňuje také následující terapeutické možnosti. Ve 2. linii paliativní léčby je při progresi po terapii založené na gemcitabinu jako preferovaný režim doporučen pegylovaný lipozomální irinotekan (nal-IRI) v kombinaci s 5-fluorouracilem a leukovorinem (5-FU/LV), který prokázal statisticky významné a klinicky relevantní prodloužení OS v porovnání s 5-FU/LV ve studii NAPOLI-1 [3,13]. U těchto nemocných lze ve 2. linii léčby také použít režim s kontinuálním 5-FU (příp. v kombinaci s oxaliplatinou). U nemocných léčených v 1. linii režimem s 5-FU je ve 2. linii doporučen gemcitabin v monoterapii či v kombinaci s nab-paclitaxelem [3].

Závěr

U pokročilého/metastatického karcinomu pankreatu jsou v 1. linii léčby doporučeny režimy mFOLFIRINOX a Gem/Nab-P u nemocných s ECOG PS 0/1. U pacientů s ECOG PS 2 a KPS ≥ 70 je doporučen Gem/Nab-P, v případě KPS < 70 pak monoterapie gemcitabinem. Zatímco nepřímé porovnání režimů kombinované chemoterapie naznačovalo delší OS dosahované s mFOLFIRINOX, data z reálné praxe dokládala jejich srovnatelnou účinnost s odlišným profilem bezpečnosti. Nová studie GENERATE prezentovaná na kongresu ESMO 2023 ale překvapivě ukázala významně delší OS s Gem/Nab-P. Tato volba v 1. linii léčby také umožňuje použít ve 2. linii kombinaci nal-IRI +5-FU/LV, která prokázala prodloužení OS v porovnání se samotným 5-FU/LV. Důležité je, že všichni pacienti by měli mít vyšetření mutace *BRCA1* a 2. Pokud je tato mutace prokázána, je preferován režim s platinovým derivátem.

Literatura

1. Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011; 364(19): 1817–1825. doi: 10.1056/NEJMoa1011923.
2. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369(18): 1691–1703. doi: 10.1056/NEJMoa1304369.
3. Conroy T, Pfeiffer P, Vilgrain V et al. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(11): 987–1002.
4. Ohba A, Ozaka M, Ogawa G et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus modified FOLFIRINOX or S-IROX in metastatic or recurrent pancreatic cancer (JCOG1611, GENERATE): a multicenter, randomized, open-label, three-arm, phase 2/3 trial. *ESMO Congress 2023*, Abstract 16160. [online]. Available from: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/nab-paclitaxel-plus-gemcitabine-versus-modified-folfirinox-or-s-irox-in-metastatic-or-recurrent-pancreatic-cancer-jcog1611-generate-a-multicenter>.
5. ESMO daily reporter. Triplet therapy does not outperform doublet treatment first line in metastatic pancreatic cancer. [online]. Available from: <https://dailyreporter.esmo.org/esmo-congress-2023/gastrointestinal-cancers/triplet-therapy-does-not-outperform-doublet-treatment-first-line-in-metastatic-pancreatic-cancer>.
6. Ozaka M, Nakachi K, Kobayashi S et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRINOX versus gemcitabine plus nab-paclitaxel for locally advanced pancreatic cancer (JCOG1407). *Eur J Cancer* 2023; 181: 135–144. doi: 10.1016/j.ejca.2022.12.014.
7. Santucci J, Tacey M, Thomson B et al. Impact of first-line FOLFIRINOX versus gemcitabine/nab-paclitaxel chemotherapy on survival in advanced pancreatic cancer: Evidence from the prospective international multicentre PURPLE pancreatic cancer registry. *Eur J Cancer* 2022; 174: 102–112. doi: 10.1016/j.ejca.2022.06.042.
8. Marschner N, Hegewisch-Becker S, Reiser M et al. FOLFIRINOX or gemcitabine/nab-paclitaxel in advanced pancreatic adenocarcinoma: a novel validated prognostic score to facilitate treatment decision-making in real-world. *Int J Cancer* 2023; 152(3): 458–469. doi: 10.1002/ijc.34271.
9. Pusccheddu S, Ghidini M, Torchio M et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus nab-paclitaxel and FOLFIRINOX in the first-line setting of metastatic pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2019; 11(4): 484. doi: 10.3390/cancers11040484.
10. Merza N, Farooqui SK, Dar SH et al. FOLFIRINOX vs. gemcitabine + nab-paclitaxel as the first-line treatment for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Oncol* 2023; 14(5): 325–339. doi: 10.14740/wjon1604.
11. Prager GW, Oehler L, Gerger A et al. Comparison of nab-paclitaxel plus gemcitabine in elderly versus younger patients with metastatic pancreatic cancer: analysis of a multicentre, prospective, non-interventional study. *Eur J Cancer* 2021; 143: 101–112. doi: 10.1016/j.ejca.2020.11.003.
12. Macarulla T, Pazo-Cid R, Guillén-Ponce C et al. Phase I/II trial to evaluate the efficacy and safety of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in combination with gemcitabine in patients with pancreatic cancer and an ECOG performance status of 2. *J Clin Oncol* 2019; 37(3): 230–238. doi: 10.1200/JCO.18.00089.
13. Wang-Gillam A, Hubner RA, Siveke JT et al. NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. *Eur J Cancer* 2019; 108: 78–87. doi: 10.1016/j.ejca.2018.12.007.

Akcelerovaná radioterapie v léčbě análního spinocelulárního karcinomu – retrospektivní hodnocení vlastního souboru

Accelerated radiotherapy in the treatment of anal squamous cell carcinoma – a single institution retrospective evaluation

Pechačová Z.¹, Lohynská R.², Šantrůčková Š.¹, Šubrt A.¹, Drbohlavová T.¹, Pála M.¹

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

²Onkologická klinika 1. LF UK a FTN Praha

Souhrn

Východiska: Cílem léčby dlaždicového análního karcinomu (anal squamous cell carcinoma – ASCC) je zachování funkčního análního svěrače a udržení co nejlepší kvality života. Chirurgická excize je rezervována pouze pro velmi časná stadia a většinou je v léčbě ASCC užívána konkomitantní chemoradioterapie (CHRT). Cílem práce je retrospektivní analýza souboru pacientů s ASCC léčených CHRT s využitím akcelerované radioterapie na Ústavu radiační onkologie 1. LF UK a Fakultní nemocnice Bulovka v Praze. **Soubor pacientů a metody:** V letech 2014–2022 podstoupilo 73 pacientů s ASCC definitivní CHRT. Pacienti byli léčeni akcelerovanou radioterapií ve 25 frakcích – na tumor a postižené lymfatické uzliny à 2,3 Gy do dávky 57,5 Gy a na oblast spádových lymfatických uzlin à 1,8 Gy do dávky 45 Gy. Konkomitantně byla podávána převážně chemoterapie mitomycin + 5-fluorouracil, později mitomycin + kapecitabin. **Výsledky:** Celkem 64 (87,7 %) pacientů podstoupilo CHRT, ve zbývajících 9 (12,3 %) případech byla provedena samostatná radioterapie. Bylo dosaženo 2letého a 5letého celkového přežití 85,8 %, resp. 76,3 %, přežití bez nemoci 88,0 %, resp. 86,3 %, lokální kontroly 91,9 %, resp. 91,9 % a intervalu bez kolostomie 68,5 %, resp. 68,5 %. Mediánu těchto parametrů nebylo dosaženo. Akutní toxicita stupně G3–4 byla zjištěna u 51 (69,8 %) pacientů, pozdní toxicita G3–4 byla zaznamenána v 10 (13,7 %) případech, toxicita G5 se nevyskytla. **Závěr:** Akcelerovaná radioterapie v rámci radikální léčby ASCC vedla k příznivé kontrole onemocnění, ale byla zatížena významnou toxicitou.

Klíčová slova

anální karcinom – radioterapie – konkomitantní chemoradioterapie – nežádoucí účinky – účinnost léčby

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. Zdeňka Pechačová, Ph.D.
Ústav radiační onkologie
1. LF UK a FN Bulovka
Budínova 67/2
180 81 Praha 8 – Libeň
e-mail:
zdenka.pechacova@bulovka.cz

Obdrženo/Submitted: 17. 5. 2024

Přijato/Accepted: 13. 8. 2024

doi: 10.48095/ccko2024335

Summary

Background: The goal of treatment for anal squamous cell carcinoma (ASCC) is to preserve a functional anal sphincter and maintain the best quality of life. Surgical excision is reserved only for very early stages, and concomitant chemoradiotherapy (CHRT) is usually used in the treatment of ASCC. The aim of the study is a retrospective analysis of a group of patients with ASCC treated with CHRT using accelerated radiotherapy at the Institute of Radiation Oncology of Bulovka University Hospital in Prague (IRO BUIH). **Patients and methods:** Between 2014 and 2022, 73 patients with ASCC underwent definitive CHRT. Patients were treated with accelerated radiotherapy in 25 fractions – to the tumor and affected lymph nodes at 2.3 Gy to a dose of 57.5 Gy and to the area of the lymphatics at 1.8 Gy to a dose of 45 Gy. Concomitant chemotherapy mitomycin + 5-fluorouracil, later mitomycin + capecitabine was administered. **Results:** A total of 64 (87.7%) patients underwent CHRT, in the remaining 9 (12.3%) cases only radiotherapy was applied. The 2- and 5-year overall survival rates were 85.8% and 76.3%, disease-free survival 88.0% and 86.3%, local control 91.9% and 91.9%, and colostomy-free interval 68.5% and 68.5%, respectively. The median of these parameters was not reached. Acute toxicity grade G3–4 was reported in 51 (69.8%) patients, late toxicity G3–4 was detected in 10 (13.7%) cases. No grade 5 toxicity occurred. **Conclusion:** Accelerated radiotherapy in the treatment of ASCC resulted in favorable disease control but was burdened with significant toxicity.

Key words

anal cancer – radiotherapy – concurrent chemoradiotherapy – side effects – treatment effectiveness

Úvod

Spinocelulární karcinom anu (anal squamous cell carcinoma – ASCC) patří mezi vzácné nádory – tvoří zhruba 2 % zhoubných novotvarů zažívacího traktu. Maligní nádory postihují anální kanál nebo anální okraj (kůže do 5 cm od análního kanálu). V oblasti anu se mohou kromě spinocelulárního karcinomu vyskytnout i jiné histologické typy – zejména adenokarcinom (10 %) nebo melanom (< 5 %). V roce 2021 činila incidence ASCC v ČR 1,95/100 000 obyvatel, což představuje 205 nových případů za rok, a mortalita v roce 2021 dosáhla 1,69/100 000 obyvatel [1]. Častější je výskyt ASCC u žen, typicky ve věku 60–75 let.

Hlavním etiologickým faktorem ASCC je perzistující infekce vysoce rizikovými lidskými papilomaviry (human papilloma virus – HPV). Mezi další rizikové faktory patří kouření, infekce HIV a různé formy imunosuprese. Negativní prognostické faktory zahrnují velikost primárního nádoru, postižení lymfatických uzlin a mužské pohlaví. Imunohistochemický průkaz proteinu p16 je znakem přítomnosti vysoce rizikového lidského papilomaviru (HPV) a predikuje lepší prognózu a senzitivitu k chemoradioterapii (CHRT) [2,3].

Cílem léčby ASCC je zachování funkčního análního svěrače s udržením co nejlepší kvality života. Chirurgická excize je rezervována pouze pro definovanou podskupinu velmi časných stadií [2,3].

Standardem léčby pokročilejších tumorů je CHRT – ozáření tumoru a spá-

dových lymfatických uzlin s konkomitantním podáním chemoterapie (CHT) na bázi fluoropyrimidinů a mitomycinu, popř. v kombinaci s cisplatinou [3–6]. Radiotherapie je obvykle prováděna normofrakcionovaně, kdy denní dávka činí 1,8–2,0 Gy [4]. Výše aplikované dávky na oblast nádorového postižení a spádových lymfatických oblastí má významný vliv na kontrolu onemocnění. Je doporučena individualizace dávky dle velikosti tumoru i dle rizika postižení lymfatických uzlin. V rámci klinické studie RTOG 98-11 byla aplikována dávka na primární tumor a postižené uzliny 59,4 Gy ve 33 frakcích, na oblast lymfatických uzlin 45 Gy ve 25 frakcích, příp. 36 Gy ve 20 frakcích nebo 30,6 Gy v 17 frakcích dle rizikovitosti daných oblastí [3,7]. Režimy akcelerované radiotherapie jsou užívány méně často – umožňují zkrácení celkové doby léčby zářením, což může přinést zlepšení kontroly onemocnění, ale zároveň mohou vést k vyššímu riziku toxicity léčby [8,9].

Na základě výsledků klinických studií se stala standardem konkomitantní CHT kombinace perorálního kapecitabinu s mitomycinem [10–13]. Výhodou tohoto režimu jsou prokázány výborné léčebné výsledky (non-inferiorita ve srovnání s ostatními standardními režimy), příznivý bezpečnostní profil (bez rizika nefrotoxicity, bez ototoxicity a bez alopecie) s redukcí hematologické a kožní toxicity i pohodlnost ambulantního podání perorálního kapecitabinu [3,13]. Samostatná radiotherapie bez konkomitantní chemoterapie je metodou volby

u starších pacientů nad 70 let s malými T1 nádory, dále u pacientů po makroskopicky radikální, avšak mikroskopicky neradikální resekci T1 tumoru ASCC nebo u pacientů s kontraindikací podání konkomitantní CHT. Vzhledem k nižšímu účinku samotné RT je vždy třeba zvážovat navýšení dávky záření ve srovnání s konkomitantní CHRT [3].

V paliativní léčbě ASCC se uplatňuje především fluorouracil v kombinaci s cisplatinou a imunoterapie [5,14,15].

Ačkoli incidence ASCC narůstá, mortalita se nezvyšuje [1], k čemuž přispívá pokrok v podobě technologického rozvoje zobrazovacích metod radiodiagnostiky i nukleární medicíny a v zásadní míře užití přesnějších a šetrnějších technik v radiační onkologii za účelem přizpůsobení výše dávky riziku postižení uzlin (dose painting) a lepšího šetření zdravých tkání [16,17]. V současné době je tedy možné radikálně léčit většinu pacientů ambulantně se zachováním vysoké kvality života v průběhu léčby i v léčebném období [3,16].

Cílem této práce byla retrospektivní analýza souboru pacientů s ASCC léčených CHRT s využitím akcelerované radiotherapie na Ústavu radiační onkologie 1. LF UK a Fakultní nemocnice Bulovka v Praze (ÚRO FNB).

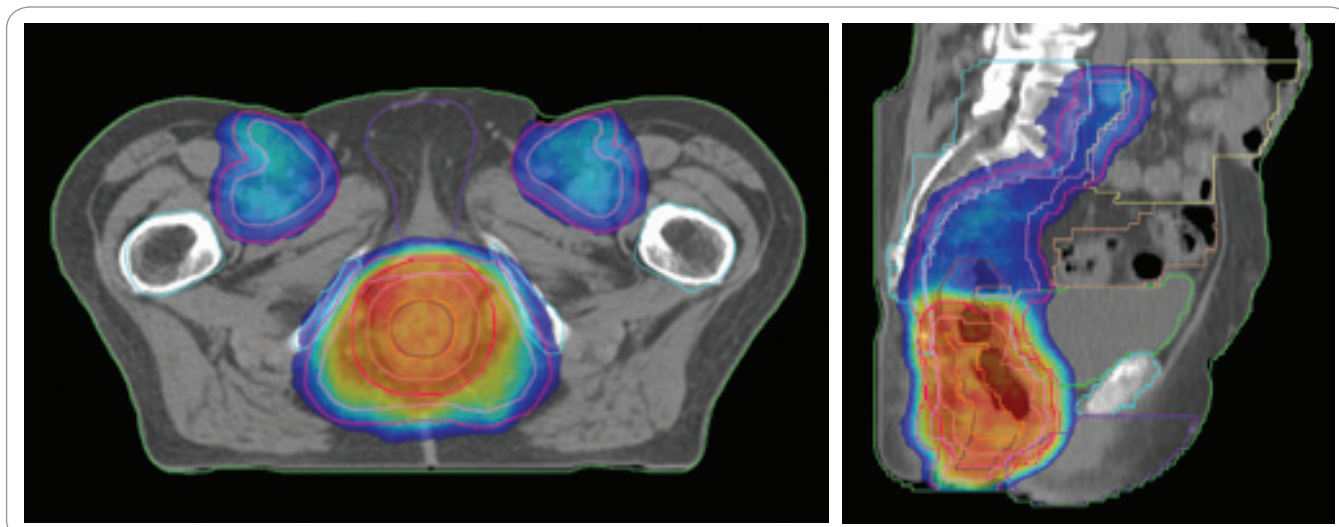
Soubor pacientů a metody

V letech 2014–2022 podstoupilo na ÚRO FNB 73 pacientů s análním spinocelulárním karcinomem CHRT s kurativním záměrem (konsekutivní soubor pacientů). Základní charakteristiky souboru shr-

Tab. 1. Charakteristika souboru pacientů (n = 73).

		Všichni pacienti	KS I + II (TNM 8)	KS III (TNM 8)	Statistická významnost dle KS p
počet pacientů		73 pacientů	31 pacientů (42 %)	42 pacientů (58 %)	
věk v době diagnózy	průměr	63,1 let (SD 10,2)	65,7 (SD 11,0)	61,2 (SD 9,2)	0,068
pohlaví	ženy	49 (67,1 %)	21 (67,7 %)	28 (66,7 %)	0,923
	muži	24 (32,9 %)	10 (32,3 %)	14 (33,3 %)	
histologie	spinoceleulární karcinom (SCC)	65 (89,0 %)	27 (87,1 %)	38 (90,4 %)	0,275
	SCC s bazaloidními rysy	5 (6,8 %)	4 (12,9 %)	1 (2,4 %)	
	SCC verukózní	1 (1,4 %)	0 (0,0 %)	1 (2,4 %)	
	adenoskvamózní karcinom	1 (1,4 %)	0 (0,0 %)	1 (2,4 %)	
	kloakogenní karcinom	1 (1,4 %)	0 (0,0 %)	1 (2,4 %)	
grading	G1 (dobře diferencovaný)	10 (13,7 %)	5 (16,1 %)	5 (11,9 %)	0,723
	G2 (středně diferencovaný)	26 (35,6 %)	12 (38,7 %)	14 (33,3 %)	
	G3 (nízce diferencovaný)	19 (26,0 %)	6 (19,4 %)	13 (31,0 %)	
	G4 (nediferencovaný)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
	neuveden	18 (24,7 %)	8 (25,8 %)	10 (23,8 %)	
HIV infekce	negativní/ nevyšetřeno	70 (95,9 %)	29 (93,5 %)	41 (97,6 %)	0,386
	pozitivní	3 (4,1 %)	2 (6,5 %)	1 (2,4 %)	
vstupní PS	ECOG 0	19 (26,0 %)	8 (25,8 %)	11 (26,2 %)	0,361
	ECOG 1	50 (68,5 %)	23 (74,2 %)	27 (64,3 %)	
	ECOG 2	3 (4,1 %)	0 (0,0 %)	3 (7,1 %)	
	ECOG 3	1 (1,4 %)	0 (0,0 %)	1 (2,4 %)	
elevace SCCA vstupně	ano	34 (46,6 %)	10 (32,3 %)	24 (57,1 %)	0,063
	ne	25 (34,2 %)	15 (48,4 %)	10 (23,8 %)	
	není k dispozici	14 (19,2 %)	6 (19,3 %)	8 (19,1 %)	
anemie vstupně	ano	19 (26,0 %)	5 (16,2 %)	28 (66,7 %)	0,098
	ne	54 (74,0 %)	26 (83,8 %)	14 (33,3 %)	
nikotinismus	ano	35 (48,0 %)	13 (41,9 %)	22 (52,4 %)	0,603
	ne	26 (35,6 %)	13 (41,9 %)	13 (31,0 %)	
	neznámé	12 (16,4 %)	5 (16,2 %)	7 (16,6 %)	
váhový úbytek vstupně	ano	24 (32,9 %)	6 (19,3 %)	18 (42,9 %)	0,035
	ne	49 (67,1 %)	25 (80,7 %)	24 (57,1 %)	
založení stomie vstupně	ano	17 (23,3 %)	1 (3,2 %)	16 (38,1 %)	< 0,001
	ne	56 (76,7 %)	30 (96,8 %)	26 (61,9 %)	
dávka na tumor	≤ 60 Gy (EQD2 pro α/β = 10)	45 (61,6 %)	21 (67,7 %)	24 (57,1 %)	0,357
	> 60 Gy (EQD2 pro α/β = 10)	28 (38,4 %)	10 (32,3 %)	18 (42,9 %)	
konkomitantní chemoterapie	mitomycin + 5-fluorouracil	46 (63,0 %)	17 (54,8 %)	29 (69,0 %)	0,473
	mitomycin + kapecitabin	8 (11,0 %)	3 (9,8 %)	5 (11,9 %)	
	cisplatina + 5-fluorouracil	7 (9,6 %)	4 (12,9 %)	3 (7,1 %)	
	monoterapie	3 (4,1 %)	1 (3,2 %)	2 (4,9 %)	
	žádná	9 (12,3 %)	6 (19,3 %)	3 (7,1 %)	

α/β – parametr radiosenzitivity tkáně, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, EQD2 – ekvivalent pro normofrakcionaci, G – grading: histopatologický stupeň diferenciacie nádorových buněk, KS – klinické stadium, p – hladina statistické významnosti, PS – performance status, SCCA – nádorový marker dlaždicobuněčného karcinomu, SD – směrodatná odchylka, TNM 8 – klasifikace zhoubných novotvarů, 8. vydání



Obr. 1. Ozařovací plán pacientky s análním spinocelulárním karcinomem T3N0M0, ozařovací technika VMAT-SIB, přístroj Versa HD (Elekta). Předepsaná dávka: tumor s lemem 57,5 Gy (25× 2,3 Gy), spádová lymfatika 45 Gy (25× 1,8 Gy). Axiální a sagitální řez. Cílové objemy: oranžová – nádorový objem (GTV), lososová – klinický cílový objem (CTV) 57,5 Gy, červená – plánovací cílový objem (PTV) 57,5 Gy, světle růžová – CTV 45 Gy, magenta – PTV 45 Gy. Rizikové orgány: světle žlutá – bowel bag, hnědá – rektum, béžová – sigmoideum, zelená – močový měchýř, fialová – vulva, tyrkysová – kosti.

nuje tab. 1. Medián věku pacientů v době diagnózy dosahoval 66 let – rozmezí 40–71 let. Většina pacientů byla vstupně ve velmi dobrém klinickém stavu – performance status (PS) dle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) stupně 0–1 byl stanoven ve více než 90 % případů. Ve sledovaném období došlo ke změně klasifikace zhoubných novotvarů TNM, proto bylo pro účely tohoto přehledu provedeno u všech pacientů překlasifikování dle 8. vydání této klasifikace (TNM 8) (tab. 1).

Pacienti byli v uvedeném období léčeni obvykle akcelerovanou radioterapií technikou radioterapie s modulovanou intenzitou, simultánní integrovaný boost (simultaneous integrated boost-intensity modulated radiation therapy SIB-IMRT) nebo radioterapie s objemově modulovanou intenzitou (simultaneous integrated boost-volumetric modulated arc therapy – SIB-VMAT) ve 25 frakcích – na tumor a postižené lymfatické uzliny à 2,3 Gy do dávky 57,5 Gy (ekvivalent pro normofrakcionaci EQD2 pro $\alpha/\beta = 10$ odpovídá 58,9 Gy a pro $\alpha/\beta = 3$ dosahuje 60,9 Gy, poměr α/β charakterizuje radiosenzitivitu tkáně) a na oblast spádových lymfatických uzlin à 1,8 Gy do dávky 45 Gy (obr. 1). U 5 (6,8 %) pacientů byl uplatněn normofrakcionovaný režim s jednotlivou

dávku 1,8–2,0 Gy a boostem na tumor sekvenčně. Projednání léčebného záměru v rámci mezioborového týmu (multidisciplinární tým – MDT) bylo v dokumentaci doloženo u 69 (94,5 %) pacientů, zatímco ve 4 (5,5 %) případech není k dispozici záznam o průběhu MDT.

Konkomitantně byla podávána chemoterapie (CHT) mitomycin + 5-fluorouracil, příp. cisplatina + 5-fluorouracil, později převládá režim mitomycin + kapecitabin na podkladě aktuálních doporučení. Zastoupení režimů je uvedeno v tab. 1. U pacientů bez konkomitantní CHT a u pacientů s pomalou odpovědí na léčbu byl přidán boost na tumor a postižené lymfatické uzliny 10 Gy (5× 2 Gy) do celkové dávky 67,5 Gy (EQD2 pro $\alpha/\beta = 10$ byl 68,9 Gy a pro $\alpha/\beta = 3$ 70,9 Gy). Schéma bylo stanoveno historicky na podkladě nepublikovaných literárních pramenů a již bylo opuštěno pro příliš vysokou jednotlivou dávku a s tím spojenou vyšší toxicitu i pro malou oporu tohoto postupu v datech.

Nežádoucí účinky léčby byly v souboru vyhodnocovány dle kritérií Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) [18]. Akutní toxicita byla uvedena ve stupních dle RTOG prospektivně u 52 (71,2 %) pacientů v zápisech z kontrol během radio-

terapie min. 1× týdně a ve 21 (28,8 %) případech souhrnně až ve zprávě o ukončení radioterapie. Pozdní toxicita byla vyhodnocena u 64 (87,7 %) pacientů, o symptomech byly prováděny podrobné zápisy v dokumentaci a stupeň toxicity dle RTOG kritérií byl stanoven retrospektivně v rámci tohoto projektu. U zbývajících 9 (12,3 %) pacientů nejsou k dispozici údaje o pozdní toxicitě pro krátkou dobu sledování nebo poléčebnou péči v jiném zdravotnickém zařízení.

Před zahájením léčby podepsali všichni pacienti informovaný souhlas s léčbou. V rámci této retrospektivní analýzy dat nebyl proveden žádný intervenční postup navíc oproti standardnímu léčebnému protokolu, proto nebyl vyžadován specifický souhlas pacientů s touto analýzou ani nebylo třeba projednání etickou komisí.

Statistická analýza

Předmětem analýzy bylo zmapování vlivu vstupních faktorů na výsledky a toxicitu léčby. Cílem hodnocení bylo celkové přežití (overall survival – OS), přežití bez nemoci (disease free survival – DFS), lokální kontrola (local control – LC) a interval bez kolostomie (colostomy free interval – CFI). OS bylo definováno

jako doba od stanovení diagnózy do poslední kontroly nebo úmrtí z jakékoli příčiny. DFS představovalo čas od stanovení diagnózy do posledního vyšetření u pacientů v remisi, do zjištění lokální recidivy či vzdáleného relapsu nebo do úmrtí pacienta. LC byla definována jako doba od zahájení CHRT do posledního vyšetření pacienta v remisi nebo do zjištění lokální recidivy onemocnění. CFI představoval dobu od zahájení CHRT do data založení kolostomie nebo do posledního vyšetření u pacientů bez kolostomie, přičemž u pacientů indikovaných k tomuto výkonu před zahájením léčby byl tento interval stanoven v hodnotě 0 let.

Data byla analyzována statistickým softwarem SPSS verze 28, hodnoty $p < 0,05$ byly považovány za statisticky signifikantní. Univariační analýzy byly provedeny pomocí Kaplan-Meierovy metody a hodnocení rozdílů mezi skupinami bylo provedeno pomocí log-rank testu. Pro vyhodnocení vlivu faktorů na riziko úmrtí nebo recidivy byly provedeny univariační Coxovy regresní analýzy proporcionálních rizik. Multivariační analýza sledovaných cílů a prognostických faktorů byla provedena pomocí Coxova regresního modelu proporcionálních rizik a s použitím metody forward stepwise k definování nezávislého příspěvku každého prognostického faktoru. Pouze faktory s hodnotou $p < 0,2$ v univariační analýze byly užity v multivariační analýze. Pro posouzení závislosti mezi proměnnými byl použit Fisherův test, resp. Spearmanův korelační koeficient. K vyhodnocení rozdílů v rizikových faktorech byl pro kategorické a kontinuální proměnné využito chí-kvadrát test, resp. Studentův T-test.

Tab. 2. Základní výsledky léčby.

Akutní toxicita	G0–1	4 (5,5 %)
	G2	18 (24,7 %)
	G3–4	51 (69,8 %)
Pozdní toxicita	G0–1	45 (61,6 %)
	G2	10 (13,7 %)
	G3–4	10 (13,7 %)
	nehodnoceno	8 (11,0 %)
Relaps/progrese	ne	62 (84,9 %)
	lokoregionální	5 (6,9 %)
	vzdálený	4 (5,5 %)
	nezjištěno	2 (2,7 %)
Úmrtí	ne	55 (75,3 %)
	ano	18 (24,7 %)
Příčina úmrtí (% zemřelých)	základní onemocnění	4 (22,2 %)
	komorbidita / nádorová duplicita	4 (22,2 %)
	nezjištěno	10 (55,6 %)

G – stupeň toxicity léčby dle kritérií Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)

Výsledky

Celkem 64 (87,7 %) pacientů podstoupilo radioterapii s konkomitantní CHT (tab. 1). U zbývajících 9 (12,3 %) pacientů byla aplikována samostatná radioterapie (CHT nebyla podána pro komorbiditu nebo celkově zhoršený stav). Léčbu dle plánu dokončilo 71 (97,3 %) pacientů. Dlouhodobé LC bylo dosaženo u > 90 % pacientů. Základní parametry výsledků léčby shrnuje tab. 2 a hodnoty parametrů DFS, OS, LC a CFI jsou uvedeny v tab. 3. Mediánu těchto intervalů nebylo dosaženo.

Léčba byla zatížena poměrně vysokou akutní toxicitou – stupeň G3–4 byl zjiš-

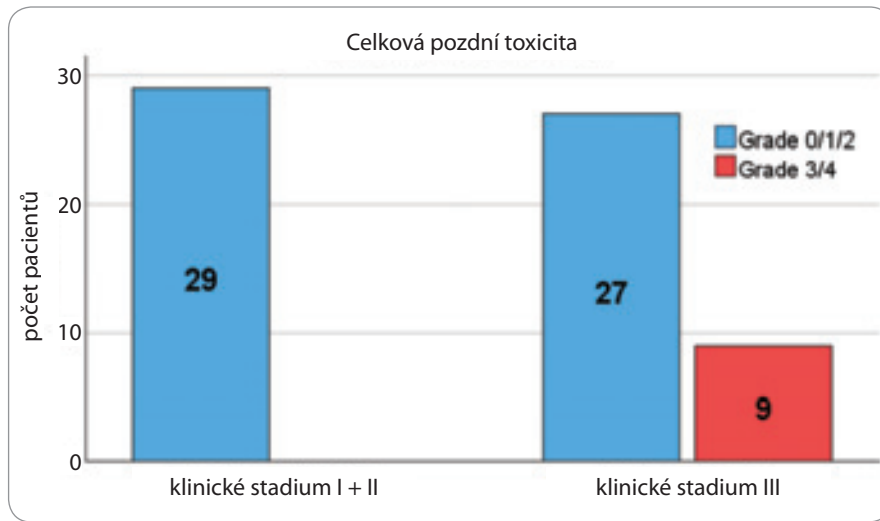
těn u 51 (69,8 %) pacientů, nebyla pozorována toxicita G5. Jednalo se o hematologickou toxicitu G3–4 u 21 (28,8 %) pacientů, gastrointestinální projevy G3–4 u 6 (8,2 %) pacientů, genitourinární nežádoucí účinky G3–4 u 1 (1,4 %) pacienta a o projevy kožní toxicity G3–4 u 34 (46,6 %) pacientů.

Projevy závažné pozdní toxicity G3–4 byly zaznamenány u 10 (13,7 %) pacientů – u 7 (9,6 %) pacientů došlo k rozvoji nehojícího se defektu v oblasti anu, u 1 (1,4 %) pacienta byla potvrzena nekróza tenkého střeva, 1 (1,4 %) pacient trpěl těžkým krvácením z konečníku a inkontinencí a v 1 (1,4 %) případě

Tab. 3. Parametry přežití.

	1leté	2leté	3leté	4leté	5leté	6leté	7leté	8leté	9leté
DFS	94,2 %	88,0 %	86,3 %	86,3 %	86,3 %	86,3 %	86,3 %	86,3 %	86,3 %
OS	91,7 %	85,8 %	79,0 %	79,0 %	76,3 %	70,6 %	70,6 %	70,6 %	70,6 %
LC	98,5 %	91,9 %	91,9 %	91,9 %	91,9 %	91,9 %	91,9 %	91,9 %	91,9 %
CFI	73,3 %	68,5 %	68,5 %	68,5 %	68,5 %	68,5 %	68,5 %	68,5 %	68,5 %

CFI – interval bez kolostomie, DFS – přežití bez nemoci, LC – lokální kontrola, OS – celkové přežití



Graf 1. Celková pozdní toxicita podle klinických stadií TNM 8. Grade – stupeň toxicity dle Radiation Therapy Oncology Group (RTOG).

byla pozorována genitourinární toxicita s nutností dlouhodobého ponechání močového katetru. Pozdní toxicita G5 se neobjevila. Závažnější stupeň celkové pozdní toxicity G3–4 byl statisticky signifikantně spojen s klinickým stadiem III oproti klinickým stadiím I–II ($p = 0,003$) (graf 1) a s váhovým úbytkem před léčbou ($p = 0,004$).

U pacientů s ASCC klinického stadia III dle TNM 8 bylo zjištěno vyšší zastoupení založení stomie před léčbou ($p < 0,0001$), vyšší četnost váhového úbytku v době diagnózy ($p = 0,03$), častější záchyt sníženého hemoglobinu před léčbou ($p = 0,08$) a statisticky nonsignifikantní trend k vyššímu podílu anamnézy nikotinizmu ($p = 0,6$) ve srov-

Tab. 4. Univariační a multivariační Coxova regresní analýza rizikových faktorů. Pouze faktory s hodnotou $p < 0,2$ v univariační analýze byly užity v multivariační analýze.

Proměnná	OS univariační analýza HR (95% CI); p	OS multivariační analýza HR (95% CI); p	LC univariační analýza HR (95% CI); p	LC multivariační analýza HR (95% CI); p	DFS univariační analýza HR (95% CI); p	DFS multivariační analýza HR (95% CI); p	CFI univariační analýza HR (95% CI); p	CFI multivariační analýza HR (95% CI); p
věk v době dg. (roky)	1,09 (1,02–1,15); p = 0,008	NS	1,01 (0,92–1,09); p = 0,912	ND	0,99 (0,93–1,06); p = 0,793	ND	0,99 (0,95–1,03); p = 0,553	ND
pohlaví (ženy vs. muži)	2,33 (0,89–6,04); p = 0,083	NS	1,27 (0,42–3,79); p = 0,672	ND	1,15 (0,29–4,59); p = 0,845	ND	1,24 (0,52–2,97); p = 0,622	ND
klinické stadium I + II vs. III	1,02 (0,98–1,07); p = 0,392	ND	1,21 (0,20–7,26); p = 0,833	ND	3,01 (0,62–14,5); p = 0,169	NS	5,54 (1,63–18,8); p = 0,006	NS
T1/T2 vs. T3/T4	1,33 (0,51–3,45); p = 0,562	ND	4,87 (0,54–43,6); p = 0,157	NS	4,20 (0,87–20,2); p = 0,074	NS	8,41 (2,47–28,7); p < 0,001	9,17 (1,09–76,9); p = 0,041
histologie (SCC vs. ostatní)	3,76 (1,32–10,7); p = 0,013	NS	23,1 (0,00–19547803); p = 0,652	ND	3,24 (0,67–15,6); p = 0,144	NS	2,30 (0,31–17,1); p = 0,417	ND
grading G1/G2 vs. G3/G4	0,97 (0,91–1,02); p = 0,231	ND	0,84 (0,54–1,30); p = 0,434	ND	0,44 (0,05–3,95); p = 0,463	ND	0,28 (0,06–1,28); p = 0,101	NS
HIV infekce (negativní/nevyšetřeno vs. pozitivní)	0,05 (0,00–7 195); p = 0,615	ND	4,60 (0,00–170 284); p = 0,776	ND	4,62 (0,00–8370); p = 0,689	ND	1,10 (0,15–8,20); p = 0,924	ND

α/β – parametr radiosenzitivity tkáně, CFI – interval bez kolostomie, DFS – přežití bez nemoci, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, CHT – chemoterapie, EQD2 – ekvivalent pro normofrakcionaci, G – stupeň (grade), LC – lokální kontrola, NS – není signifikantní, ND – nebylo provedeno, OS – celkové přežití, PS – performance status, SCC – dlaždicobuněčný karcinom, T – klasifikace tumoru

Tab. 4 – pokračování. Univariační a multivariační Coxova regresní analýza rizikových faktorů. Pouze faktory s hodnotou $p < 0,2$ v univariační analýze byly užity v multivariační analýze.

Proměnná	OS univariační analýza HR (95% CI); p	OS multivariační analýza HR (95% CI); p	LC univariační analýza HR (95% CI); p	LC multivariační analýza HR (95% CI); p	DFS univariační analýza HR (95% CI); p	DFS multivariační analýza HR (95% CI); p	CFI univariační analýza HR (95% CI); p	CFI multivariační analýza HR (95% CI); p
vstupní ECOG PS (0,1 vs. 2,3)	11,6 (3,64–37,1); p < 0,001	35,4 (3–418); p = 0,005	0,05 (0,00–64290339); p = 0,776	ND	0,05 (0,00–4581010); p = 0,745	ND	2,65 (0,60–11,8); p = 0,199	NS
elevace SCCA vstupně (ne vs. ano)	0,60 (0,21–1,72); p = 0,344	ND	3,06 (0,34–27,4); p = 0,317	ND	2,16 (0,44–10,7); p = 0,345	ND	2,50 (0,82–7,67); p = 0,109	NS
anemie vstupně (ne vs. ano)	3,71 (1,43–9,7); p = 0,007	NS	1,08 (0,12–9,67); p = 0,946	ND	3,17 (0,85–11,9); p = 0,087	NS	3,10 (1,32–7,29); p = 0,010	NS
nikotinizmus (ne vs. ano)	2,20 (0,76–6,34); p = 0,146	NS	3,16 (0,33–30,4); p = 0,320	ND	1,44 (0,34–6,06); p = 0,615	ND	1,83 (0,691–4,825); p = 0,225	ND
váhový úbytek vstupně (ne vs. ano)	1,48 (0,92–2,38); p = 0,110	NS	3,37 (0,56–20,2); p = 0,184	NS	2,06 (1,03–4,13); p = 0,041	2,36 (1,04–5,35); p = 0,041	2,87 (1,23–6,69); p = 0,014	NS
založení stomie vstupně (ne vs. ano)	1,35 (0,80–2,28); p = 0,269	ND	0,96 (0,32–2,86); p = 0,935	ND	1,34 (0,67–2,68); p = 0,406	ND	ND	ND
dávka na tumor ≤ 60 Gy vs. > 60 Gy (EQD2 pro $\alpha/\beta = 10$)	0,35 (0,11–1,06); p = 0,064	NS	0,85 (0,14–5,06); p = 0,853	ND	0,64 (0,16–2,55); p = 0,523	ND	2,00 (0,86–4,62); p = 0,107	NS
konkomitantní CHT (ne vs. ano)	0,27 (0,16–0,47); p < 0,001	0,14 (0,03–0,71); p = 0,018	0,49 (0,16–1,49); p = 0,209	NS	0,70 (0,09–5,74); p = 0,740	ND	0,84 (0,2–3,59); p = 0,809	ND
akutní toxicita celková G0,1,2 vs. G3,4	0,97 (0,93–1,01); p = 0,173	NS	1,02 (0,92–1,13); p = 0,703	ND	1,40 (0,29–6,73); p = 0,677	ND	1,01 (0,96–1,05); p = 0,789	ND
pozdní toxicita celková G0,1,2 vs. G3,4	1,06 (0,99–1,13); p = 0,057	NS	4,30 (0,39–46,4); p = 0,234	ND	3,10 (0,60–16,0); p = 0,177	NS	1,09 (1,04–1,14); p < 0,001	5,10 (1,17–22,2); p = 0,030

α/β – parametr radiosenzitivity tkáně, CFI – interval bez kolostomie, DFS – přežití bez nemoci, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, CHT – chemoterapie, EQD2 – ekvivalent pro normofrakcionaci, G – stupeň (grade), LC – lokální kontrola, NS – není signifikantní, ND – nebylo provedeno, OS – celkové přežití, PS – performance status, SCCA – nádorový marker, SCC – dlaždicobuňčiny karcinom, T – klasifikace tumoru

nání s klinickými stadii I–II (tab. 1). Váhový úbytek před léčbou byl statisticky signifikantně spojen se vstupně zjištěnou sníženou hladinou hemoglobinu ($p = 0,03$).

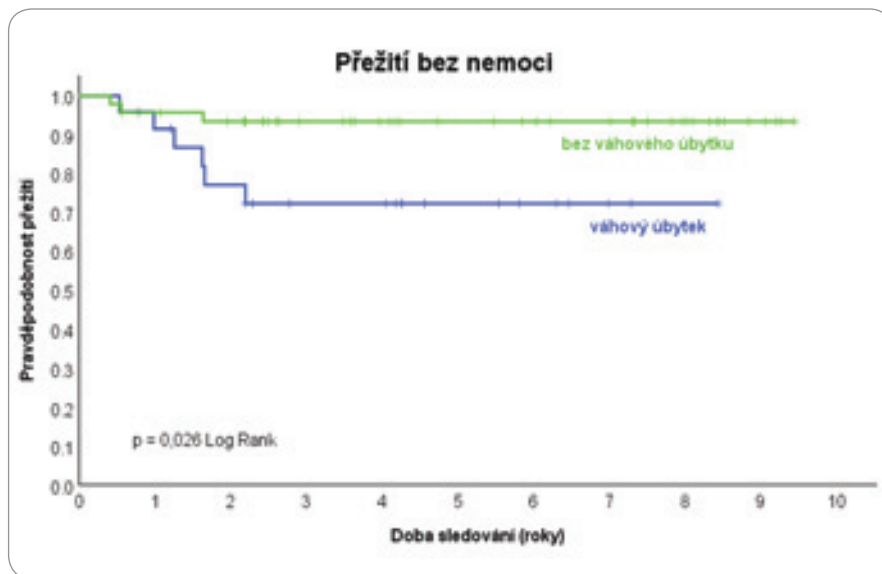
Lymfopenie G4 byla statisticky signifikantně zastoupena v podskupině pacientů s dávkou na tumor EQD2 pro $\alpha/\beta = 10$ vyšší než 65 Gy ($p = 0,01$), při-

čemž vyšší stupeň lymfopenie nebyl v našem souboru spojen s horšími výsledky léčby.

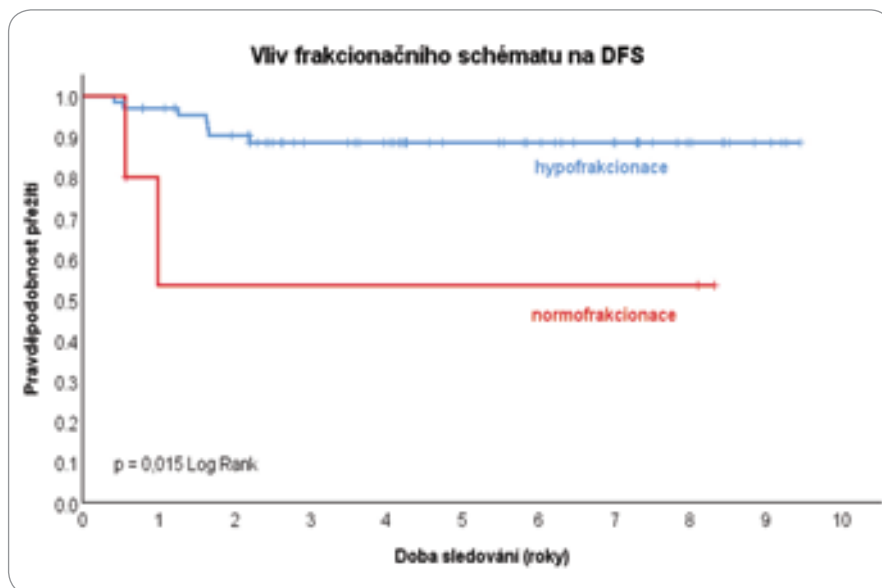
Byly analyzovány vlivy faktorů na výsledky léčby (tab. 4): vstupní performance status (PS), hladina hemoglobinu před léčbou, váhový úbytek v době diagnózy ASCC, klinické stadium dle TNM 8, anamnéza nikotinizmu, věk pacienta,

pohlaví, histopatologický grading, hladina nádorového markeru SCCA, založení stomie před léčbou, délka ozařovací série, dávka na oblast tumoru, podání konkomitantní chemoterapie, stupeň akutní a pozdní toxicity.

Byl potvrzen vliv vstupního váhového úbytku na DFS ($p = 0,026$) (graf 2, tab. 4), ostatní uvedené faktory nepro-



Graf 2. Vliv váhového úbytku na přežití bez nemoci.



Graf 3. Vliv frakcionačního schématu radioterapie na přežití bez. Vysvětlení v textu.

kázaly statisticky signifikantní vliv na DFS. Bylo zaznamenáno delší DFS u pacientů s akcelerovanou radioterapií ve srovnání s normofrakcionací ($p = 0,015$) (graf 3), ale vlastnosti těchto podskupin byly odlišné – normofrakcionace byla indikována u pacientů ve vyšším věku (průměrný věk 70 let oproti 62,6 roku), s vyšším váhovým úbytkem, vstupně s vyšším klinickým stadiem a vyšším zastoupením anemie.

Nebyl potvrzen statisticky signifikantní vliv žádného z uvedených faktorů na dosažení LC (tab. 4).

Vliv na OS byl potvrzen pro vstupní PS ($p < 0,0001$) (graf 4), vstupní hladinu hemoglobinu ($p = 0,004$) a podání konkomitantní CHT ($p < 0,0001$) (graf 5), ostatní faktory neměly na OS signifikantní vliv (tab. 4).

Lepší výsledky u pacientů, kteří podstoupili CHRT, ve srovnání s pacienty indikovanými k samostatné radioterapii jsou zřejmě ovlivněny odlišnými vlastnostmi podskupin – průměrný věk pacientů 61,7 roku u CHRT oproti 73,4 roku u samostatné RT, kde byl dále zaznamenán vstupně vyšší PS, nižší hladina he-

moglobinu a nižší průměrná aplikovaná dávka záření.

CFI byl statisticky signifikantně ovlivněn lokální pokročilostí tumoru – T1/2 oproti T3/4 dle TNM 8 ($p < 0,001$) (graf 6), vstupním váhovým úbytkem a vstupní hladinou hemoglobinu ($p < 0,01$) (tab. 4).

Diskuze

Konkomitantní CHRT je standardem léčby u všech stadií ASCC [3,5,6,14]. Některé literární prameny potvrdily dobrou účinnost samostatné radioterapie u ASCC malého rozsahu po neradikálním chirurgickém odstranění [19], ale data jiných autorů potvrdila přínos CHRT ve srovnání se samostatnou RT i u časných stadií ASCC [3,20,21]. U větších ASCC má samostatná RT horší výsledky a je prováděna pouze při kontraindikaci konkomitantní chemoterapie [3].

Radioterapie je obvykle prováděna normofrakcionovaně, ale k navýšení dávky na tumor a lymfatické uzliny může být použita technika simultánního integrovaného boostu (SIB) [22,23].

Autoři srovnávali SIB a sekvenční boost retrospektivně u 190 pacientů léčených na třech pracovištích [22]. V podskupině SIB byla dávka na tumor a postižené uzliny 50,4–54,0 Gy ve 28–30 frakcích à 1,8 Gy, dávka na elektivní uzlinové oblasti 42–45 Gy ve 28–30 frakcích à 1,5 Gy, ve skupině se sekvenčním boostem byla jednotlivá dávka 1,8 Gy aplikována ve 33 frakcích do celkové dávky 59,4 Gy. Rozdíly ve výsledcích léčby a projevech toxicity nebyly statisticky odlišné mezi oběma skupinami pacientů [22].

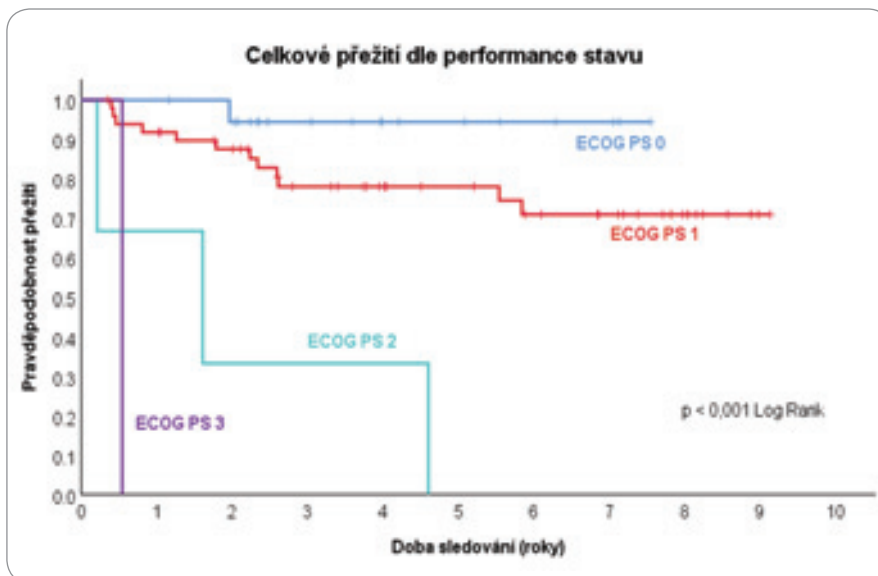
Jiná skupina autorů porovnávala sekvenční boost oproti technice SIB ve skupině 66 pacientů jedné instituce [23]. Pacienti léčení sekvenčním boostem obdrželi 33 frakcí à 1,8 Gy do celkové dávky 59,4 Gy, pacienti léčení SIB podstoupili radioterapii ve 25 frakcích – na elektivní uzlinové oblasti à 1,8 Gy do 45 Gy, na tumor a postižené uzliny à 2,2 Gy do 55 Gy. Podskupina pacientů léčená technikou SIB vykázala mírně vyšší gastrointestinální toxicitu, v podskupině se sekvenčním boostem byla zaznamenána vyšší kožní a hematologická toxicita, ale zastoupení vážnějšího stupně toxicity G3–4 bylo v obou podskupinách podobné [23]. Léčebné výsledky byly

v obou podskupinách srovnatelné – dosažení LC 1 rok po léčbě činilo necelých 80 %.

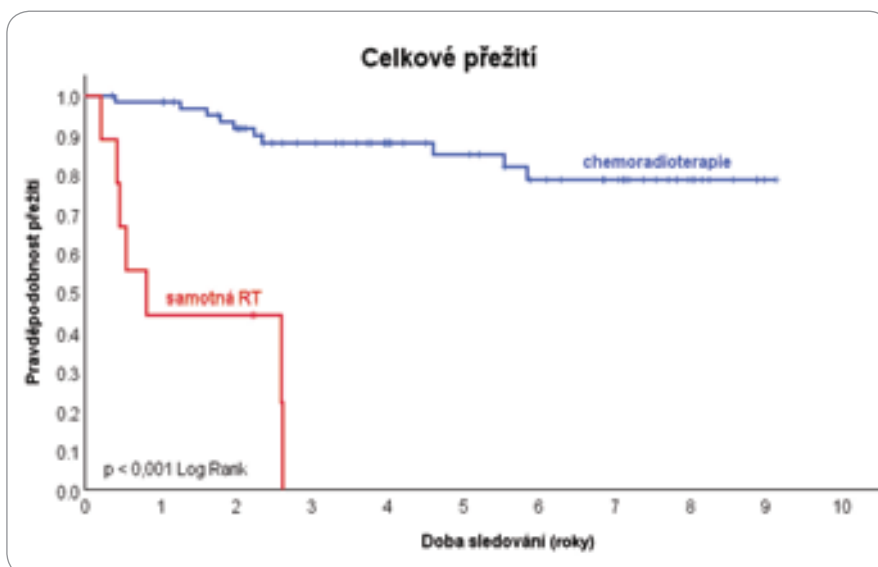
Zastoupení akutní i pozdní toxicity je v našem souboru pacientů vyšší než v popsaném souboru pacientů s podobným frakcionačním schématem (jednotlivá dávka 2,2 Gy na oblast tumoru a postižených uzlin), což může být dáno vyšším zastoupením objemných tumorů a častou indikací boostu na tumor i u pacientů s podávanou konkomitantní chemoterapií. Klinické stadium III bylo zastoupeno v 58 %, což je podstatně více než u dat z jiných pracovišť, kde jsou pokročilá stadia III v rozmezí 30–50 % [16,22,23,24].

V našem souboru pacientů bylo dosaženo vysoké dlouhodobé LC onemocnění – více než 90 % pacientů zůstalo bez lokoregionální recidivy. Vyšší dávka aplikovaná na tumor neměla v našem souboru vliv na stupeň LC, ale vliv této dávky na OS byl na hraně statistické významnosti ($p = 0,06$) (tab. 4). To by mohlo být způsobeno tendencí k navýšení dávky u perspektivních pacientů v dobrém stavu a s pokročilejším nádorem – vyšší dávka na tumor byla aplikována u pacientů s nižším věkem v době diagnózy a s vyšším podílem pokročilejších klinických stadií, přičemž ostatní parametry se výrazněji nelišily.

Skupina autorů sledovala vliv dávkové eskalace u ASCC na CFI [25]. V souboru 87 pacientů s ASCC léčených CHRT bylo dosaženo 3letého CFI, OS, LC a přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) 79,5 %, 71,4 %, 83,9 %, resp. 78,3 % [25]. Provedená analýza potvrdila, že dávková eskalace nad 63 Gy na oblast tumoru může prodloužit CFI a PFS, ale může vést k vyšší pozdní toxicitě v oblasti kůže. V našem souboru pacientů bylo dosaženo 3letého CFI, OS, LC a DFS 68,5 %, 79,0 %, 91,9 %, resp. 86,3 %, což koresponduje s uvedeným literárním pramenem ve smyslu dosažení LC u vysokého podílu pacientů za současné podstatné pozdní toxicity. Méně příznivý CFI v našem souboru může souviset s častou indikací založení kolostomie před zahájením CHRT i s vyšším zastoupením lokálně pokročilého onemocnění.



Graf 4. Vliv vstupního stavu pacienta na celkové přežití. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, PS – performance status



Graf 5. Celkové přežití při srovnání pacientů, kteří podstoupili chemoradioterapii, a pacientů se samostatnou radioterapií (RT) bez chemoterapie. Vysvětlení v textu.

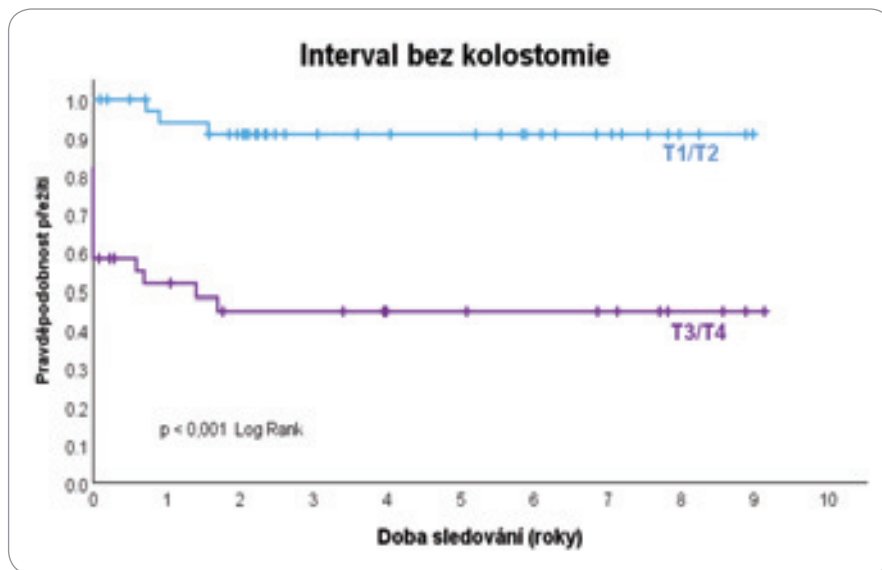
Pro využití akcelerovalých režimů radioterapie v léčbě ASCC je k dispozici velmi málo literárních podkladů. Naše analýza souboru pacientů s ASCC léčených CHRT sice přináší relativně unikátní data, ale limitací je zejména poměrně malá velikost souboru, retrospektivní získání zpracovávaných dat i neúplnost některých vstupních informací.

Bylo by třeba provést prospektivní klinické výzkumy v širším rozsahu vč. dostatečně dlouhého sledování po léčbě k získání validních informací o výsled-

cích, pozdní toxicitě léčby a ovlivnění kvality života pacientů. Tyto informace by umožnily lépe individualizovat způsob provedení CHRT k zajištění maximálního léčebného přínosu.

Závěr

Akcelerovalá radioterapie v rámci radikální CHRT análního spinoceleulárního karcinomu vedla v našem souboru pacientů k velmi příznivé kontrole onemocnění, ale byla zatížena významnou toxicitou. K získání validních dat stran



Graf 6. Interval bez kolostomie podle lokální pokročilosti tumoru T1, T2, T3 a T4 dle klasifikace zhoubných novotvarů, 8. vydání.

přínosů a rizik akcelerované radioterapie u análního spinocelulárního karcinomu by bylo třeba provést rozsáhlejší klinické studie srovnávající tyto režimy s normofrakcionovanou radioterapií.

Grantová podpora

Podpořeno MZ ČR – RVO (Fakultní Thomayerova nemocnice – FTN, 00064190) a interním grantem Fakultní nemocnice Bulovka – č. grantu 21.23-IGS04-24 a MZ ČR – RVO (FNBul, 00064211).

Literatura

1. Systém pro vizualizaci onkologických dat. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
2. Šlampa P. Radiační onkologie. Praha: Maxdorf 2021.
3. Lohynská R. Anální spinocelulární karcinom. Praha: Maxdorf 2022.
4. Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky 2/2016. Národní radiologické standardy – radiační onkologie. [online]. Dostupné z: <https://mzd.gov.cz/wp-content/uploads/wepub/11347/36103/v%C4%9Bstn%C3%ADk%20MZ%20%C4%8CR%202-2016.pdf>.
5. Linkos. Modrá kniha České onkologické společnosti, 30. aktualizace. [online]. Dostupné z: [onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/.](https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinarni-tym/personalizovana-

</div>
<div data-bbox=)

6. Winkler R. Multimodality treatment of anal cancer. Experiences in 142 patients. *Klin Onkol* 1999; 12 (Suppl 1999): 8.
7. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL et al. Prognostic factors derived from a prospective database dictate clinical biology of anal cancer: the intergroup trial (RTOG 98-11). *Cancer* 2010; 116(17): 4007–4013. doi: 10.1002/cncr.25188.
8. Joiner MC, van der Kogel A. Basic clinical radiobiology, 5th edition. CRC Press/Taylor&Francis Group 2019.
9. Lohynská R, Jirkovská M, Krátká Z. Časový faktor v radikální radioterapii nádorů hlavy a krku. *Postgrad Med* 2020; 2: 115–120.
10. Glynne-Jones R, Meadows H, Wan S et al. EXTRA – a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(1): 119–126. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.12.012.
11. Peixoto RD, Wan DD, Schellenberg D et al. A comparison between 5-fluorouracil/mitomycin and capecitabine/mitomycin in combination with radiation for anal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2016; 7(4): 665–672. doi: 10.21037/jgo.2016.06.04.
12. Goodman KA, Julie D, Cercek A et al. Capecitabine with mitomycin reduces acute hematologic toxicity and treatment delays in patients undergoing definitive chemoradiation using intensity modulated radiation

therapy for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 98(5): 1087–1095. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.03.022.

13. Lohynská R, Pechačová Z. Capecitabine in the treatment of anal squamous cell carcinoma. *Klin Onkol* 2022; 35(1): 38–43. doi: 10.48095/ccko202238.
14. National Comprehensive Cancer Network. Anal carcinoma, version 1.2024. [online]. Dostupné z: <https://www.nccn.org>.
15. Lohynská R, Pechačová Z. New approaches in palliative systemic therapy of anal squamous cell carcinoma. *Klin Onkol* 2022; 35(3): 190–194. doi: 10.48095/ccko2022190.
16. Lohynská R, Nýdlová A, Drbohlavová T et al. Haematotoxicity in IMRT/VMAT curatively treated anal cancer. *Klin Onkol* 2020; 33(4): 288–294. doi: 10.14735/amko2020288.
17. Lohynská R, Mazana E, Novakova-Jiresova A et al. Improved survival in patients with FDG-PET/CT-based radiotherapy treatment planning for squamous cell anal cancer. *Neoplasma* 2020; 67(5): 1157–1163. doi: 10.4149/neo_2020_191229N1350.
18. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(5): 1341–1346. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
19. Martenson JA Jr, Gunderson LL. External radiation therapy without chemotherapy in the management of anal cancer. *Cancer* 1993; 71(5): 1736–1740. doi: 10.1002/1097-0142(19930301)71:5<1736::aid-cncr2820710506>3.0.co;2-f.
20. Ortholan C, Ramaoli A, Peiffert D et al. Anal canal carcinoma: early-stage tumors < or = 10 mm (T1 or Tis): therapeutic options and original pattern of local failure after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(2): 479–485. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.09.060.
21. Youssef I, Osborn V, Lee A et al. Survival benefits and predictors of use of chemoradiation compared with radiation alone for early stage (T1-T2N0) anal squamous cell carcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2019; 10(4): 616–622. doi: 10.21037/jgo.2019.02.06.
22. Franco P, De Bari B, Arcadipane F et al. Comparing simultaneous integrated boost vs sequential boost in anal cancer patients: results of a retrospective observational study. *Radiat Oncol* 2018; 13(1): 172. doi: 10.1186/s13014-018-1124-9.
23. Rotondi M, Facondo G, Mossa S et al. Comparative analysis of toxicity in patients with anal cancer undergoing definitive simultaneous integrated boost (SiB) or sequential integrated boost (SeqB) radiotherapy. *Int J Colorectal Dis* 2023; 38(1): 125. doi: 10.1007/s00384-023-04411-y.
24. Milano MT, Jani AB, Farrey KJ et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in the treatment of anal cancer: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(2): 354–361. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.02.030.
25. Untiedt S, Rolf D, Scobioala S et al. Impact of dose escalation on colostomy-free survival and treatment outcome in squamous cell anal carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2023; 199(8): 749–760. doi: 10.1007/s00066-023-02056-y.

Analýza metalothioneinu u pacientů se zhoubnými nádory jater

Analysis of metallothionein in patients with malignant liver tumors

Melich L.¹, Werle J.¹, Fořtová M.¹, Vysloužilová L.², Burešová K.¹, Kotaška K.¹, Klapková E.¹, Štěpánková O.², Čepová J.¹, Průša R.¹, Kizek R.¹

¹Ústav lékařské chemie a klinické biochemie 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Český institut informatiky, robotiky a kybernetiky, ČVUT v Praze, Praha

Souhrn

Východiska: Zhoubné nádory jater jsou agresivní a mají špatnou prognózu přežití. Metalothionein (MT) je nízkomolekulární intracelulární protein, jehož primární funkcí je udržení homeostázy těžkých kovů v živých organizmech. Molekulární mechanismus exprese MT je velmi málo prostudován. Nedávné výzkumy ukazují na jeho významný vztah ke karcinogenezi, spontánní mutagenezi a účinnosti protinádorových léčiv. Již v předchozích studiích bylo dokázáno, že hladiny MT stoupají u nádorového onemocnění. Cílem naší práce bylo studium MT za účelem zvýšení efektivity diagnostiky zhoubných nádorů jater. **Metody:** V pilotní studii (2022–2023) byla sledována skupina 15 pacientů s hepatocelulárním karcinomem (hepatocellular carcinoma – HCC, diagnóza C220) a skupina 15 pacientů s hepatoblastomem (diagnóza C222). Kontrolní skupina byla vybrána ze zdravých probandů (n = 20). Pro analýzu byla použita námi vyvinutá modifikovaná metoda. Vzorky krevních sér probandů byly tepelně denaturovány (99 °C, 20 min). MT byl stanoven pomocí elektrochemie. Získaná data byla uložena a zpracována v laboratorním informačním systému QINSLAB. **Výsledky:** U vzorků denaturovaných krevních sér byly získány voltametrické křivky MT. Stanovením plochy pod křivkou (area under the curve – AUC) byly vypočteny koncentrace MT. Pro porovnání normální a abnormální hladiny MT byla použita kontrolní séra zdravých probandů (n = 20) se zjištěným průměrným množstvím MT $2,0 \pm 1,3 \mu\text{g/l}$ a mediánem $1,9 \mu\text{g/l}$. U skupiny pacientů s HCC bylo zjištěno průměrné množství MT $9,1 \pm 6,5 \mu\text{g/l}$ a medián $9,0 \mu\text{g/l}$. Tzv. receiver operating characteristic (ROC) analýza ukázala AUC 0,864 (95% CI 0,736–0,992), senzitivitu 0,74 a specifitu 0,75. U pacientů s hepatoblastomem bylo zjištěno průměrné množství MT $11,5 \pm 7,5 \mu\text{g/l}$ a medián $10,9 \mu\text{g/l}$. ROC analýza ukázala AUC 0,868 (95% CI 0,751–0,993), senzitivitu 0,84 a specifitu 0,86. V korelační analýze byla pozorována korelace MT ke karcinoembryonálnímu antigenu (CEA) ($r = 0,99$), kyselině močové ($r = -0,86$) a iontům draslíku ($r = -0,94$). **Závěr:** V této pilotní studii se podařilo sledovat pravděpodobnou asociaci hladiny MT u probandů se zhoubnými nádory jater. Z publikovaných prací je známo, že hladiny MT jsou dlouhodobě zvýšené a předpokládáme, že souvisí se zvýšenou metabolickou aktivitou nádorových buněk. Studie bude dále pokračovat na větším souboru pacientů.

Klíčová slova

cílená terapie – zhoubné nádory jater – biomarker – Brdičkova reakce – elektrochemie

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. Ing. René Kizek, DrSc.
Ústav lékařské chemie a klinické
biochemie
FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
e-mail: kizek@sci.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 1. 2024

Přijato/Accepted: 1. 5. 2024

doi: 10.48095/ccko2024345

Summary

Background: Malignant liver tumors are highly aggressive with a poor prognosis. Metallothionein (MT) is a low-molecular intracellular protein, whose primary function is to regulate the homeostasis of heavy metals in many organisms. There are only few studies focusing on the molecular mechanisms of MT expression. Recent studies show its significant relations to carcinogenesis, spontaneous mutagenesis and efficiency of antitumor medicine. In previous studies, the increase of MT levels in cancer patients was proven. The aim of this work is to study MT as well as to increase the efficiency of malignant liver tumor diagnosis. **Methods:** In our pilot study (2022–2023) we observed a group of 15 patients with hepatocellular carcinoma (diagnosis C220) and a group of 15 patients with hepatoblastoma (diagnosis C222). The control group included 20 healthy probands. We developed our own modified method for the analysis. Blood serum samples of the probands were denaturated (99 °C, 20 min). MT was determined by an electrochemical method. Obtained data were stored and processed in the laboratory information system QINSLAB. **Results:** In denaturated blood serum samples, we obtained voltametric curves of MT. We determined concentrations of MT by evaluating the area under the curve (AUC). To differentiate normal and abnormal concentrations of MT, blood samples of healthy probands were used (N = 20), with the average MT levels of $2.0 \pm 1.3 \mu\text{g/L}$ and median $1.9 \mu\text{g/L}$. In patients diagnosed with HCC, the average MT levels were $9.1 \pm 6.5 \mu\text{g/L}$ and median $9.0 \mu\text{g/L}$. The receiver operating characteristic (ROC) analysis showed AUC 0.864 (95% CI 0.736–0.992), sensitivity 0.74 and specificity 0.75. In patients diagnosed with hepatoblastoma, the average MT concentrations measured were $11.5 \pm 7.5 \mu\text{g/L}$ and the median was $10.9 \mu\text{g/L}$. The ROC analysis displayed AUC 0.868 (95% CI 0.751–0.993), sensitivity 0.84 and specificity 0.86. The correlation analysis showed correlation between MT and carcinoembryonic antigen (CEA) ($r = 0.99$), uric acid ($r = -0.86$) and potassium ions ($r = -0.94$). **Conclusion:** In this pilot study, we observed the association of MT levels in healthy probands and malignant liver tumor patients. Many previous studies show that MT concentrations are increasing as the illness progresses. We assume that this increase is connected to the high metabolic activity of cancer cells. This study will continue with collecting a larger number of samples.

Key words

targeted therapy – cancer – malignant tumor – nanomedicine – Brdicka's reaction

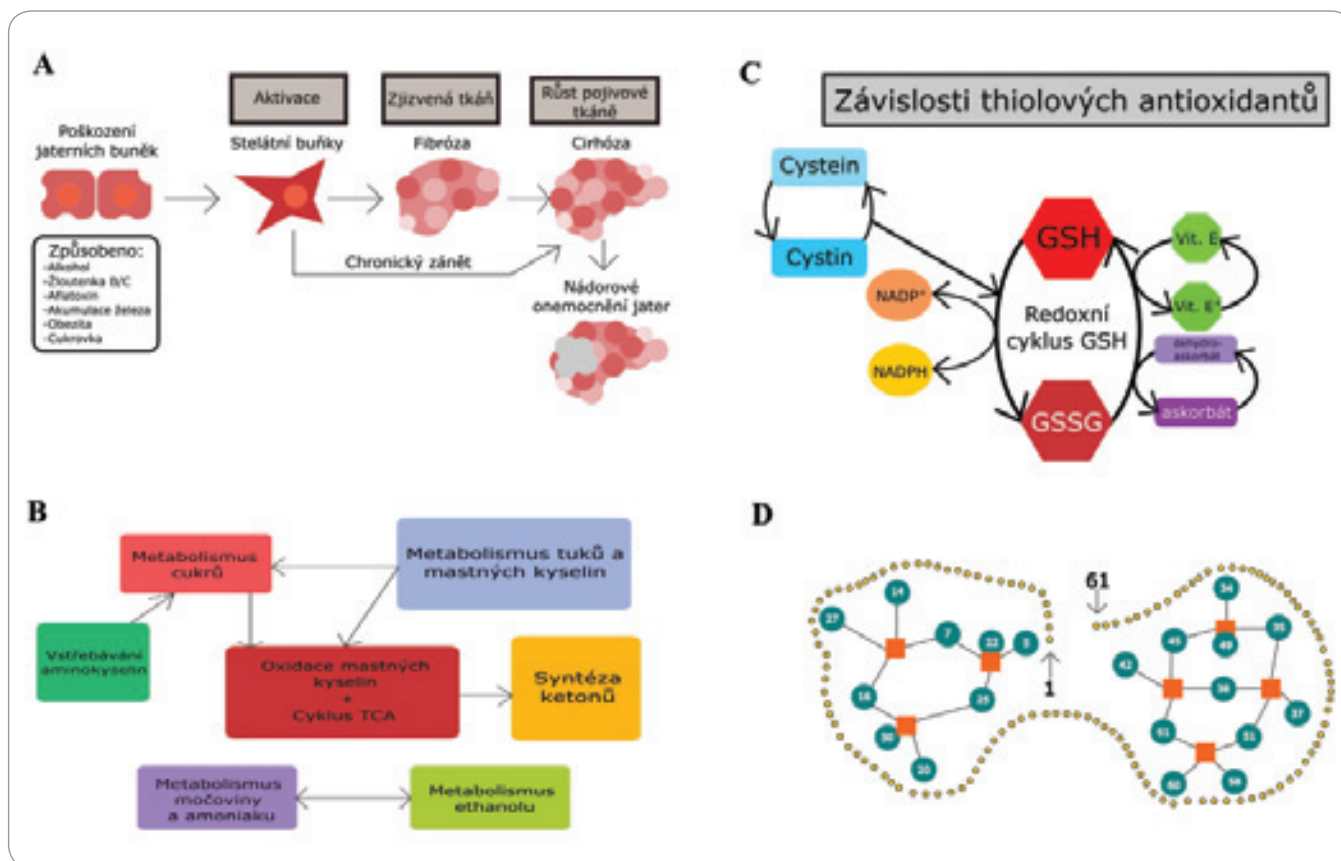
Úvod

Incidence zhoubných nádorů jater se v Evropě neustále zvyšuje. Zhoubné nádory jater a malignity žlučového stromu se vyznačují rezistencí na léčbu a špatnou prognózou (5leté přežití je < 20 %) [1–4]. Hepatocelulární karcinom (hepatocellular carcinoma – HCC, diagnóza C220) je nejčastější primární variantou maligního nádoru jater [1]. HCC vytváří kulovitá ložiska v obou jaterních lalocích (multinodulární HCC) nebo formuje jeden velký shluk nádorových buněk, který má další satelitní ložiska. Typické pro tento tumor je vytváření metastáz na plicních uzlinách [1]. Hepatoblastom (diagnóza C222) je další varianta vysoce maligního nádoru jater, který se nejčastěji vyskytuje u dětí mladších 15 let [5]. Kromě toho je tento nádor často diagnostikován ihned po narození nebo již v děloze. Rychle roste, poté se rozšiřuje do plic a dále do celého organismu. Předpokládaný mechanismus nádorové transformace u jaterních buněk mohou vyvolávat různé činitele, jako jsou toxický efekt alkoholu, aflatoxinů, zvýšené ukládání železa nebo metabolické procesy spojené s obezitou či cukrovkou. Významný biologický potenciál hraje infekce způsobená virem. Byly prokázány souvislosti mezi infekcí virem hepatitidy B a C (obr. 1A).

Hledání vhodných chemických a molekulových markerů je stále klíčovou otázkou. Pro tyto účely se využívají různé typy molekul. Jsou popsány jak molekuly peptidové nebo proteinové povahy, tak nukleové kyseliny jako malé RNA [6–10]. Byly popsány různé metabolické dráhy, které by mohly mít asociaci k nádorům jater (obr. 1B) [11]. Typickým nádorovým markerem pro HCC a hepatoblastom je alfa-fetoprotein (AFP) [12–15]. Vysoké hladiny AFP po narození přirozeně rychle klesají, nicméně u dětí s nádorovým onemocněním přetrvávají.

V naší práci se dlouhodobě zabýváme asociací thiolových sloučenin (obr. 1C) a metalothioneinů (MT) k nádorovým onemocněním [9,16]. Metalothioneiny jsou malé proteiny o velikosti 6–14 kDa s hlavní biologickou funkcí udržovat homeostázu iontů kovů (obr. 1D) [8]. Díky vysoké afinitě k těžkým kovům je jejich hlavní funkcí homeostatická kontrola a detoxikace těchto těžkých kovů. Molekulárního mechanismu regulace hladiny MT se s nejvyšší pravděpodobností účastní samotný kov. Ionť kovu aktivuje transkripční faktor MTF-1, který se váže na metal responzivní element (MRE). Transkripční faktor MTF-1 po navázání strukturního genu umožní vazbu DNA polymerázy a následnou syntézu MT [8]. V práci autorů Zhang et al. bylo

bioinformatickým přístupem hodnoceno transkriptomické riziko vzniku HCC. Jako potenciální rizikový faktor byla zjištěna upregulovaná exprese MT1M [17]. U kazuistiky hepatocelulárního karcinomu byly v imunohistologickém hodnocení vzorků jaterní tkáně pozorovány zvýšené exprese AFP a difúzně MT [18]. Kromě hladiny MT by mohla být také významná hladina biologicky významných prvků. Ve studiích je ukázána souvislost mezi hladinami mědi a zinku a zhoubnými nádory jater [11,19]. Snížená hladina zinku je často pozorována u pacientů s chronickým onemocněním jater, zejména s cirhózou [19], a navíc úzce souvisí s rozvojem jaterní fibrózy a zvýšeným rizikem karcinogeneze jater [19]. Stanovením hladin MT v dostupných biologických vzorcích, jako je krev, sérum, plazma nebo moč, se příliš mnoho výzkumných skupin nezabývá. V našich experimentálních studiích jsme se této problematice intenzivně věnovali a vypracovali postupy pro analýzu MT a tuto metodu jsme aplikovali u vybraných skupin pacientův séru [9,20,21]. Horáková et al. ve svém přehledu popisuje MT jako potenciální onkomarker [10]. S ohledem na souvislost MT s léčivými je třeba zvažovat i jejich duální roli a příp. uvažovat o možnostech ovlivnění jejich přirozené exprese [22].



Obr. 1. Předpokládaný mechanismus nádorové transformace u jaterních buněk. Poškození jaterních buněk mohou vyvolávat různí činitelé jako je toxický efekt alkoholu, aflatoxinů, zvýšené ukládání železa, metabolické procesy spojené s obezitou či cukrovkou. Významný biologický potenciál hraje infekce způsobená virem hepatitidy B a C (A). Upraveno podle [5]. Zjednodušené schéma popsaných hlavních biochemických drah v jaterních buňkách (B). Upraveno podle [41]. Význam antioxidantů a thiolových sloučenin jako významných antioxidantů (C). Upraveno podle [42]. Schematická struktura metalothioneinu třídy MT2 (D).

GSH – glutathion, GSSG – glutathion disulfid, NADP⁺ – nikotinamidadeninukleotidfosfát, NADPH – redukována forma NADP⁺

Cílem této práce byla pilotní studie zaměřená na prvotní informace o hladinách MT u pacientů s hepatoblastomem a HCC.

Materiál a metody

Použité chemikálie

MT byl zakoupen od společnosti Sigma-Aldrich (USA) a ostatní chemikálie použité pro analýzu byly zakoupeny od společnosti Merck (Darmstadt, Německo) v čistotě p. a. Pro chemicko-biochemickou analýzu byly využity pracovní roztoky od společnosti Siemens (USA).

Biologické vzorky

Všechna vyšetření jsou v souladu se zásadami Helsinské deklarace. Vzorky séra byly získány ze zbytků séra jako anonymní vzorky před jejich likvidací (Motol Ref. No.: EK-1422/13; Ref. No.: EK-223/24)

a jejich použití je v souladu s vnitřními předpisy FN. Kontrolní skupina probandů byla ve věku od 4–31 let (n = 20). Testovaná skupina probandů byla rozdělena do kategorií HCC (n = 15; věk 9–77 let) a hepatoblastom (n = 15; věk 0–20 let). Rozdělení do jednotlivých věkových kategorií bylo sestaveno podle doporučení WHO.

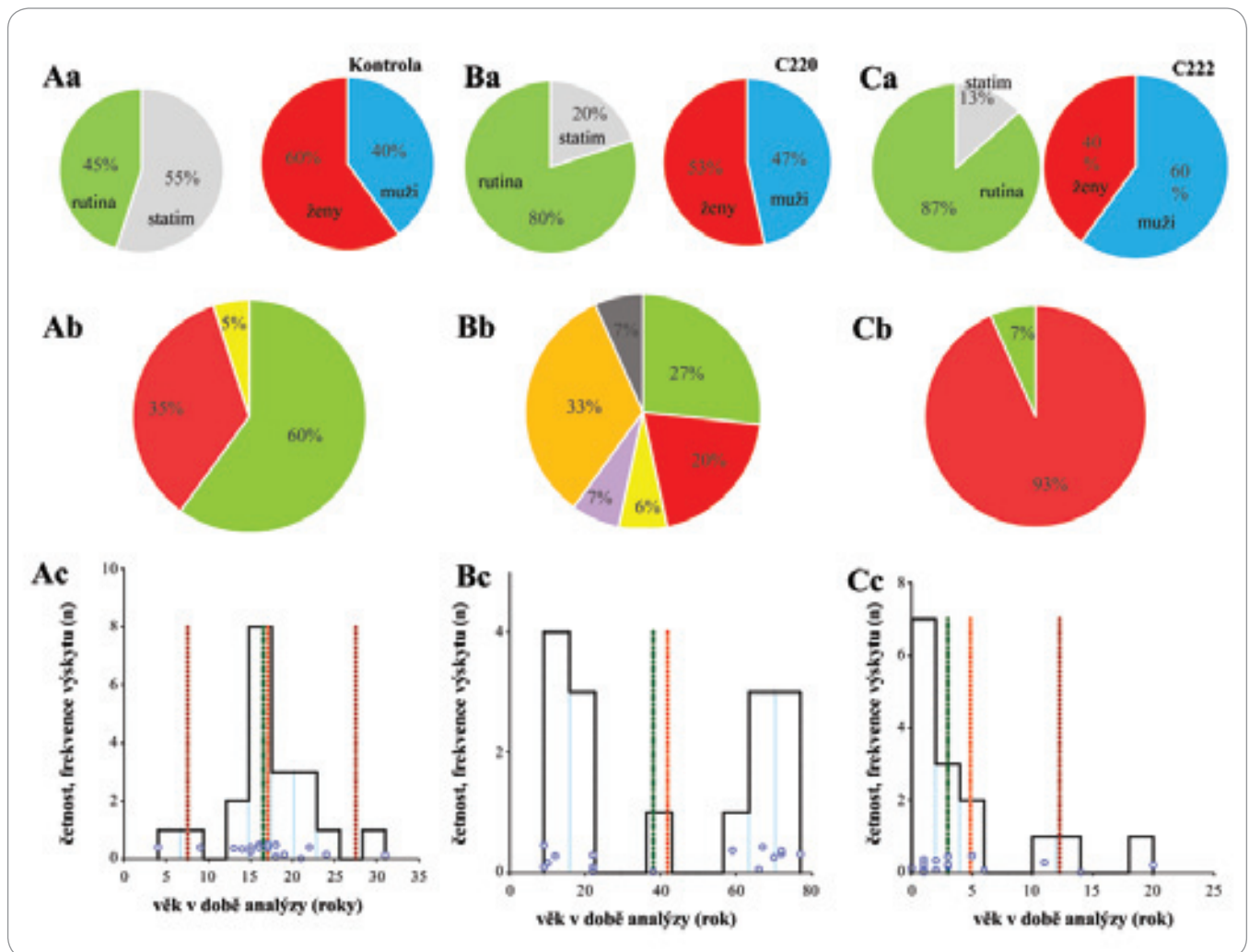
Příprava roztoků a vzorků

Primární vzorek krve byl odebírán do zkumavek Vacuette s akcelerátorem hemokoagulace. Následnou centrifugací (Avanti J-15R, Beckman Coulter (USA), 1 500 g, 4 °C, 10 min) bylo odděleno krevní sérum pro biochemickou analýzu. Individuální vzorky pro stanovení MT byly ve zkumavkách smíchány s ultračistou vodou (objem min. 500 µl; poměr ředění 10×). Následně byl bio-

logický vzorek denaturován (termomixer, 99 °C, 20 min, zkumavka Eppendorf), poté byl centrifugován (14 000 g, 4 °C, 30 min, zkumavka Eppendorf). Pro elektrochemickou analýzu byl použit supernatant [21].

Chemická analýza

Ultračistá voda byla připravena na zařízení ELGA (Londýn, Spojené království), pH bylo kontrolováno na pH metru (VWR, USA). Pro chemickou fotometrickou analýzu vzorků byl použit analyzátor Atellica Solutions CH 930 (Siemens, USA). Vybrané nádorové markery AFP, CEA, CA 19-9 a CA 125 byly analyzovány na Atellica Solutions IM1600 (Siemens, USA). Pro detekci iontů bylo využito integrované multisenzorové technologie (IMT) na tištěných elektrodách zařízení Atellica Solutions CH 930 (Siemens, USA).



Obr. 2. Základní popis studovaného souboru. Relativní zastoupení podle provedených vyšetření u kontrolní skupiny (Aa), skupiny s hepatocelulárním karcinomem (Ba), u skupiny s hepatoblastomem (Ca) a podle věku. Rozdělení do věkových kategorií u kontrolní skupiny (Ab), skupiny s hepatocelulárním karcinomem (Bb) a skupiny s hepatoblastomem (Cb) je následující: dětský věk (do 18 let, zelená); mladá dospělost (18–30 let, červená); dospělost (31–45 let, žlutá); střední věk (45–60, oranžová); stáří (61–75 let, fialová); vysoké stáří (≥ 76 let, šedá). Frekvenční histogramy studované skupiny podle věku jsou popsány u kontrolní skupiny (Ac), skupiny s hepatocelulárním karcinomem (Bc) a skupiny s hepatoblastomem (Cc). Zelená čára vyznačuje medián, červená průměr. Na Ac tmavě červená čára zobrazuje dolní a horní vnitřní hradbou, Cc je zobrazena horní vnitřní hradbou. Sběr vzorků krevních sér byl proveden v období leden 2022 až září 2023.

Imunologická analýza virů hepatitidy B (HBV) a hepatitidy C (HCV)

Detekce přítomnosti virových antigenů anti-HBV a anti-HCV byla provedena na analyzátoru ARCHITECT 4000 (Abbott, USA).

Stanovení hladiny MT

Elektrochemická analýza byla provedena na AUTOLAB Analyser (Metrohm, Herisau, Switzerland) ve spojení s VA-Stand 663 (Metrohm, Herisau, Switzerland). Vzorky byly měřeny diferenční pulzní voltometrií (DPV). Parametry DPV byly následující: počáteční poten-

ciál byl $-0,6$ V a konečný potenciál byl $-1,9$ V, modulační čas byl $0,057$ s a interval $0,2$ s, step potenciál byl 1 mV/s, modulační amplituda 250 mV a akumulační čas 240 s. Základní elektrolyt (Brdičkův roztok) 1 mmol/l $\text{Co}(\text{NH}_3)_6\text{Cl}_3$, 1 mol/l NH_3 (aq) a 1 mol/l NH_4Cl , pH = $9,6$. Další podrobnosti k metodě jsou popsány v našich pracích [16,21,23,24].

Statistické a matematické vyhodnocení

Veškerá analyzovaná data byla převedena do laboratorní databáze QINSLAB a statisticky vyhodnocena. Všechny elek-

trochemické analýzy byly provedeny minimálně v pěti opakováních. Analytické parametry mez detekce (limit of detection – LOD) a mez stanovitelnosti (limit of quantification – LOQ) byly vypočítány podle práce autorů Hubaux a Vos [25].

Výsledky

Popis sledované skupiny pacientů

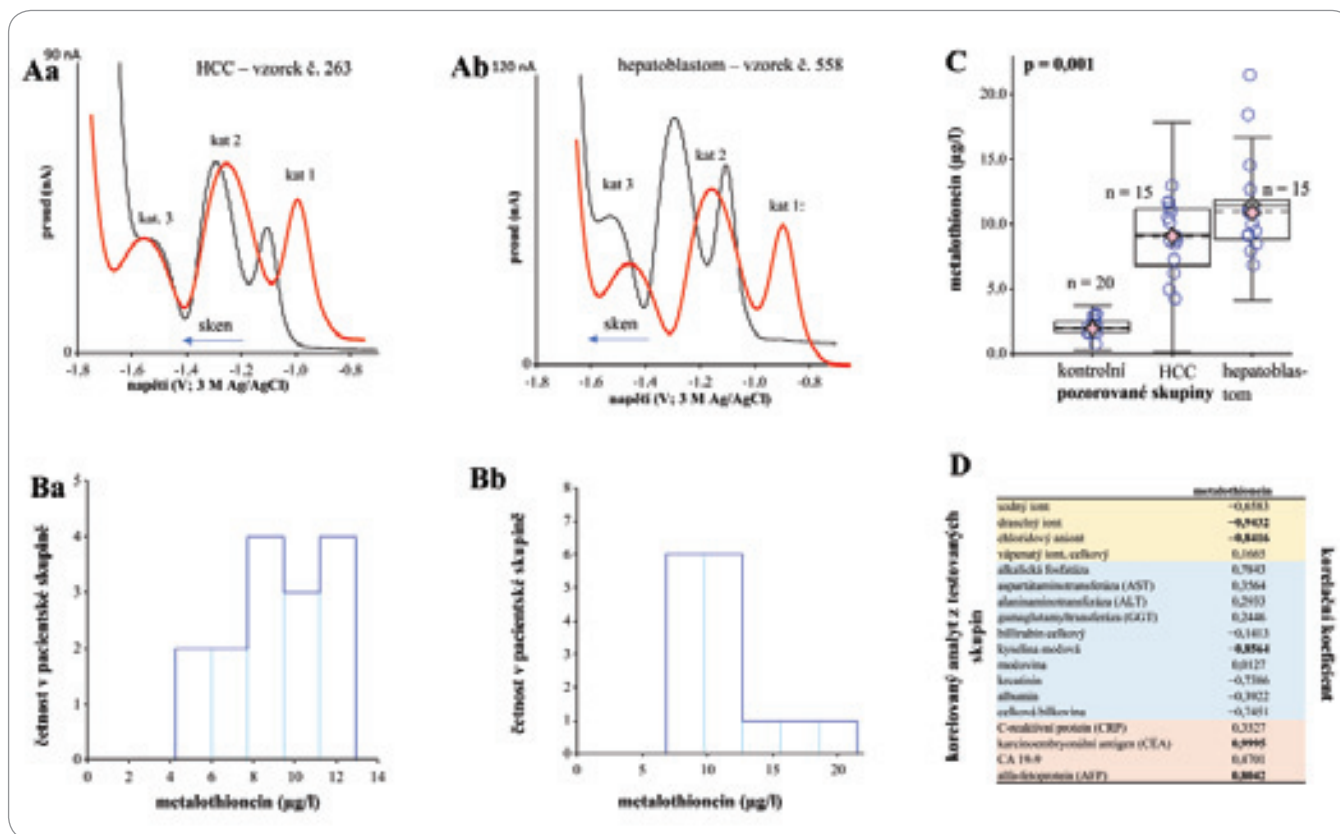
V naší pilotní studii se podařilo v období leden 2022 až září 2023 identifikovat více než 10 pacientů s hepatoblastomem podle diagnózy dostupné v laboratorním informačním systému [26]. U více než 80 % identifikovaných pacientů se

Tab. 1. Imunochemická detekce protilátek virových hepatitid u sledovaných skupin pacientů*.

Skupina	Počet provedených analýz		Signál (protilátky) RFU		Pozitivita (%)	
	HBV	HCV	HBV	HCV	HBV	HCV
kontroly**	6 (30 %)	6 (30 %)	0,1 ± 0,00	0,01 ± 0,00	0	0
C220**	10 (66 %)	10 (66 %)	128 ± 225***	0,08 ± 0,04	50	0
C222**	8 (53 %)	8 (53 %)	204 ± 304***	0,04 ± 0,01	50	0

*imunochemická detekce Architect, **dohledatelná data podle požadavků zdravotního systému, ***značná variabilita výsledků souvisejících s onemocněním. Vypočtené hodnoty průměru a směrodatných odchylek upozorňují na to, že průběh měření neodpovídá normálnímu rozložení

C220 – hepatocelulární karcinom, C222 – hepatoblastom, HBV – virus hepatitidy B, HCV – virus hepatitidy C, RFU – relativní fluorescenční jednotka

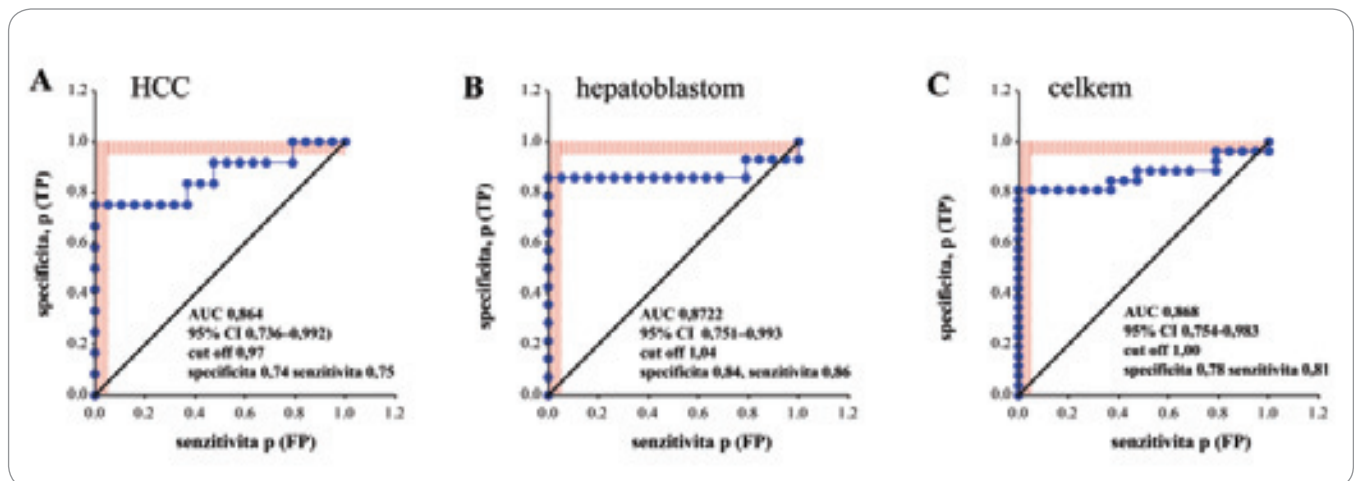


Obr. 3. Elektrochemická analýza metalothioneinu (MT) u sledované skupiny pacientů s hepatocelulárním karcinomem (HCC) a hepatoblastomem. Typické voltamogramy pacientů s hepatoblastomem (vzorek č. 558) a HCC (vzorek č. 263) (A). Distribuční diagram četností jednotlivých koncentrací MT u testovaných pacientských vzorků (B). Změny hladiny MT v séru pacientů s hepatoblastomem (n = 15) a s HCC (n = 15) jsou vyjádřeny jako boxploty. Modré body představují jednotlivá měření pacientů; červený čtvereček je průměrná hodnota, šedý ukazuje medián, velikost určuje počet analyzovaných případů (C). Korelační matice průměrných koncentrací sledovaných analytů a metalothioneinu (D). Ostatní podrobnosti ke studovanému souboru jsou uvedeny v sekci Materiál a metody.

pak podařilo zachytit vzorek krevního séra pro další laboratorní testování. Pro účel této studie byla vytvořena kontrolní skupina co nejvíce se přibližující zkoumanému souboru probandů s nádory. V kontrolní skupině byli zastoupeni zdraví pro-

bandi ve věku 5–30 let, 60 % žen a 40 % mužů. Šedesát procent probandů bylo ve věku do 18 let (obr. 2A). Ve skupině probandů s HCC (n = 15) bylo 53 % žen a 47 % mužů. Věkové zastoupení je ukázáno na obr. 2Ba. V souboru vidíme klastr

ve věkové skupině 10–20 let a klastr ve věkové skupině 60–80 let. Ve skupině probandů s hepatoblastomem (n = 15) bylo 40 % žen a 60 % mužů s 93% zastoupením osob v mladé dospělosti (obr. 2Ca). Většina probandů byla ve věku 1–6 let,



Obr. 4. ROC křivka použitá pro hodnocení binárního klasifikačního systému mezi skupinou pacientů a kontrolní skupinou. Skupina s hepatoblastomem ($n = 15$) (A); skupina s hepatocelulárním karcinomem ($n = 15$) (B); hodnocení všech sledovaných pacientů ($n = 30$) (C). Pro hodnocení byla použita funkce $IU = \min(f(Se \cdot Sp))$. Další experimentální podrobnosti jsou uvedeny na obr. 3. Ostatní podrobnosti ke studovanému souboru jsou uvedeny v sekci Materiál a metody.

AUC – plocha pod křivkou, CI – interval spolehlivosti, FP – falešná pozitivita, ROC – receiver operating characteristic TP – skutečná pozitivita

jak je pro tuto skupinu nádorů typické. U 30 % probandů z kontrolní skupiny, 66 % probandů s HCC a 53 % s hepatoblastomem byly dostupné údaje k vyšetření hladiny protilátek proti viru hepatitidy A (HAV) a dále protilátek proti HBV a HCV. Protilátky jsme zahrnuli z důvodu podání kompletních informací o potenciálních virových infekcích. Byla prokázána 50% pozitivita HBV jak ve skupině probandů s HCC, tak ve skupině s hepatoblastomem. Ostatní hepatitidy nebyly potvrzeny (tab. 1).

Hladiny MT ve sledovaných skupinách pacientů

Dlouhodobě je pro kvantitativní stanovení MT využíváno Brdičkovy reakce [27–29]. V naší nejnovější studii autorů Melich et al. je popsáno využití tohoto postupu u biologických vzorků pacientů se zhoubnými nádory [21]. Na obr. 3A jsou ukázány typické voltamogramy studovaných sér pacientů s HCC a hepatoblastomem. Na obr. 3B jsou distribuční histogramy MT v sledovaných souborech. U HCC můžeme sledovat vyšší četnost hladiny MT $< 10 \mu\text{g/l}$ (obr. 3Ba). U skupiny probandů s hepatoblastomem byly pozorované koncentrace posunuty k vyšším hodnotám. Většina analyzovaných vzorků vykazovala hladiny MT $> 10 \mu\text{g/l}$ (obr. 3Bb). Na obr. 3C jsou krabicové grafy porovnávající kont-

rolní skupinu probandů s testovanou skupinou probandů s HCC a hepatoblastomem. Kontrolní skupina probandů měla průměrné množství MT $2,0 \pm 1,3 \mu\text{g/l}$ s mediánem $1,9 \mu\text{g/l}$. U skupiny probandů s diagnózou HCC bylo zjištěno průměrné množství MT $9,1 \pm 6,5 \mu\text{g/l}$ s mediánem $9,0 \mu\text{g/l}$. U probandů s hepatoblastomem bylo zjištěno průměrné množství MT $11,5 \pm 7,5 \mu\text{g/l}$ s mediánem $10,9 \mu\text{g/l}$. Skupina probandů s HCC a skupina s hepatoblastomem byla statisticky vysoce významně rozdílná v porovnání s kontrolní skupinou ($p < 0,001$). Na obr. 3D je korelační analýza průměrných hodnot analyzovaných chemických a biochemických parametrů k hladinám MT. V korelační analýze byla pozorována pozitivní korelace MT k CEA ($r = 0,99$), negativní korelace k hladině kyseliny močové ($r = -0,86$) a iontům draslíku ($r = -0,94$).

Na obr. 4 je ukázána prahová operační charakteristika, tzv. receiver operating characteristics (ROC). Z dostupných dat byla regresním modelem vypočtena ROC křivka mezi skupinami probandů s HCC, hepatoblastomem a kontrolní skupinou. ROC analýza ukázala u probandů s HCC hodnotu AUC 0,864 (kvalita testu: dobrá, 95% CI 0,736–0,992), senzitivitu 0,74 a specifitu 0,75. U probandů s hepatoblastomem ROC analýza ukázala AUC 0,868 (kvalita testu: dobrá, 95% CI 0,751–0,993), senzitivitu 0,84 a specifitu 0,86. Při hodnocení

kontrolní skupiny a skupin se zhoubnými nádory jater byla AUC 0,868 (kvalita testu: dobrá, 95% CI 0,754–0,983), specifita 0,78 a senzitivita 0,81. Hodnota cut-off se pohybovala na 95% hladině spolehlivosti – kolem $1 \mu\text{g/l}$ MT.

Hladiny biochemických parametrů ve sledovaných skupinách pacientů

Ve sledovaných velmi heterogenních skupinách byly analyzovány hladiny iontů, jaterní enzymy a další chemické parametry se vztahem k jaterním funkcím. Jak je ukázáno v tab. 2, ve skupině probandů se zhoubnými nádory byly hladiny jaterních enzymů v porovnání s kontrolní skupinou zvýšené (aspartátaminotransferáza (AST) $> 0,8 \mu\text{kat/l}$, alaninaminotransferáza (ALT) $> 0,6 \mu\text{kat/l}$, gamaglutamyltransferáza (GGT) $> 0,7 \mu\text{kat/l}$ a alkalická fosfatáza (ALP) $> 4,6 \mu\text{kat/l}$). Dále byly stanoveny další základní biochemické parametry, jak je ukázáno v tab. 3. Podle očekávání byly ve skupinách probandů pozorovány rozdíly. Významné změny byly v hladinách celkového bilirubinu, přičemž u skupiny s HCC byla hladina kolem $28 \mu\text{mol/l}$ a u skupiny s hepatoblastomem kolem $8 \mu\text{mol/l}$. U skupiny s hepatoblastomem byly pozorovány změny hladin u kyseliny močové, močoviny a kreatininu. Vysvětlení těchto pozorovaných rozdílů s ohledem na pilotní studii (malá skupina probandů) a výraz-

Tab. 2. Chemická analýza hladiny iontů a jaterních enzymů*.

Skupina	Na ¹ (ISE) mmol/l	K ¹ (ISE) mmol/l	Cl ¹ (ISE) mmol/l	Ca ² (545/658 nm) mmol/l	ALP ³ (410/478 nm) μkat/l	AST ⁴ (340/410 nm) μkat/l	ALT ⁵ (340/410 nm) μkat/l	GGT ⁶ (410/478 nm) μkat/l
kontroly	137 ± 4	4,3 ± 0,3	107 ± 2	2,4 ± 0,1	1,9 ± 1,6	0,4 ± 0,3	0,4 ± 0,4**	0,3 ± 0,1
C220	139 ± 3	4,3 ± 0,5	106 ± 3	2,3 ± 0,4	5,6 ± 6,4**	1,8 ± 2,0**	1,3 ± 2,0**	3,2 ± 4,3**
C222	135 ± 7	4,2 ± 0,2	106 ± 1	2,5 ± 0,1	4,6 ± 4,0**	0,8 ± 0,5**	0,6 ± 0,3	0,7 ± 0,8**

*spektrofotometrická a elektrochemická detekce Atellica CH, **značná variabilita výsledků souvisejících s onemocněním. Vypočtené hodnoty průměru a směrodatných odchylek upozorňují na to, že průběh měření neodpovídá normálnímu rozložení.

¹potenciometrie, tištěná elektroda, ²o-kresolftalein komplex, ³paranitrofenylfosfát, ⁴pyridoxal-5-fosfát, ⁵α-ketoglutarát,

⁶L-γ-glutamyl-3-karboxy-4-nitroanilid

ALP – alkalická fosfatáza, ALT – alaninaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza, C220 – hepatocelulární karcinom, C222 – hepatoblastom, ISE – iontově selektivní elektroda, GGT – gamaglutamyltransferáza

Tab. 3. Chemická analýza analytů se vztahem k jaterním funkcím*.

Skupina	Bilirubin ¹ (546 nm) μmol/l	Kyselina močová ² (545/694 nm) mmol/l	Močovina ³ (340/410 nm) mmol/l	Kreatinin ⁴ (596/694 nm) μmol/l	Albumin ⁵ (596/694 nm) g/l	Bílkovina ⁶ (545 nm) g/l	CRP ⁷ (571 nm) mg/l
kontroly	13,3 ± 7,5	312,3 ± 74,9	4,2 ± 1,0	66,0 ± 17,3	45,3 ± 3,9	68,3 ± 5,6	2,0 ± 3,3
C220	27,9 ± 49,3**	305,0 ± 114,2	6,8 ± 8,8**	70,4 ± 31,6	39,5 ± 6,6	68,8 ± 7,9	23,4 ± 26,6**
C222	8,1 ± 3,8	244,4 ± 54,1	3,9 ± 1,0	30,3 ± 17,8	43,6 ± 3,6	63,3 ± 6,2	7,5 ± 19,1**

*spektrofotometrická detekce Atellica CH, **značná variabilita výsledků souvisejících s onemocněním. Vypočtené hodnoty průměru a směrodatných odchylek upozorňují na to, že průběh měření neodpovídá normálnímu rozložení. ¹diazoniová sůl kyseliny sulfanilové, ²urikáza/peroxidáza, ³ureáza s glutamátdehydrogenázou, ⁴sarkosin oxidáza/kreatináza, ⁵bromkresolová zeleň, ⁶biuret, ⁷imunoturbidimetrický test obohacený PEG, protilátka proti CRP

C220 – hepatocelulární karcinom, C222 – hepatoblastom, CRP – karcinoembryonální antigen

nou různorodost (stadium onemocnění, průběh léčby atd.) je velmi obtížné a vyžaduje další podrobné studium. U námi sledované skupiny pacientů se podařilo analyzovat širší spektrum nádorových markerů (CEA, CA 19-9, CA 125 a AFP), jak je ukázáno v tab. 4. Ze získaných dat zkoumaných skupin probandů byla provedena ROC regresní analýza u hladin jaterních enzymů GMT, ALT, AST, ALP a C-reaktivního proteinu (CRP) u nádorových markerů CEA, CA 19-9, CA125, AFP. Pro vyhodnocení byla kontrolní skupina označena jako negativní a skupiny probandů s HCC a hepatoblastomem jako pozitivní (tab. 5).

Diskuze

MT zasahuje do celé řady buněčných procesů vlivem jeho regulační role v udržování homeostázy iontů kovů [30,31].

Analýza sérových koncentrací MT byla velmi dlouhou dobu opomíjena [10,32]. Důvodem je značná obtížnost analytické detekce MT [33]. Ve 30. letech 20. století Rudolf Brdička naznačil potenciál využití elektrochemie v nádorové diagnostice [27,28]. V práci Petrlová et al. jsme ukázali a popsali metodický postup pro analýzu MT v komplikované biologické matrici, jakou je krevní sérum [23]. Optimalizovaná metodika nám umožnila detailnější studium získaných voltametrových křivek ve spojitosti s analyzovaným biologickým vzorkem [34]. Zjistili jsme, že tyto průběhy je možné matematicky popsat a vyhodnocovat [35]. Předpokládáme, že takto získaný průběh křivky může být využit pro jednoznačnou identifikaci (tzv.

fingerprint) hledané biologické vlastnosti [34]. Vyhodnocování takových záznamů společně s prvky umělé inteligence by mělo zlepšit diagnostiku těchto nádorových onemocnění. Díky našemu snažení v této oblasti analýzy MT se dané problematice věnuje více výzkumných skupin [36]. Z histochemických a molekulárně-biologických studií víme, že MT má asociaci s nádorovým onemocněním [30]. Navíc lze pozorovat i asociaci MT se závažností onemocnění. O dynamice sérových hladin MT v závislosti na věku neexistují prakticky žádné studie. V této studii byla prokázána zvýšená hladina MT (> 5 μg/l) s extrémními hodnotami kolem 10–20 μg/l. K podobným závěrům jsme dospěli v dalších studiích [9,16,37,38]. Samozřejmě byly zjištěny asociace mezi hladinou MT

Tab. 4. Analýza hladin CEA, CA 19-9, CA 125 a AFP sledovaných skupin pacientů*.

Skupina	Počet provedených analýz				Analyzovaná koncentrace			
	CEA	CA 19-9	CA 125	AFP	CEA ¹	CA 19-9 ²	CA 125 ³	AFP ⁴
	n				ng/l			
C220	14 (93 %)	6 (40 %)	2 (13 %)	15 (100 %)	1,6 ± 2,1**	80,1 ± 132,7**	6,4 ± 8,2**	214,1 ± 312,4**
C222	11 (73 %)	9 (60 %)	1 (6 %)	13 (87 %)	2,7 ± 5,9**	23,2 ± 39,0**	11,9	7,3 ± 11,4**

*imunochemiluminiscenční detekce Atellica IM, **značná variabilita výsledků souvisejících s onemocněním. Vypočtené hodnoty průměru a směrodatných odchylek upozorňují na to, že u nich průběh měření neodpovídá normálnímu rozložení. ¹ magnetické částice, myší monoklonální CEA; sekundární polyklonální králičí akridium ester, ² magnetické částice, monoklonální 1116-NS-19-9; sekundární monoklonální 1116-NS-19-9 akridium ester, ³ magnetické částice, myší monoklonální na fluorescein; sekundární 1 myší monoklonální k M11 značená akridinium esterem, sekundární 2 myší monoklonální značená fluoresceinem k OC125, ⁴ magnetické částice, myší monoklonální AFP; sekundární polyklonální králičí akridium ester
AFP – alfa-fetoprotein, CA 19-9 – antigen karcinomu 19-9, CA 125 – glykoprotein podobný mucinu, CEA – karcinoembryonální antigen

Tab. 5. ROC analýza vybraných biochemických ukazatelů u probandů s nádorovým onemocněním.

	GGT	ALT	AST	ALP	CRP	CEA	CA 19-9	AFP
AUC*	0,777 (0,639–0,915)**	0,77 (0,631–0,909)**	0,775 (0,634–0,913)**	0,781 (0,639–0,915)**	0,698 (0,545–0,851)**	0,869 (0,753–0,985)**	0,907 (0,785–1,03)**	0,871 (0,705–1,04)**
specifická*	0,95	0,6	0,95	0,75	0,9	1	1	1
senzitivita*	0,47	0,95	0,63	0,83	0,4	0,68	0,8	0,35
cut-off*	0,54	0,37	0,59	1,99	5,3	0,61	3,47	1

*vypočteno v programu LADYS na 95% hladině významnosti, 95% interval spolehlivosti, kontrolní skupina – n = 20; probandi se zhoubnými nádory jater – n = 30

AFP – alfa-fetoprotein, ALP – alkalická fosfatáza, ALT – alaninaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza, AUC – plocha pod křivkou, CA 19-9 – antigen karcinomu 19-9, CEA – karcinoembryonální antigen, CRP – C-reaktivní protein, GGT – gama-glutamyl-transferáza, ROC – receiver operating characteristic

a molekulami spojenými s jaterním metabolismem [39]. Jak je známo, HCC se více vyskytuje u dospělých a hepatoblastom u dětí. V naší studii však mezi skupinami nebyly pozorovány významné rozdíly (průměrné hladiny a mediány byly velmi podobné). Lze jen obecně předpokládat, že hladiny MT budou asociované s buněčnou metabolickou aktivitou [31]. Získané závěry ROC analýzy naznačují, že výzkum v této oblasti by mohl přinést slibné výsledky. Zcela nezbytné však bude pozorovanou skupinu pacientů rozšířit. Vzhledem k tomu, že hladiny MT jsou asociované s celou řadou přirozených biologických procesů, je využitelnost v běžné klinické praxi obtížně realizovatelná (jak je u řady nádorových markerů známo) [40].

V případě, že budeme sledovat více ukazatelů a využijeme nejmodernější přístupy ve vyhodnocování dat, lze očekávat mnohem více vypovídajících informací o průběhu onemocnění.

Závěr

V naší pilotní studii na vzorku 30 probandů byly studovány hladiny MT s případnou asociací se zhoubnými nádory jater. Zjistili jsme, že hladiny MT byly u sledovaných skupin v porovnání s kontrolní skupinou zvýšené. Započatá studie bude dále pokračovat na větším souboru pacientů s přihlédnutím ke klasifikaci nemoci a léčebným zásadám.

Poděkování

Práce je součástí pracovních aktivit v projektu COST CA22125/ENS-CCA a je podporována projektem Liga proti rakovině Praha 2399011548. Naše speciální poděkování patří panu RNDr. Josefu Růžičkovi za rozvoj laboratorního informačního systému.

Literatura

- Cossiga V, Guarino M, Capasso M et al. Relevance of bile acids in cholangiocarcinoma pathogenesis: critical revision and future directions. *Cells* 2023; 12(12): 1576. doi: 10.3390/cells12121576.
- Ilyas SI, Affo S, Goyal L et al. Cholangiocarcinoma – novel biological insights and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol* 2023; 20(7): 470–486. doi: 10.1038/s41571-023-00770-1.
- Calvisi DF, Boulter L, Vaquero J et al. Criteria for preclinical models of cholangiocarcinoma: scientific and medical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023; 20(7): 462–480. doi: 10.1038/s41575-022-00739-y.
- Banales JM, Marin JGG, Lamarca A et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and man-

- agement. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17(9): 557–588. doi: 10.1038/s41575-020-0310-z.
5. Befeler AS, Di Bisceglie AM. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2002; 122(6): 1609–1619. doi: 10.1053/gast.2002.33411.
 6. Wei LY, Zhai YZ, Feng GH. New advances in the use of serum prealbumin as an index of liver function. *World Chin J Digest* 2013; 21(15): 1387–1393. doi: 10.1017/S0007114518002854.
 7. Zavadil J, Juráček J, Čechová B et al. Dynamic changes in circulating microRNA levels in liver cancer patients undergoing thermal ablation and transarterial chemoembolization. *Klin Onkol* 2019; 32 (Suppl 1): S164–S166.
 8. Zelená J, Potěšil D, Vacek J et al. Metallothionein as a prognostic marker of tumor disease. *Klin Onkol* 2004; 17(6): 190–195.
 9. Fabrik I, Adam V, Křížková S et al. Level of heat-stable thiols in patients with a malignant tumor. *Klin Onkol* 2007; 20(6): 384–389.
 10. Horakova Z, Starek I. Serum metallothionein – a potential oncomarker? *Bratisl Lek Listy* 2021; 122(8): 577–581. doi: 10.4149/BLL_2021_092.
 11. Miao E, Tissot FLH. Copper isotope ratios in serum do not track cancerous tumor evolution, but organ failure. *Metallomics* 2023; 15(11): mfad060. doi: 10.1093/mtomcs/mfad060.
 12. Abelev G. Alpha-fetoprotein in ontogenesis and its association with malignant tumors. *Adv Cancer Res* 1971; 14: 295–358. doi: 10.1016/s0065-230x(08)60523-0.
 13. Kithier K, Houstek J, Masopust J et al. Occurrence of a specific foetal protein in a primary liver carcinoma. *Nature* 1966; 212(5060): 414. doi: 10.1038/212414a0.
 14. Zizkovsky V, Masopust J, Kordac V et al. Alpha1-fetoprotein in carcinoid. *New England Journal of Medicine* 1972; 287(21): 1102–1103.
 15. Masopust J, Kithier K, Radl J et al. Occurrence of fetoprotein in patients with neoplasms and non-neoplastic diseases. *Int J Cancer* 1968; 3(3): 364–373. doi: 10.1002/ijc.2910030306.
 16. Fabrik I, Krizkova S, Huska D et al. Employment of electrochemical techniques for metallothionein determination in tumor cell lines and patients with a tumor disease. *Electroanalysis* 2008; 20(14): 1521–1532.
 17. Zhang XS, Ma YX, Liu KJ et al. Risk prediction for dermatomyositis-associated hepatocellular carcinoma. [online]. Available from: <https://bmcbioinformatics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12859-023-05353-6>BMC.
 18. Vij M, Menon J, Subbiah K et al. Pathologic and immunophenotypic characterization of syncytial giant cell variant of pediatric hepatocellular carcinoma. A distinct subtype. *Fetal Ped Pathol* 2023 Jul; 42(4): 709–718. doi: 10.1080/15513815.2023.2201318.
 19. Nishikawa H, Asai A, Fukunishi S. The significance of zinc in patients with chronic liver disease. *Nutrients* 2022; 14(2): 4855. doi: 10.3390/nu14224855.
 20. Petřlová J, Blašík O, Průša R et al. Determination of metallothionein content in patients with breast cancer, colon cancer, and malignant melanoma. *Klin Onkol* 2006; 19(2): 138–142.
 21. Melich L, Fortova M, Hosnedlova B et al. Studium hladiny metalothionieniu v séru pacientů se zhoubným nádorem. *Chem Listy* 2023; 117(9): 573–580.
 22. Wang XL, Schnoor M, Yin LM. Metallothionein-2: an emerging target in inflammatory diseases and cancers. *Pharmacol Therap* 2023; 244: 108374.
 23. Petřlova J, Potesil D, Mikelova R et al. Atomole voltametric determination of metallothionein. *Electrochim Acta* 2006; 51(24): 5112–5119.
 24. Skotak V, Sehnal K, Banas D et al. Využití Brdičkovy reakce pro detekci metalothioneinu v moči. *Prakt Lék* 2023; 103(6): 299–303.
 25. Hubaux A, Vos G. Decision and detection limits for linear calibration curves. *Anal Chem* 1970; 42(8): 849–851.
 26. Melich L, Fortova M, Vyslouzilova L et al. Analýza metalothioneinu u pacientů se zhoubnými nádory jater. *Klin Onkol* 2023; 36 (Suppl 1): S74–S74.
 27. Brdicka R. Polarographic investigation in serological cancer diagnosis. *Nature* 1937; 139: 1020–1021.
 28. Brdicka R. Application of the polarographic effect of proteins in cancer diagnosis. *Nature* 1937; 139: 330–330.
 29. Dabrio M, Rodríguez AR, Bordin G et al. Recent developments in quantification methods for metallothionein. *J Inorg Biochem* 2002; 88(2): 123–134. doi: 10.1016/s0162-0134(01)00374-9.
 30. Babula P, Masarik M, Adam V et al. Mammalian metallothioneins: properties and functions. *Metallomics* 2012; 4(8): 739–750. doi: 10.1039/c2mt20081c.
 31. Eckschlager T, Adam V, Hrabeta J et al. Metallothioneins and cancer. *Current Prot Pept Sci* 2009; 10(4): 360–375. doi: 10.2174/138920309788922243.
 32. Krizkova S, Fabrik I, Adam V et al. Metallothionein – a promising tool for cancer diagnostics. *Bratisl Lek Listy* 2009; 110(2): 93–97.
 33. Adam V, Fabrik I, Eckschlager T et al. Vertebrate metallothioneins as target molecules for analytical techniques. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 2010; 29(5): 409–418.
 34. Vyslouzilova L, Adam V, Szaboova A et al. Brdicka curve – a new source of biomarkers. *IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine Workshops (BIBMW)*; 2011 Nov 12–15; Atlanta, GA.
 35. Vyslouzilova L, Krizkova S, Anyz J et al. Use of brightness wavelet transformation for automated analysis of serum metallothioneins- and zinc-containing proteins by Western blots to subclassify childhood solid tumours. *Electrophoresis* 2013; 34(11): 1637–1648. doi: 10.1002/elps.201200561.
 36. Tamai Y, Iwasa M, Eguchi A et al. Serum copper, zinc and metallothionein serve as potential biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Plos One* 2020; 15(8): e0237370. doi: 10.1371/journal.pone.0237370.
 37. Kruseova J, Hynek D, Adam V et al. Serum metallothioneins in childhood tumours – a potential prognostic marker. *Int J Mol Sci* 2013; 14(6): 12170–12185. doi: 10.3390/ijms140612170.
 38. Krizkova S, Masarik M, Majzlik P et al. Serum metallothionein in newly diagnosed patients with childhood solid tumours. *Acta Biochim Pol* 2010; 57(4): 561–566.
 39. Tomášek J, Prášek J, Kiss I et al. Liver function assessment in oncology practice. *Klin Onkol* 2012; 25(6): 427–433.
 40. Sawyers CL. The cancer biomarker problem. *Nature* 2008; 452(7187): 548–552. doi: 10.1038/nature06913.
 41. Berndt N, Bulik S, Wallach I et al. Hepatokin1 is a biochemistry-based model of liver metabolism for applications in medicine and pharmacology. *Nat Commun* 201; 9(1): 2386. doi: 10.1038/s41467-018-04720-9.
 42. Sharon A. Antioxidants in liver disease: a focus on thiol supplementation. [online]. Available from: <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pld=11223&meta=generic&catId=31461&id=3859034&ind=148&objTypeID=17>.

Léčba retroperitoneální fibrózy rituximabem, cyklofosfamidem a dexametazonem

následovaná udržovací léčbou rituximabem a dexametazonem dosáhla po 4 měsících vymizení patologické akumulace FDG i vymizení fibrotických hmot, přičemž kompletní remise stále trvá po 3 letech od zahájení léčby. Popis případu a přehled literatury.

Treatment of retroperitoneal fibrosis with rituximab, cyclophosphamide and dexamethasone, followed by rituximab and dexamethasone maintenance, achieved disappearance of pathological PET accumulation of FDG and regression of fibrotic masses after 4 months of therapy and the patient is still in complete remission after 3 years. A case report and literature review.

Čermák A.¹, Foukal J.², Řehák Z.³, Adam Z.⁴, Keřkovský M.², Hruška L.⁵, Borský M.⁶, Doubek M.⁶, Vlažný J.⁷, Pavlovský Z.⁷, Chovancová Z.⁸, Boichuk I.⁴, Štokr M.⁴, Pour L.⁴, Koukalová R.³, Tomiška M.³, Král Z.³

¹ Urologická klinika LF MU a FN Brno

² Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno

³ Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno

⁴ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

⁵ Oddělení zobrazovacích metod, SurGal Clinic s.r.o., Brno

⁶ Centrum molekulární biologie a genetiky, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

⁷ Ústav patologické anatomie LF MU a FN Brno

⁸ Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Východiska: Idiopatická retroperitoneální fibróza je charakterizovaná rozvojem periaortických a periiliakálních zánětlivých infiltrátů s výraznou fibrózou. Léčba rituximabem v kombinaci s glukokortikoidy je účinná, ale léčebné odpovědi nejsou dlouhodobé. U jiných nemocí byly srovnávány léčebné odpovědi dosahované dvojkombinací rituximab a glukokortikoidy s trojkombinací rituximab, cyklofosfamid a dexametazon, která dosáhla vždy delší a hlubší léčebné odpovědi. A proto jsme ji aplikovali i zde. **Případ:** Muž, 56 let, přišel s CT obrazem retroperitoneální fibrózy s unilaterální okluzí ureteru. Biopsie ložiska prokázala retroperitoneální fibrózu s histologickým nálezem onemocnění asociovaného s IgG4. Léčba prednizonem v dávce 1 mg/kg byla špatně tolerována. Proto byla změněna na trojkombinaci rituximabu 375 mg/m² v den 1., cyklofosfamidu 300 mg/m² v infuzi v den 1. a 15. a dexametazonu 20 mg v infuzi v den 1. a 15. v 28denním cyklu. **Výsledky:** Vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET/CT) s fluorodeoxyglukózou (FDG) po 4. měsíci léčby prokazovalo výrazný pokles akumulace FDG a vymizení fibrotické masy. Léčba trvala 8 měsíců a na ni navázala udržovací léčba, rituximab 1 000 mg a dexametazon 20 mg v 6měsíčních intervalech. Při PET/MR kontrole po 3 letech od zahájení léčby trvá vymizení dříve patrné fibrotické masy (kompletní remise). S aktivitou nemoci koreloval počet cirkulujících plazmablastů v periferní krvi. **Závěr:** Léčba retroperitoneální fibrózy kombinací rituximabu, cyklofosfamidu a dexametazonu dosahuje velmi rychle vymizení patologické akumulace FDG a fibrotické retroperitoneální masy již po 4 měsících léčby.

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

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

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

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



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

Obdrženo/Submitted: 13. 6. 2024
Přijato/Accepted: 25. 7. 2024

doi: 10.48095/ccko2024354

Kontrolní PET/MR zobrazení po 3 letech od zahájení léčby potvrdilo kompletní remisi nemoci s vymizením patologické akumulace FDG a s kompletním vymizením dříve zřetelných fibrotických mas. Stále je ale nutná udržovací léčba rituximabem, jak lze odvodit z vzestupu počtu cirkulujících plazmablastů při prodloužení intervalu mezi aplikací rituximabu.

Klíčová slova

retroperitoneální fibróza – onemocnění asociované s IgG4 – rituximab – cyklofosfamid – cirkulující plazmablasty v periferní krvi

Summary

Background: Idiopathic retroperitoneal fibrosis is characterized by the development of inflammatory infiltrates with marked fibrosis along the large retroperitoneal vessels. Rituximab in combination with glucocorticoids constitute an effective therapy, but the responses are not long-lasting. In other similar situations, addition of cyclophosphamide to the combination achieved longer and deeper responses. This was the reason to use the triple combination in this case. **Case:** A 56-year-old man came with four weeks lasting abdominal pain with CT finding of retroperitoneal fibrosis with unilateral ureteral occlusion. Biopsy confirmed retroperitoneal fibrosis with histological findings of IgG4-associated disease. Treatment with prednisone was poorly tolerated. Therefore, the patient was switched to the combination of rituximab 375 mg/m² on day 1, cyclophosphamide 300 mg/m² in infusion in days 1 and 15, plus dexamethasone 20 mg in infusion on days 1 and 15, repeated in a 28-day cycle. **Results:** Fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET/CT) examination after 4 months of treatment showed a marked decrease in FDG accumulation and complete disappearance of the fibrotic mass. After 8 months, the induction therapy was followed by maintenance therapy with rituximab 1,000 mg plus dexamethasone 20 mg in 6-month intervals. Control PET/MR examination after 3 years is consistent with complete remission. The number of circulating plasmablasts correlated with the disease activity. **Conclusion:** Treatment of retroperitoneal fibrosis with the tripple combination of rituximab, cyclophosphamide and dexamethasone achieved a very rapid disappearance of pathological FDG accumulation and fibrotic retroperitoneal mass, with complete disappearance achieved after 4 months of treatment. After 3 years of maintenance therapy, the disease is still in complete remission on PET/MR examination. We suggest to continue the maintenance therapy with rituximab because of some increase in the number of circulating plasmablasts after prolongation of the intervals between rituximab administration.

Key words

retroperitoneal fibrosis – IgG4-related disease – rituximab – cyclophosphamide – circulating plasmablasts

Úvod

Poznatky z oblasti imunity a chorob imunitou vyvolaných, a tím i jejich klasifikace, se rychle vyvíjejí a mění náš pohled na etiopatogenezi četných chorob. V minulém století jsme si pod termínem „imunitou způsobené nemoci“ představovali choroby způsobené protilátkovou (adaptivní) imunitou. Koncept autoinflamatorních chorob způsobených poruchou vrozené imunity byl popsán poprvé v roce 1999 [1]. A tak vznikla duální koncepce autoinflamatorních a autoimunitních chorob. To byly dva krajní póly a mezi ně byly umístěny choroby s komplexní etiologií autoimunitní i autoinflamatorní (např. spondylartritida či reaktivní artritida). Tyto představy ilustruje schéma 1, zveřejněné v časopisu *Autoimmune Review* v roce 2021 [2].

Idiopatickou retroperitoneální fibrózu a onemocnění asociované s IgG4 (IgG4-related disease – IgG4-RD) by v tomto schématu z roku 2021 bylo možné přiřadit ke skupině chorob se smíšenými poruchami imunity.

I tato klasifikace však byla postupně překonána a dnes se v kategorii imu-

nitně podmíněných chorob kromě starších kategorií autoimunitních a autoinflamatorních hovoří o inflamazopatiích, interferonopatiích, poruchách NFkB dráhy, monogenních vaskulitidách, poruchách zpracování antigenu, poruchách proteazomu a dalších molekulárně definovaných příčinách imunitních chorob. K imunitou mediovaným chorobám patří i IgG4-RD, Castlemanova choroba a také idiopatická retroperitoneální fibróza.

Pro lékaře nespécialistu na imunologii se tato diverzita příčin pomalu stává nepřehlednou. Nicméně schéma 1 umožňuje udělat si alespoň hrubou představu o komplexnosti těchto chorob, a proto je zde uvádíme.

Idiopatická retroperitoneální fibróza byla popsána v roce 1948 [3]. Podrobné poznání etiopatogeneze této nemoci však stále chybí. Byly sice popsány změny v tkáňové koncentraci jednotlivých cytokinů a predominantní výskyt u některých HLA skupin, ale to je zatím vše.

Ústup nemoci po kortikoidech, po rituximabu ale i po jiných formách bio-

logické léčby, která cílí na imunitní děje, je důkazem imunitní etiopatogeneze této nemoci [4]. Od roku 2012 víme, že může být asociována s IgG4-RD [4]. V domácí literatuře na souvislost retroperitoneální fibrózy s IgG4-RD jako první upozornili v roce 2013 Laco et al. a v roce 2015 Průcha et al. [5,6]. A tak v roce 2024 mluvíme o retroperitoneální fibróze asociované s IgG4-RD a o idiopatické retroperitoneální fibróze bez průkazu této asociace. Důležité je, že léčba obou těchto forem má stejná pravidla [4].

Retroperitoneální fibróza je jednou z široké palety příčin bolestí v bederní krajině. Tato poměrně vzácná diagnóza přivádí pacienty k lékařům často s bolestmi v průběhu ureteru, které se promítají jak do lumbální krajiny, tak i do levého či pravého hypogastria, mohou vyzařovat do oblasti třísla a u mužů i do varlete. Na cílené otázky pacient obvykle odpoví, že bolest má intermitentní až kolikovitý charakter, takže často vznikne podezření na litiázu v ureteru. Jak ilustrujeme v popisu případu, pečlivá anamnéza vedla k správnému nasměrování

Monogenní autoinflamatorní poruchy	Komplexní autoinflamatorní poruchy	Směšené poruchy	Polygenní autoimunitní poruchy	Monogenní autoimunitní poruchy
VEXAS syndrom FMF PAAND TRAPS CAPS NLRP12-AD DADA2 HA20	AOSD Schnitzlerův syndrom PFAPA IRP SAPHO CD/UC Dna	Behcetův syndrom reaktivní artritida psoriáza ankylozující spondylartritida	revmatoidní artritida PBC SLA myastenia gravis ANCA asociované vaskulitidy	ALPS IPEX APECED

Schéma 1. Klasifikace imunitními reakcemi indukovaných chorob dle podílu poruchy vrozené a adaptivní imunity. Upraveno dle [2]. Rozdíly v projevech mohou odrážet variabilní roli autoimunitního a autoinflamatorních faktorů podílejících se na etiopatogenezi. Na obou stranách spektra jsou vzácné monogenní nemoci a mezi nimi polygenní choroby. Schéma obsahuje jen častější nemoci nikoliv všechny pro jejich vysoký počet

APECED – autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy, AOSD – Stillova choroba dospělých, ALPS – autoimmune lymphoproliferative syndrome, CAPS – periodický syndrom asociovaný s kryopyrinem, CD – Crohnova choroba, DADA2 – deficiencie ADA2, FMF – familiární středomořská horečka, HA20 – haploinsuficience A20, IPEX – immune dysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome, IRP – idiopatická rekurentní perikarditida, NLRP12-AD – autoinflamatorní onemocnění asociované s NLRP12, PAAND – autoinflamatorní onemocnění s neutrofilní dermatózou asociované s pyrinem, PBC – primární biliární cirhóza, PFAPA – periodická horečka s aftózní stomatitidou, faryngitidou a adenitidou, SAPHO – synovitida, akné, pustulóza, hyperostóza a osteitida, SLE – systémový lupus erythematodes, TRAPS – periodický syndrom asociovaný s TNF-receptorem, UC – ulcerózní kolitida, VEXAS – V = vakuoly, E = E1 enzym, X = vazba na X chromozom, A = autoinflamatorní onemocnění, S = somatické postižení.

pacienta do urologické péče. Retroperitoneální fibróze věnovali pozornost četní domácí autoři, urologové, nefrologové i revmatologové [7–12].

Cílem tohoto článku je demonstrovat, že:

- intenzivní počáteční léčba s navazující udržovací léčbou antiCD20 protilátkou, rituximabem v kombinaci s cyklofosfamidem a dexamezonem vede k velmi rychlému poklesu akumulace fluorodeoxyglukózy (FDG) v ložisku, řádově v měsících, ale i k poměrně rychlému mizení fibrotických hmot v retroperitoneu, jak dokazuje připojená dokumentace. Na CT provedeném po 4 měsících léčby je popsána kompletní regrese. Ta byla potvrzena i PET/MR zobrazením v roce 2024.
- Cirkulující plazmablasty korelují s aktivitou této nemoci a mohou pomoci při rozhodování o délce udržovací léčby.

V následujícím textu přinášíme přehled informací o této velmi vzácné nemoci. Pacient podepsal standardní in-

formovaný souhlas v souladu s poslední Helsinskou deklarací, který byl vytvořen pro pacienty naší nemocnice.

Popis případu

Pacient, narozený v roce 1965 (56 let), doposud nebyl vážně nemocen a žádné léky dlouhodobě neužíval. Kolem Vánoc 2020 začal pociťovat křečovitě bolesti v pravém hypogastriu s vyzařováním do třísla a do pravé bederní krajiny. Intenzita bolesti v průběhu dne kolísala a s postupem času se zvyšovala. Při první návštěvě nízkoprahového příjmu nemocnice byly jeho bolesti mylně zhodnoceny jako lumbago, a pacient byl odeslán bez dalšího vyšetřování domů s doporučením neurologického vyšetření. Naštěstí jeho praktická lékařka analyzovala pečlivěji charakter bolestí a jejich průběh v čase, a tak z podrobné anamnézy vyvodila, že potíže odpovídají kolikovitým bolestem při ureterolitiáze. A proto pacienta poslala na urologii.

Urologové diagnostikovali sonograficky hydronefrózu na pravé straně.

Akutní CT zobrazení potvrdilo hydronefrózu bez obturující litiázy a odhalilo patologickou tkáň v retroperitoneu obklopující velké cévy a pravostranný ureter. Zavedený JJ stent obnovil drenáž ledviny. Kontrolní CT po zavedení JJ stentu, nyní již s aplikací kontrastní látky v březnu 2021, zviditelnilo patologický, postkontrastně se sytící infiltrát kolem bifurkace aorty a dolní duté žíly. Pravostranný ureter byl částečně do tohoto infiltrátu také zavzatý. Laparoskopicky byl odebrán materiál na histologii.

Komplexní vyšetření materiálu na patologii prokázalo všechny charakteristické znaky IgG4-RD. Imunohistochemické vyšetření popsalo velmi četné IgG4⁺ plazmocytů až 70/HPF (high power field neboli zorné pole při velkém rozlišení). V odebraném materiálu byla prokázána fibróza, byly přítomny denzní lymfoplazmocytní infiltráty a obliterativní flebitida, tedy všechny čtyři znaky, které vyžadují kritéria pro histologické stanovení diagnózy IgG4-RD. Proliferativní index Ki67 byl 25 %.

Tab. 1. Indukční léčba onemocnění asociovaného s IgG4 s retroperitoneální fibrózou a hydronefrózou.

	Datum	Rituximab, celková dávka	Cyklofosfamid, celková dávka	Dexametazon, celková dávka
I. cyklus	11. 06. 2021	800 mg	600 mg	20 mg
II. cyklus	08. 07. 2021	800 mg	600 mg	20 mg
III. cyklus	05. 08. 2021	800 mg	600 mg	20 mg
IV. cyklus	02. 09. 2021	800 mg	600 mg	20 mg
V. cyklus	30. 09. 2021	800 mg	600 mg	20 mg
VI. cyklus	26. 10. 2021	800 mg	600 mg	20 mg
VII. cyklus	23. 11. 2021	800 mg	600 mg	20 mg
VIII. cyklus	21. 12. 2021	800 mg	600 mg	20 mg
Udržovací léčba rituximabem 1 000 mg v infuzi a dexametazonem 20 mg v rámci premedikace				
1. aplikace	19. 7. 2022	1 000 mg	0	20 mg
2. aplikace	21. 12. 2022	1 000 mg	0	20 mg
3. aplikace	03. 08. 2023	1 000 mg	0	20 mg
4. aplikace	30. 05. 2024	1 000 mg	0	20 mg

Vzhledem k tomu, že IgG4-RD může mít i vícečetná ložiska, bylo 2. 6. 2021 provedeno vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET/CT) s radiofarmakem FDG. Toto vyšetření zachytilo metabolicky aktivní infiltrát, který obkružoval kaudální část břišní aorty v oblasti bifurkace (maximální standardizovaná hodnota utilizace (SUV_{max}) = 16) a dále obkružoval odstup pravostranných společných ilických cév (SUV_{max} = 11). Kranálně infiltrát zasahoval do výše dolních okrajů ledvin, kaudálně k bifurkaci aorty. Obdobný metabolicky aktivní infiltrát byl v oblasti společných ilických tepen až po jejich bifurkaci. Vyjma tohoto nálezu nebyla v organismu prokázána další patologická ložiska s patologickou akumulací FDG.

Laboratorní vyšetření před léčbou neprokázalo žádné patologické odchylky. Krevní obraz byl zcela v normě, vč. nezvýšeného počtu eozinofilů.

Markery zánětu nebyly zvýšeny, pouze první hodnota CRP byla 11 mg/l a další byly již ve fyziologickém rozmezí (< 5 mg/l). Kvantitativní vyšetření imunoglobulinů bylo v normálním rozmezí, celkové IgG 11,70 (7,5–15,6) g/l, celkové IgA 2,68 (0,82–4,53) g/l, celkové IgM 1,85 (0,46–3,04) g/l a cel-

kové IgE 149 (0–100) kU/l). Koncentrace IgG4 v séru byla v normě 1,36 (0,08–1,40) g/l, což ovšem IgG4-RD nevyklučuje. Patologické však byly hodnoty cirkulujících plazmablastů.

Iniciální léčba byla založena na prednizonu v dávce 1 mg/kg, což u našeho pacienta bylo 80 mg/den. Pacient však prednizon v uvedené dávce začal brzy velmi špatně tolerovat, zvyšovaly se ranní glykemie, měl poruchy spánku a po 14 dnech léčby vůbec neustupovaly symptomy nemoci, spíše byly intenzivnější.

Pro závažné nežádoucí účinky léčby glukokortikoidy jsme přešli na léčebnou kombinaci, kterou s úspěchem používáme pro léčbu našich pacientů s IgG4-RD, ale i pacientů s multicentrickou Castlemannovou chorobou a kterou jsme dříve používali pro léčbu Waldenströmovy makroglobulinemie.

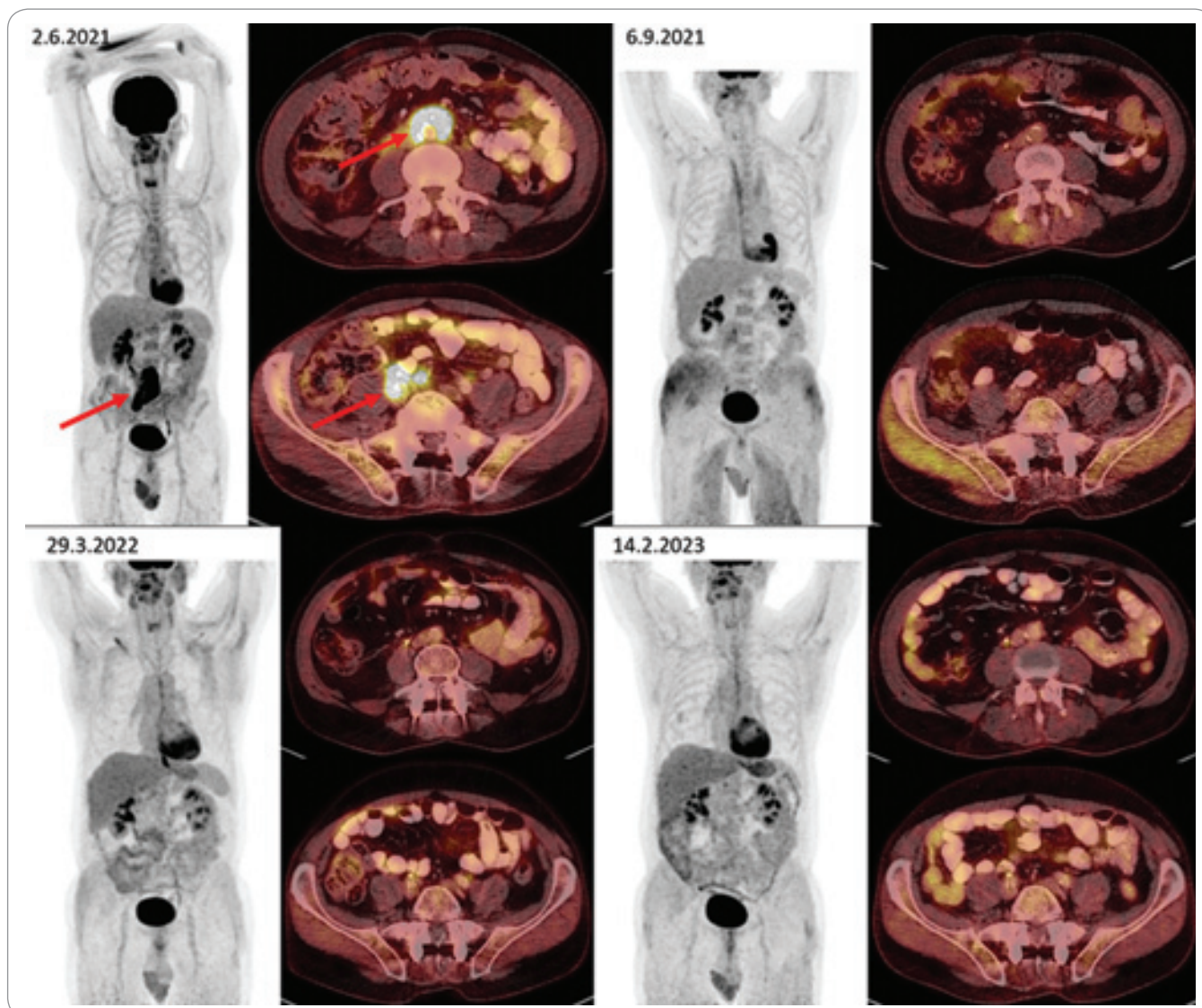
Pacient dostával rituximab v dávce standardně používané u lymfoproliferací (375 mg/m²) v infuzi 1× za 28 dní, nízkou imunosupresivní dávku cyklofosfamidu 300 mg/m² (600 mg celková dávka) v infuzi 1. a 15. den a dexametazon 20 mg v infuzi 1. a 15. den v 28denním cyklu. Prednizon jsme postupně vysadili. Data podávané léčby a použité dávky jsou

uvedeny v tab. 1. Rituximab byl podáván pouze 1. den cyklu, cyklofosfamid a dexametazon pak 1. a 15. den 28denního cyklu ve formě nitrožilní infuze.

Na tuto dobře tolerovanou léčbu jsme pak navázali dle mezinárodního doporučení udržovací léčbou, rituximab v celkové dávce 1 000 mg + dexametazon 20 mg v infuzi v šestiměsíčních intervalech. Mezi třetí a čtvrtou aplikací se neplánovaně prodloužil interval a hned se to odrazilo na vzestupu počtu cirkulujících plazmablastů.

Účinek léčby jsme sledovali laboratorně monitorováním cirkulujících plazmablastů a také zobrazovacími technikami FDG-PET/CT vyšetřením a FDG-PET/MR zobrazením.

V červnu roku 2021, před zahájením léčby popisovanou trojkombinací, která vystřídala předchozí léčbu prednizonem, bylo významné reziduum retroperitoneální fibrotické masy v korelaci s vysokou metabolickou aktivitou při FDG-PET/CT vyšetření. V rámci něj bylo provedeno i kontrastní CT vyšetření, na kterém je ložisko dobře zřetelné. Na dalším PET/CT z 6. 9. 2021 je významná regrese ložiska fibrózy i v CT obraze, nicméně jde o nativní low-dose CT zobrazení, na kterém je skutečně trochu slo-



Obr. 1. Vývoj retroperitoneální fibrózy při zobrazení metodou FDG-PET/CT. Pacient s ložiskem retroperitoneální fibrózy s histologicky prokázanou diagnózou onemocnění asociovaného s IgG4. Šipkami jsou označeny kraniální a kaudální porce metabolicky aktivní infiltrace v retroperitoneu obkružující kaudální část břišní aorty, oblast bifurkace a dále odstup pravostranných společných ilických cév (v infiltrátu je zavzat pravostranný močovod s JJ stentem). Pacient byl léčen rituximabem, dexametazonem a cyklofosfamidem. Po léčbě a v kontrolních vyšetřeních PET/CT tato metabolicky aktivní infiltrace zaniká. Další akumulace radiofarmaka v rámci variant fyziologického zobrazení.

FDG – fluorodeoxyglukóza

žitější odlišit případné reziduum např. od cévních struktur.

K největší regresi tedy došlo v rozmezí června a září 2021. Následovalo CT vyšetření s kontrastní látkou z října 2021, ze kterého pochází námi vybrané obrázky. Zde by se dalo spekulovat maximálně o nějakém minimálním lemovitém reziduu, jehož odlišení je spíše již nad možností dané metody, každopádně významné (měřitelné) reziduum zde není vidět, podobně jako u násle-

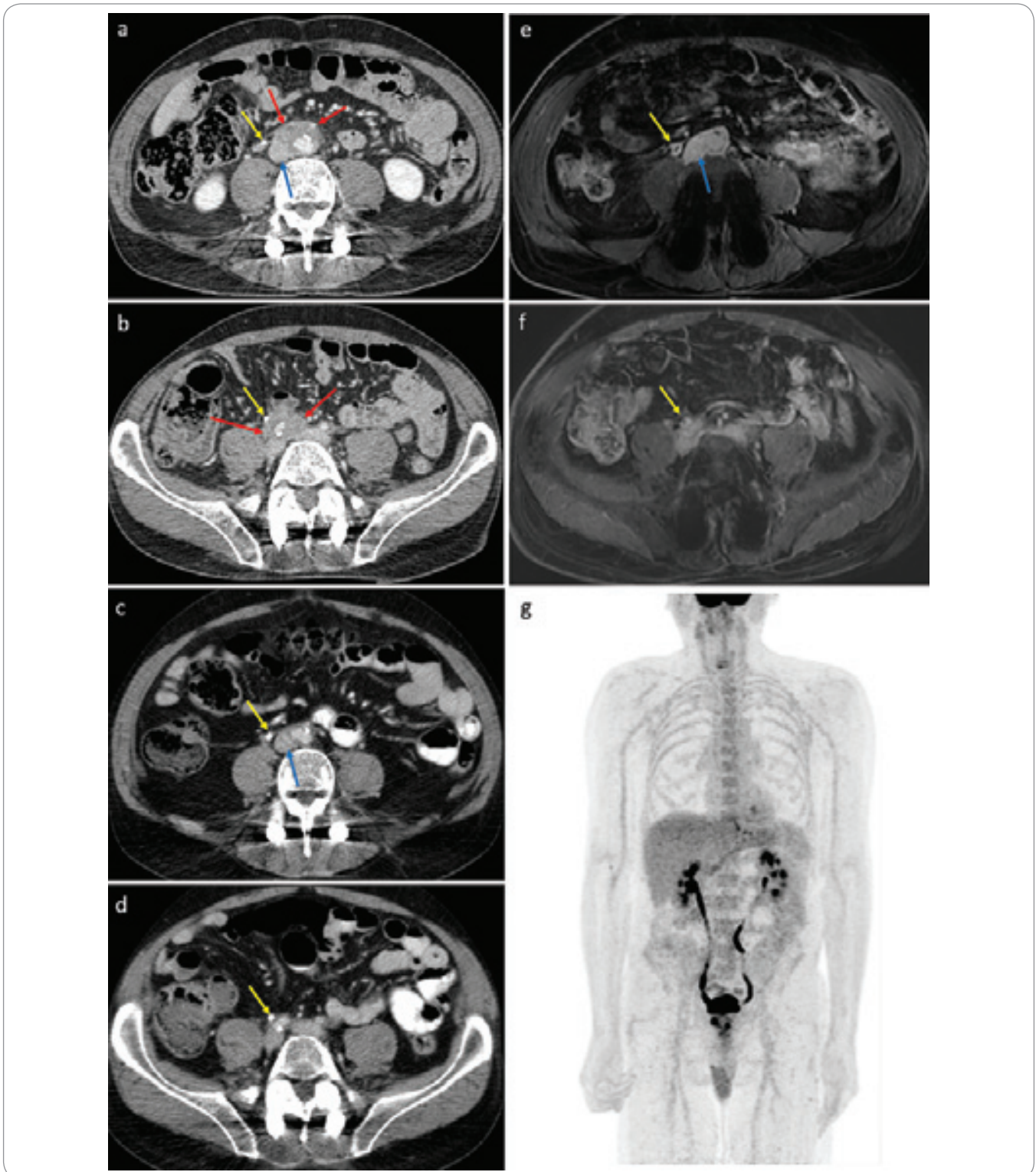
dujících vyšetření vč. PET/CT z února 2023 a PET/MR. Jinými slovy, jde o maximální regresi, jakou lze vůbec očekávat.

Závěry těchto vyšetření dokládají obr. 1–4. Složený obr. 1 dokumentuje stav před léčbou a vývoj při léčbě z pohledu FDG-PET/CT zobrazení. Složený obr. 2 zobrazuje stav před léčbou a vývoj při léčbě metodou CT s kontrastem a metodou PET/MR zobrazení. Obr. 3 a 4 dokumentují totální vymizení infiltrátu při posledním PET/MR zobrazení.

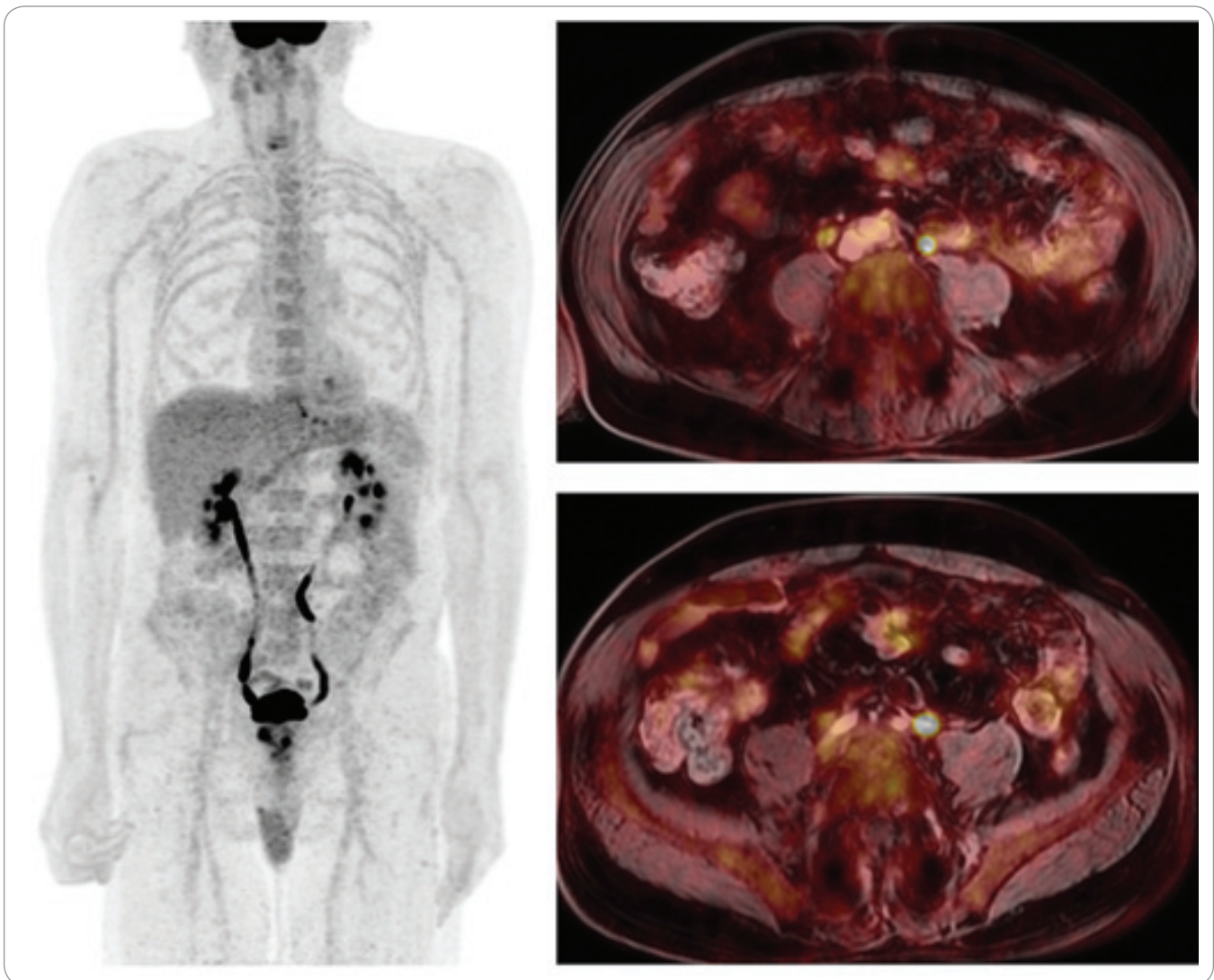
Koncentrace podtřídy IgG4 nebyla vstupně zvýšená, a tak jsme ji dále nevyšetřovali. Pro sledování aktivity nemoci jsme vyšetřovali pouze počet cirkulujících plazmablastů metodou průtokové cytometrie (tab. 2).

Nyní, v průběhu udržovací léčby, je pacient téměř bez subjektivních potíží. Má sice stále laboratorní hematurii, ta snad ale ustane po definitivním odstranění stentu.

Protože délka udržovací léčby není nikde přesně definována, bude rozho-



Obr. 2. Vývoj retroperitonální fibrózy dokumentovaný zobrazením CT s kontrastem a zobrazením PET/MR. Vývoj infiltrátu na CT a PET/MR. Horní řada – úroveň bifurkace aorty, dolní řada – úroveň společných ilických cév; a, b) CT břicha před léčbou – 3/2021: a) sytící se infiltrát (červené šipky) kolem aorty a před dolní dutou žilou (modrá šipka), zavedený stent v pravém močovodu (žlutá šipka); b) sytící se infiltrát (červené šipky) kolem společných ilických cév vpravo, ventrálně dosahuje ke kličce ilea a pravému močovodu se stentem (žlutá šipka), vlevo dosahuje k levé společné ilické žíle; c, d) CT břicha po zahájení léčby – 10/2021: kompletní vymizení infiltrátu, pravý močovod se stentem (žlutá šipka), dolní dutá žíla (modrá šipka); e, f, g) PET/MR v průběhu léčby – 3/2024: e, f) cílené postkontrastní MR prokazuje vymizení původního infiltrátu, pravý močovod se stentem (žlutá šipka), dolní dutá žíla (modrá šipka); g) PET/MR bez zvýšené aktivity v místě původního infiltrátu.



Obr. 3. Poslední PET/MR zobrazení dokumentující totální vymizení infiltrátu (3/2024). Vlevo PET – nadále bez zvýšené aktivity v místě původního infiltrátu; vpravo – fúze PET + MR, v úrovni bifurkace aorty i společných ilických tepen již bez infiltrátu.

dování o jejím pokračování či ukončení založeno na počtu cirkulujících plazmablastů v periferní krvi.

Nicméně při prodloužení intervalu udržovací léčby vidíme vzestup cirkulujících plazmablastů, což signalizuje trvalou tendenci k reaktivaci nemoci.

Vývoj nemoci na FDG-PET/CT zobrazení dokumentuje obr. 1.

Diskuze

Definice nemoci a její incidence

Retroperitoneální fibróza je termín používaný pro nález fibrotických retroperitoneálních infiltrátů, které často způsobují obstrukci ureteru. Původní název má tato nemoc po urologovi, který ji popsal již v roce 1948, Ormondova choroba [3].

Klasické dřívější členění bylo na idiopatickou formu, která činila > 75 % všech případů, a na sekundární, u níž lékaři předpokládali určité zevní vyvolávající příčiny. Průkaz souvislosti zevních příčin se vznikem retroperitoneální fibrózy však nebyl etiopatofyziologický, ale jen epidemiologický [4]. Po roce 2012, kdy byla rozpoznána, popsána a definována nová jednotka IgG4-RD, se retroperitoneální fibróza rozčlenila na:

- retroperitoneální fibrózu s průkazem IgG4-RD;
- idiopatickou retroperitoneální fibrózu bez průkazu IgG4-RD [5–7].

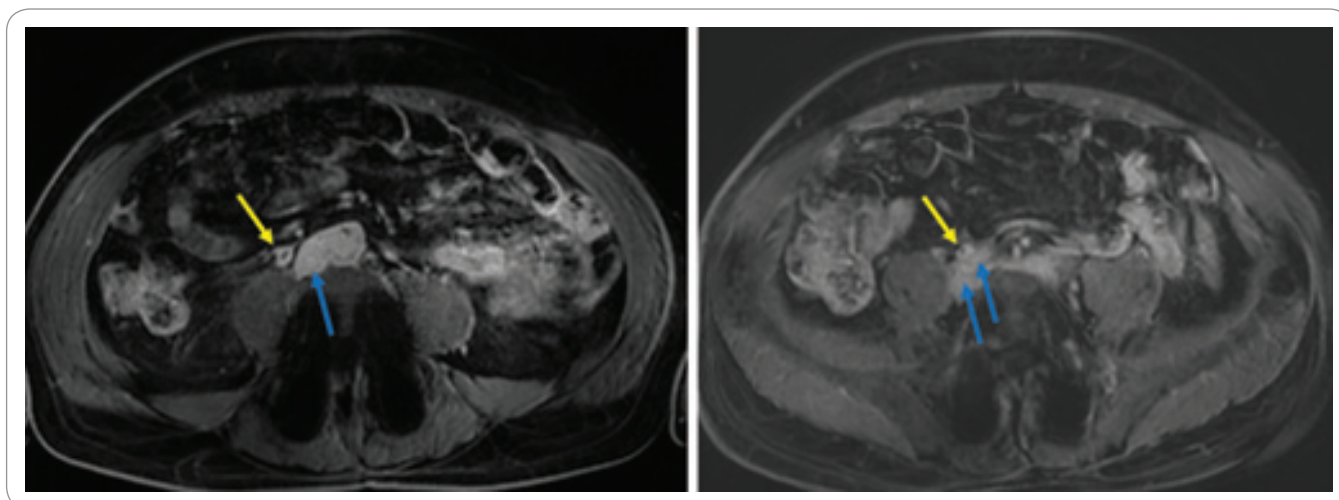
Zásadní je, že léčba je stejná jak u retroperitoneální fibrózy s prokázanou aso-

ciací s IgG4-RD, tak i u retroperitoneální fibrózy bez tohoto průkazu [4].

Incidence této nemoci není v ČR zmapována. Zahraniční prameny uvádějí incidenci 0,1–1,3 případu/100 000 osob. Poměr mužů a žen je 2 : 1 až 3 : 1. Nemoc je nejčastěji diagnostikována ve věku 55–60 let [3,9].

Patofyziologie nemoci

Retroperitoneální fibróza, ať již s průkazem asociace, či bez průkazu asociace s IgG4-RD, je imunitní choroba vedoucí k tvorbě fibrotizujícího zánětlivého infiltrátu, který postihuje adventicii abdominální aorty a ilických arterií a přechází na okolní retroperitoneum. Histologické vyšetření odebraného vzorku tkáně od-



Obr. 4. Poslední PET/ MR zobrazení dokumentující totální vymizení infiltrátu (3/2024), MR cíleně v portovenózní fázi. Horní snímek – úroveň bifurkace aorty, bez infiltrátu kolem aorty a dolní duté žíly (modrá šipka), pravý ureter se stentem (žlutá šipka); dolní snímek – úroveň společných ilických cév, bez infiltrátu kolem společných ilických cév vpravo (modré šipky), pravý ureter se stentem (žlutá šipka).

Tab. 2. Vývoj cirkulujících plazmablastů v periferní krvi, stanovený průtokovou cytometrií a vývoj koncentrace IgG.

Datum	Počet plazmablastů/ml, (fyziologické hodnoty v periferní krvi < 650/ml)	Koncentrace IgG, g/l (fyziologické rozmezí 7–16 g/l)
01. 06. 2021	6 700	11,30
08. 07. 2021	1 520	8,50
03. 09. 2021	378	7,40
27. 10. 2021	416	6,68
24. 01. 2023	3 000	8,9
30. 05. 2024	2 160	9,37
30. 05. 2024	aplikace rituximabu 1 000 mg v infuzi	
06. 06. 2024	570	

povídá kombinaci chronického zánětu s fibrotizací. Proto byl také použit termín chronická periaortitida, která může zahrnovat i zánětlivá aneurysmata abdominální aorty a perianeurysmatickou fibrózu. Zánětlivé infiltráty obsahují četné lymfocyty, plazmatické buňky a makrofágy. Tyto fibrotizující záněty byly patologiím známy již dávno.

Klinické příznaky a laboratorní nálezy

Bolesti

Pravidelně je tato nemoc provázena bolestí v bederní oblasti, případně bolestí břicha, kterou pacienti často lokalizují do průběhu ureteru neboli do levého

či pravého hypogastria. Někdy je bolest pocíťována i v třísle. Bolesti jsou obvykle tupé, nejsou ovlivnitelné změnou polohy, často jsou intenzivněji pocíťovány v noci. Postižení ureteru může občas imitovat koliku [3–12]. Systémové zánětlivé příznaky provázejí jen některé případy této nemoci [9], náš pacient je neměl.

Urologické příznaky

K urologickým příznakům patří bolesti varlete, hydrokéla, případně varikokéla. Varikokéla je důsledkem komprese spermatické žíly retroperitoneální fibrózou [9], ale ten stejný příznak může signalizovat tumor ledviny s trombotizací renální a spermatické žíly!

Pokud je tento proces limitovaný na periaortální oblast, tak ke kompresi ureteru nemusí dojít, pokud proces postihuje oblast periiliakální, tak ke kompresi ureteru dochází. Někdy může postižení dalšího ureteru následovat roky od počátku nemoci [5–12]. Pokud nemoc není včas léčena, tak může být dokonce příčinou ileózního stavu, jak popsali čeští chirurgové.

Cévní příznaky a další komplikace

Pokud při retroperitoneální fibróze dojde i k postižení cév a ke tvorbě aneurysmat v oblasti břišní aorty a ilických arterií, je třeba tato aneurysmata sledovat a případně léčebně zasáhnout [9]. IgG4-RD může imitovat maligní choroby, jak bylo popsáno v Klinické onkologii [13].

Histologická kritéria IgG4-RD

IgG4-RD nemá jednoznačný marker, jehož přítomnost či nepřítomnost by rozhodovala, zda je, či není nemoc přítomna. Proto byla přijata kritéria, která pomáhají histologické závěry zařadit do tří kategorií, na jistou nebo pravděpodobnou chorobu IgG4-RD a na nálezy nedostačující pro potvrzení této nemoci. Nepotvrzení této nemoci neznamena její vyloučení.

V literatuře se u IgG4-RD popisuje charakteristický histologický nálezy, který zahrnuje storiformní (rohožovitě uspořádanou) fibrózu, obliterativní flebitidu

Tab. 3. Bostonská kritéria pro onemocnění asociované s IgG4 [14].**1. Nález vysoce suspektní pro IgG4 asociovanou chorobu**

Jsou přítomny minimálně 2 z 3 následujících histologických znaků:

- denzní lymfoplazmocytní infiltrát;
- fibróza, obvykle storiformní;
- obliterativní flebitida.

A zároveň:

- poměr plazmocytů: > 40 % IgG4+/IgG;
- počet IgG4+ plazmocytů v jednom HPF: množství IgG4+ plazmocytů je orgánově specifické, pohybuje se v rozmezí 10–200/HPF.

2. Nález pravděpodobně svědčící o onemocnění asociovaném s IgG4

Nejsou přítomny všechny histologické znaky.

Obvykle přítomen pouze 1 histologický znak (typicky denzní lymfoplazmocytní infiltrát) a požadované množství IgG4+ plazmocytů.

Pro potvrzení diagnózy jsou vyžadovány další laboratorní a radiologické nálezy:

- IgG4 v séru > 135 ml/dl;
- případné poškození dalších orgánů.

3. Nález nedostatečný pro stanovení onemocnění asociovaného s IgG4

- V případě, že nález nesplňuje ani jednu z předchozích kategorií;
- tento nález však nevylučuje přítomnost IgG4 asociované choroby – mohou být přítomny odběrové artefakty, nereprezentativní vzorek či pokročilé stadium fibrózy.

HPV – high power field (zorné pole mikroskopu při největším zvětšení)

a denzní lymfoplazmocytní infiltrát se zvýšeným množstvím IgG4+ plazmocytů.

Vzhledem k tumoriformnímu charakteru těchto lézí připadají diferenciativně diagnosticky v úvahu mimo jiné zejména mezenchymální tumory, např. inflamatorní myofibroblastický tumor.

Pro diagnostiku IgG4-RD byla přijata kritéria, dle nichž lze zařadit histologické nálezy do tří kategorií:

- vysoce suspektní;
- pravděpodobný;
- nález nedostatečný pro stanovení IgG4-RD.

Těmto kritériím se říká Bostonská kritéria, podle města, v němž se konala konference, na níž byla tato kritéria přijata [14]. Uvádíme je v tab. 3.

Základem diagnostiky je mimo jiné průkaz IgG4 v plazmocitech a procentuální počet plazmocytů s pozitivitou IgG4 ze všech plazmocytů (IgG4+/IgG+). Pokud je poměr IgG4+/IgG+ plazmocytů > 40 %, je splněno jedno důležité kritérium IgG4-RD.

V našem případě byla splněna kritéria kategorie 1: nález vysoce suspektní pro IgG4-RD. Imunohistochemické vyšetření popsalo velmi četné IgG4+ plaz-

mocyty (až 70/HPF) a dále všechny tři charakteristické znaky pro IgG4-RD: fibrózu, denzní lymfoplazmocytní infiltrát a obliterativní flebitidu [14], jak ilustruje obr. 5.

Uvedená Bostonská kritéria se jeví jako zcela jasná. Bohužel nejsou jediná. Na mezinárodní přijetí kandidovala společná kritéria Evropské a Americké revmatologické společnosti z roku 2020 [15,16]. V roce 2024 byla zveřejněna nová japonská kritéria [17], která vychází z původních Bostonských kritérií z roku 2012. Tato exploze kritérií signalizuje obtížnost správného rozpoznání této nemoci [18,19]. Ale i při existenci více kritérií pro IgG4-RD se autoři většiny publikací o retroperitoneální fibróze shodují, že kolem 50 % případů retroperitoneální fibrózy má prokazatelné znaky IgG4-RD [20–24]. Nenaplnění těchto histologických kritérií však neznamená, že etiopatogeneze je odlišná. Účinnost stejné léčby v případech retroperitoneální fibrózy s naplněnými či nenaplněnými kritérii IgG4-RD signalizuje podobnou imunitní etiopatogenezi.

Histopatologii retroperitoneální fibrózy se podrobně zabývají články psané našimi předními patology dr. Ka-

marádovou [5], prof. Hermanovou a prof. Plankem [25–28].

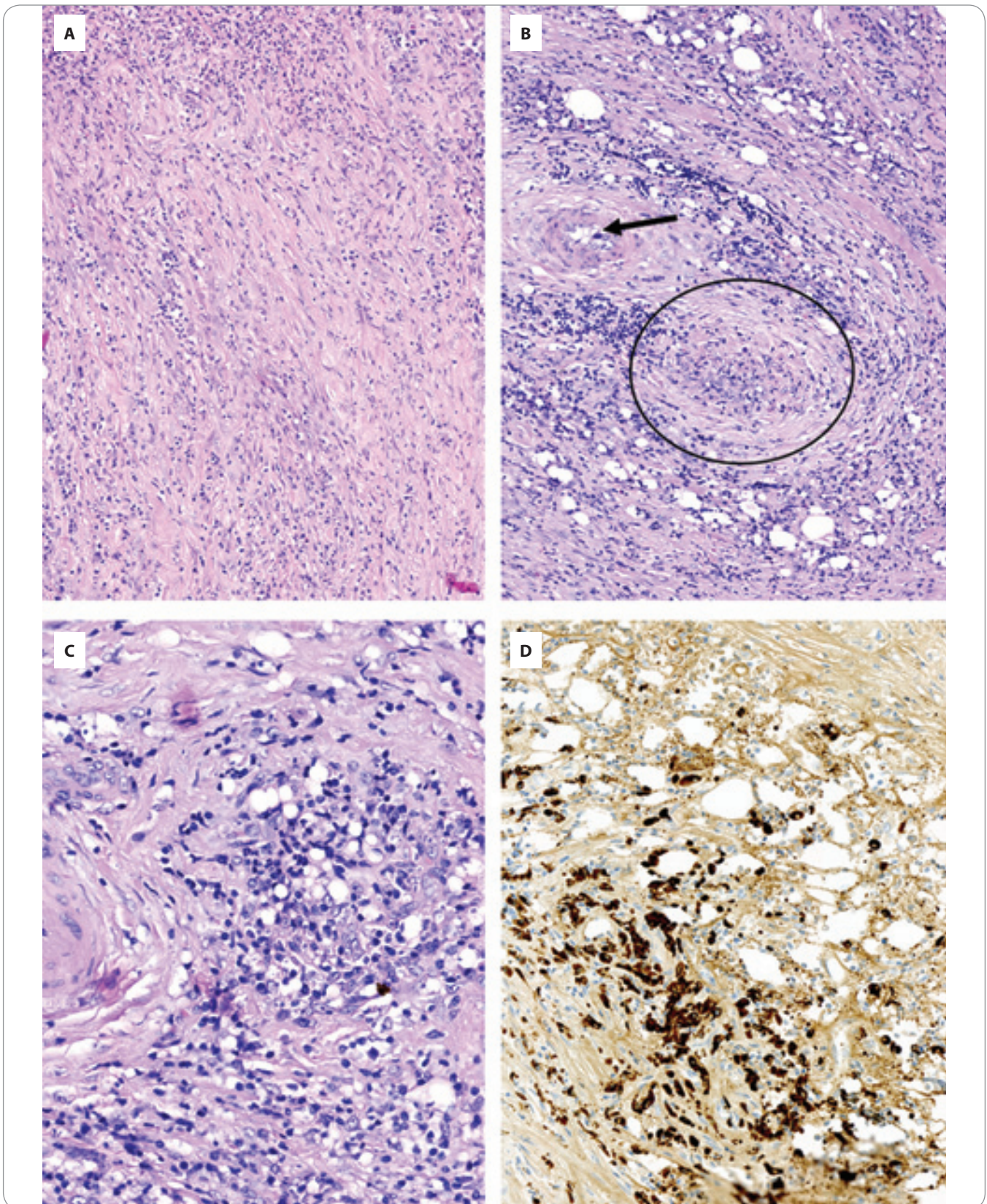
Laboratorní nálezy a markery IgG4-RD

Sedimentace erytrocytů a hodnota CRP jsou zvýšeny u nadpolovičního počtu pacientů. Vysoké hodnoty CRP jsou provázány intenzivními systémovými příznaky. Vývoj těchto parametrů nekoreluje s vývojem fibrotického ložiska. A ani k časně detekci relapsu nelze použít tyto laboratorní parametry systémové zánětlivé reakce (CRP či sedimentace) [5–12]. Pacienti, kteří splní morfologickou diagnózu IgG4-RD, mohou mít zvýšené laboratorní markery této choroby, podtřídu IgG4 a počet cirkulujících plazmablastů, které pak lze používat pro sledování aktivity nemoci.

U popisované nemoci bývají často také patologické hodnoty antinukleárních protilátek, protilátek proti štítné žláze nebo pozitivní průkaz revmatoidního faktoru bez jednoznačné signifikance [29–31].

Podtřída IgG4

V současnosti není známa příčina vzestupu koncentrace IgG4 u IgG4-RD, a tak je pochopitelná tendence nazývat tento jev epifenomenem. Také IgE bývá často



Obr. 5. Histologické znaky onemocnění asociovaného s IgG4. A) Storiformní (rohožovitá) fibróza; B) obliterativní flebitida: elipsa označuje obliterovanou vėnu, stěna i lumen cėvy jsou prostoupeny lymfoplazmocytární zánětlivou celulizací, šipkou je v blízkosti vėny je označena arterie bez obliterace (arterie jsou u onemocnění asociovaného s IgG4 postiženy méně často); C) fibróza s denzním lymfoplazmocytárním infiltrátem; D) imunohistochemický průkaz četných IgG4⁺ plazmocytů (barveny hnědě).

Tab. 4. Sumarizace klinických projevů retroperitonální fibrózy ze čtyř velkých klinických studií.

Klinické projevy nemoci	Mayo Clinic, Rochester (n = 185) [45]	Johns Hopkins University, Baltimore (n = 48) [46]	Schweitzer Hospital, Dordrecht (n = 53) [47]	University Hospital, Parma (n = 210) [48]
průměrný věk v době stanovení diagnózy	58	54	64	58
muži (%)	61	54	77	70
systémové symptomy (%)	27	60	92	66
abdominální bolesti (%)	38	94	92	81
testikulární projevy, bolesti, varikokéla, hydrokéla (%)	13	27	46	51
zácpa (%)	12	NA	30	28
otoky dolních končetin (%)	13	23	8	15
klaudikace (%)	2	NA	11	12
hydronefróza (%)	57	67	55	72
unilaterální (%)	25	21	40	29
bilaterální (%)	32	46	15	43
renální atrofie (%)	8	NA	21	30

NA – není analyzováno

vyšší, zvláště u pacientů s eozinofilií, zatímco IgA a IgM jsou v normě či jen nepatrně vyšší.

Dle analýzy zveřejněné v roce 2023 provází zvýšení podtřídy IgG4 chronické choroby různých orgánů (21,7 %), revmatické imunitní nemoci (19,4 %), bakteriální infekce (11,5 %) a maligní tumory (5,2 %), zatímco pouze ve 3,2 % ze všech případů zvýšení sérové koncentrace IgG4 nad horní fyziologickou hranici bylo příčinou IgG4-RD [32].

Takže mírné zvýšení podtřídy IgG4 nad fyziologickou hranici provází četné choroby, ne pouze IgG4-RD.

Výrazný vzestup nad fyziologickou hranici však obvykle provází již jen IgG4-RD. Wang et al. ve své epidemiologické studii navrhuje optimální cut-off hodnotu IgG4 3,35 g/l, zatímco horní hranice fyziologické hodnoty je 1,4 g/l [32].

Při analýze osob s hodnotou IgG4 nad 3,34 g/l byla senzitivita a specifita 96 % a 71 %. Nicméně připouští se také stanovení diagnózy IgG4-RD na základě histologie bez zvýšené hodnoty IgG4 v séru [32]. Podobné zkušenosti popisují i domácí publikace [33–36].

Plazmablasty v periferní krvi, marker aktivity nemoci

Aktivitu nemoci lze hodnotit i pomocí vyšetření průtokovou cytometrií, kdy stanovujeme absolutní počet cirkulujících plazmablastů. Plazmablasty jsou charakterizovány svým imunofenotypem CD19^{low}20-27⁺⁺38⁺⁺45⁺138^{low}, který je odlišuje od CD19⁺45^{dim}138⁺⁺ plazmocytů, a jejich přítomnost v periférii zdravých jedinců je pod 650 buněk na ml. Zvýšení absolutního počtu cirkulujících plazmablastů pak může ukázat na některá imunitou vyvolaná onemocnění, jako jsou např. revmatoidní artritida či Sjögrenův syndrom. V případech IgG4-RD se jedná povětšinou o zvýšení nad hladinu 900 plazmablastů na ml plné krve. Wallace et al. uvádějí medián počtu plazmablastů pacientů s aktivní IgG4-RD 4 698/ml s rozptylem 610–7 954. U zdravých kontrolních osob zvýšení plazmablastů nedetekovali [15,16].

Celkem u 36 % pacientů s prokázanou IgG4-RD byla koncentrace podtřídy IgG4 v normě, ale počet plazmablastů byl zvýšený s podobnými hodnotami jako u pacientů se zvýšením koncentrace

IgG4. Flow-cytometrická detekce plazmablastů v krvi poskytuje nejsenzitivnější modalitu pro diagnostiku IgG4-RD. Uvádí se senzitivita 95 % a specifita 82 % při použití hranice 900 plazmablastů/ml [37].

Při aktivní IgG4-RD jsou obvykle výrazně zvýšeny počty plazmablastů v periferní krvi, z nichž většina bývá IgG4⁺, a to i při nezvýšené koncentraci podtřídy IgG4 [38–41].

Anti-CD20 léčiva (rituximab) depletující zralé B-lymfocyty nepřímo snižují hladinu CD20 negativních plazmablastů, které z nich vznikají. Avšak tato léčba má jen omezený dosah do lymfatických uzlin, a hladina plazmablastů se proto může po čase opět zvýšit [42,43].

Bylo prokázáno, že aktivita IgG4-RD stanovená pomocí cirkulujících plazmablastů koreluje s aktivitou nemoci detekovatelnou metodou FDG-PET/CT [44].

Přehled příznaků a laboratorních nálezů

Pro ilustraci projevů retroperitonální fibrózy a její provázejících laboratorních nálezů jsme tato data extrahovali ze čtyř velkých studií [45–48] do tab. 4.

Léčba

Léčba retroperitoneální fibrózy se postupně vyvíjí. Urologická léčba má za cíl obnovit drenáž ledviny a odstranit obstrukci ureteru. Pokud lze, používají urologové JJ stent. V případech, kdy stentem nelze vyřešit drenáž ledviny, je nutná nefrostomie [9]. Tento přehled je zaměřen na medikamentózní léčbu, vývoj urologických léčebných postupů popisuje Fedorko [9]. Medikamentózní léčbu můžeme rozdělit do tří kategorií:

- léčba glukokortikoidy v monoterapii;
- léčba glukokortikoidy v kombinaci s imunosupresivou;
- léčba glukokortikoidy v kombinaci s anti-CD20 protilátkou;
- léčba dalšími biologickými léky.

Glukokortikoidy, cytostatická imunosupresiva (cyklofosfamid, metotrexát, azathioprin) a nová imunosupresiva typu cyklosporinu a mykofenolátu

Glukokortikoidy v monoterapii byly dlouho léčbou volby, dnes jsou nahrazovány kombinovanou léčbou. Náznaky na dávky glukokortikoidů se různí. Obvykle se používal prednizon v iniciační dávce 0,6–1,0 mg/kg/den. Tato dávka byla jen velmi pomalu snižována s cílem dostat se na dávku 5–7,5 mg/den (dle jiných autorů 2,5–5 mg/den) až po 6–9 měsících velmi pozvolného snižování dávky. Iniciační dávka prednizonu 0,6–1,0 mg/kg/den se obvykle podává 2–4 týdny a snižuje se o 5 mg každé 1–2 týdny až na udržovací dávku (2,5–5 mg/den), která se podává po dobu 2–3 měsíců [49].

Jiné léčebné schéma doporučuje iniciační dávku prednizonu 1 mg/kg/den po dobu 1 měsíce a v případě léčebné odpovědi následné postupné snižování v 2.–4. měsíci na cílovou dávku 10 mg/den ve 4. měsíci léčby. A tato dávka je pak v dalších 6 měsících postupně snižována do vysazení.

Léčebná odpověď byla definována jako zmenšení průměru patologické masy o 50 % a zlepšení laboratorních ukazatelů o 50 %, pokud byly patologické. Pokud se podařilo výše uvedenou léčbu realizovat bez redukce dávek, byl počet léčebných odpovědí mezi 75–95 %. Pokud je léčebná odpověď do-

statečná a fibrotické masy ustoupí natolik, že vymizí komprese ureteru, pak je možno pokusit se odstranit stent [50].

Přehled starších prací, v nichž bylo použito klasických imunosupresiv, metotrexát, azathioprin a cyklofosfamid, byl v domácí literatuře již publikován [51–53]. Z těchto prací vyplynulo, že uvedené léky (metotrexát, cyklofosfamid, azathioprin, mykofenolát mofetil a cyklosporin) potencují účinek prednizonu, což umožňuje zásadní redukci prednizonu a zkrácení doby jeho podávání.

Kombinace kortikoidů s uvedenými léky se považovala před érou rituximabu za optimální léčbu s menšími nežádoucími účinky, než provázejí monoterapii prednizonem [4,9,12,29,30]. Žádná studie však neřešila, který z citovaných léků považovat do kombinace za nejvhodnější.

Anti-CD20 monoklonální protilátka – rituximab

Idiopatická retroperitoneální fibróza je autoimunitní choroba a v její patogenezi hrají důležitou roli B-lymfocyty. A proto se v posledních letech dostává do popředí léčba protilátkou proti antigenu CD20, který je vysoce exprimován na B-lymfocytech (anti-CD20 protilátka rituximab). Tento lék cíleně ničí B-lymfocyty, které se podílejí tvorbou cytokinů na rozvoji fibroinflatorního procesu. Rituximab sice obecně tlumí B-buněčnou imunitu podobně jako glukokortikoidy, ale má podstatně méně nežádoucích účinků (užší spektrum působení) než glukokortikoidy. První publikace popisující příznivý účinek rituximabu u pacienta s chronickou periaortitidou a retroperitoneální fibrózou se objevila v roce 2012 [54]. Následně se objevily další publikace, které formou popisů případů potvrzují léčebný přínos rituximabu u pacientů s IgG4-RD anebo s idiopatickou retroperitoneální fibrózou [55–58].

Od roku 2018 se v odborné literatuře začaly objevovat klinické studie testující rituximab u retroperitoneální fibrózy, související či nesouvisející s IgG4-RD.

Bostonská studie

První a zatím největší studie byla provedena a publikována autory z Bostonu [59].

Do studie bylo zařazeno 26 pacientů s retroperitoneální fibrózou. Z těchto 26 pacientů bylo 19 hodnoceno jako retroperitoneální fibróza související s IgG4-RD a 7 pacientů bylo hodnoceno jako idiopatická retroperitoneální fibróza. Všichni pacienti byli léčeni rituximabem. Celkem 19 (73 %) dostávalo rituximab v monoterapii a zbytek v kombinaci s glukokortikoidy. Rituximab byl podáván v celkové dávce 1 000 mg ve 14denních intervalech, min. 2× po sobě, vždy s premedikací obsahující metylprednizolon 100 mg, antihistaminika a acetaminofen 650 mg. Všechny 19 pacientů s rituximabem v monoterapii si před léčbou stěžovalo na bolesti. Tyto bolesti po léčbě pominuly. U 25 léčebných bylo provedeno opakované radiografické vyhodnocení, u 22 (88 %) došlo k radiografickému zlepšení (zmenšení infiltrátu). Z 10 pacientů, kteří měli zavedený stent do ureteru a/nebo perkutánní nefrostomie, se podařilo u 4 (40 %) odstranit stent či nefrostomie. Léčebné odpovědi byly u pacientů s kombinovanou léčbou rituximabem a glukokortikoidy podobné jako u pacientů s rituximabem v monoterapii. Tato studie potvrdila účinek rituximabu u pacientů s retroperitoneální fibrózou i v monoterapii, a to jak s prokázanou asociací s IgG4-RD, tak u idiopatické retroperitoneální fibrózy. Čím delší je interval od zavedení ureterálního stentu do zahájení léčby, tím menší je pravděpodobnost, že se po léčbě podaří stent odstranit [59]. Práce však neuvádí dlouhodobé sledování po léčbě!

Kanadská studie

Druhou retrospektivní studii hodnotící přínos rituximabu, tentokrát pouze pro pacienty s idiopatickou retroperitoneální fibrózou, publikovala Boyeva et al. z Kanady [60]. U všech 10 pacientů byla zobrazovacími vyšetřeními potvrzena regrese rozměrů fibrotických infiltrátů. Autoři této studie však upozorňují na otázky, které stále čekají za zodpovězení. Udržovací léčba rituximabem předejde recidivám, ale není jasné, jak dlouho by měla být podávána [60].

Italská studie

Třetí studie, která byla do roku 2024 publikována, je z Florencie [61]. Do této studie bylo zařazeno dokonce 20 nemoc-

ných s idiopatickou retroperitoneální fibrózou bez průkazu souvislosti s IgG4-RD. Autoři opět prokázali velmi dobrou toleranci rituximabu a vysoký počet léčebných odpovědí [61].

Francouzské studie

První celonárodní francouzská studie analyzovala celkem 156 pacientů registrovaných v jejich databázi. Z nich 33 bylo léčeno rituximabem. Klinikou léčebnou odpověď zaznamenali u 29 z 31 hodnocených (93,5 %). Při mediánu sledování 24,8 měsíce nemoc relabovala u 13 z 31 pacientů s léčebnou odpovědí s mediánem intervalu 19 měsíců od poslední aplikace rituximabu. Tato studie jako první hodnotila i udržovací léčbu a prokázala absenci relapsu při důsledném používání udržovací léčby. Proto autoři studie jednoznačně doporučují udržovací léčbu, jejíž benefit převažuje zvýšené riziko infekcí, které s sebou udržovací léčba rituximabem přináší kvůli hypogamaglobulinemii, a opět poukazují na zatím nevyřešenou otázku „jak dlouho“ [62].

Na ni navazuje menší studie z revmatologického centra, v rámci níž sledovali 13 pacientů. Léčbu rituximabem hodnotili metodou FDG-PET/CT a potvrdili jak vymizení akumulace FDG, tak zmenšení průměru retroperitoneální masy v průměru ze 72 mm na 52 mm. Po léčbě rituximabem se také zmenšil počet pacientů s hydronefrózou z 11 na 6 [63]. V této studii však také chybí dlouhodobé sledování.

Zkušenosti s novějšími anti-CD20 monoklonálními protilátkami

Rituximab je hodnocen i dalšími autory menších studií či popisů případů jako vhodný lék pro tuto chorobu [64–66].

Po úspěchu rituximabu v léčbě lymfoproliferativních chorob byly uvedeny na trh další anti-CD20 monoklonální protilátky – ofatumumab a obinutuzumab. V poslední době je hlavně obinutuzumab považován za nejúčinnější anti-CD20 protilátku pro léčbu low-grade lymfoproliferací a je v této indikaci používán [67].

Do května 2024 však vyšla pouze jedna publikace popisující použití ofatumumabu [68] u retroperitoneální fibrózy.

Překvapivě není žádná publikace, která by popsala použití obinutuzumabu, i když by měl být účinnější než předchozí anti-CD20 monoklonální protilátky, alespoň u low-grade lymfoproliferací.

Z citovaných publikací vyplývá, že rituximab (obecně anti-CD20 protilátky) jsou pro nemocné s idiopatickou retroperitoneální fibrózou velkým přínosem. Nicméně účinnost monoterapie rituximabem je časově limitovaná a vyžaduje udržovací léčbu, jak prokázali a doporučili v roce 2017 autoři francouzské studie [62] a náš případ.

Tocilizumab a infliximab

V procesu vzniku retroperitoneální fibrózy má důležitou úlohu interleukin 6. A proto byla u rezistentních případů testována léčba tocilizumabem. V roce 2023 jsou k dispozici čtyři publikace popisující její léčebný efekt převážně u refrakterních aortitid [69–72].

Přínos infliximabu pro retroperitoneální fibrózu zatím byl popsán a potvrzen pouze v jediné publikaci, které vyšla v roce 2012 [73].

Sirolimus

Sirolimus je běžně používán v transplantární medicíně pro potlačení rejekce transplantátu. Sirolimus prokázal svůj přínos také v léčbě četných autoimunitních nemocí, vč. systémového lupus erythematodes, juvenilní idiopatické artritidy a primárního antifosfolipidového syndromu.

V roce 2023 byla publikována první práce popisující přínos sirolimu pro osm pacientů s retroperitoneální fibrózou hospitalizovaných v Pekingu. Pomocí zobrazovacích vyšetření byl prokázán ústup fibrózních změn nejméně o polovinu. K červnu 2024 je to první publikovaný přínos sirolimu pro léčbu retroperitoneální fibrózy [74]. Sirolimus je často používán pro léčbu retroperitoneální lymfangioleiomyomatózy.

Udržovací léčba a sledování IgG4-RD

IgG4-RD má vysokou frekvenci recidiv i po dosažení remise nemoci, a to je důvodem, proč se začala aplikovat udržovací léčba. Dříve to byla léčba glukokortikoidy, nyní je v této indikaci doporučována udržovací léčba rituxima-

bem [75]. Proto jsme tento postup použili i u našeho pacienta.

Léčba kombinací rituximabu, cyklofosfamidu a dexametazonu

Retroperitoneální fibróza je velmi vzácný imunitní proces, jehož jádrem jsou nemaligní lymfocyty. Proto léčba cílila na tyto nemaligní lymfocyty původně monoterapií prednizonem, později kombinací prednizonu s cyklofosfamidem, která se osvědčila, a dalšími imunosupresivy [76–78]. Proto je logické tuto kombinaci použít a přidat k ní jako třetí účinný lék rituximab (případně jinou novou anti-CD20 monoklonální protilátku).

Vzhledem k vzácnosti retroperitoneální fibrózy, a tedy i limitovaným zkušenostem s její léčbou je přínosné přihlédnout ke zkušenostem získaným při léčbě jiných chorob, v nichž mají lymfocyty také zásadní etiopatologickou roli.

Kombinace rituximabu s cyklofosfamidem a dexametazonem je již roky používaná jak pro některá low-grade maligní lymfoproliferativní onemocnění, tak pro nemaligní nemoci s lymfocytární proliferací imunitní etiologie. U Waldenströmovy makroglobulinemie, indolentní low-grade lymfoproliferace, byla srovnávána léčba monoterapií rituximabem s kombinovanou léčbou se závěrem, že remise po rituximabu v monoterapii mají kratší trvání než v případě rituximabu v kombinaci s dalšími léky. Progression free survival (PFS), přežití bez progresu, bylo po monoterapii rituximabem 14–23 měsíců, zatímco po kombinaci rituximabu s alkylačním cytostatikem bendamustinem 65 měsíců. Proto se monoterapie rituximabem u Waldenströmovy makroglobulinemie doporučuje jen v případě závažné neutropenie či trombocytopenie [79,80].

Rituximab v kombinaci s cyklofosfamidem používáme již léta pro léčbu Castlemanovy nemoci. Pouze v jednom případě Castlemanovy nemoci jsme podali rituximab v monoterapii bez cyklofosfamidu, protože mladá pacientka plánovala graviditu. Remise po rituximabu měla jen krátké trvání, jak dokládáme v citované práci laboratorními ukazateli [81]. V případech, kdy jsme pro pacienty s Castlemanovou chorobou použili kombinovanou léčbu, rituximab,

cyklofosfamid a dexametazon, měla remise delšího trvání [82,83].

Imunitní etiologii s tvorbou reaktivních lymfocytů má také IgG4-RD. První případ této nemoci jsme léčili uvedenou trojkombinací od roku 2016 a zveřejnili formou popisu případu v roce 2018. U popsané pacientky však nemoc opakovaně relabovala a nyní je na pravidelné udržovací léčbě rituximabem v 6měsíčních intervalech [84].

IgG4-RD má dnes již svá oficiální doporučení pro léčbu, která vyšla i v domácím písemnictví [52], a jednou z alternativ je, vyjma kombinace rituximabu a glukokortikoidů, opět trojkombinace rituximabu s cyklofosfamidem a dexametazonem a následná udržovací léčba anti-CD20 monoklonální protilátkou [19,19,52,53].

Takže pacienta jsme léčili v souladu s tímto nejnovějším mezinárodním doporučením.

Vycházejíce z našich zkušeností s léčbou imunitních chorob typu Castlemanovy choroby a IgG4-RD s různými formami manifestací, rozhodli jsme se i v případě retroperitoneální fibrózy s morfologickým obrazem IgG4-RD použít kombinaci rituximabu, cyklofosfamidu a dexametazonu, která je velmi dobře tolerována. Za mnoho let, co ji používáme, jsme se setkali pouze s jedním případem intolerance cyklofosfamidu u mladší ženy s Castlemanovou chorobou. Tento problém jsme vyřešili použitím bendamustinu místo cyklofosfamidu. Je možné, že díky této trojkombinaci došlo k velmi rychlému mizení fibrotických hmot již v prvním roce od zahájení léčby.

Na základě našich zkušeností s léčbou vybraných imunitních chorob typu Castlemanovy nemoci, IgG4-RD a případně nemoci chladových aglutininů upřednostňujeme podávání rituximabu v kombinaci s dexametazonem a alkylačním cytostatikem typu cyklofosfamidu také pacientům s retroperitoneální fibrózou a po ukončení léčby pak následnou udržovací léčbu rituximabem. V současnosti je to nejučinnější dostupná léčba.

Závěr

1) Léčba retroperitoneální fibrózy obvykle vyžaduje instrumentální urologickou diagnostiku a léčbu a trvalé

sledování na ambulanci urologie. 2) Medikamentozi léčba se postupně vyvíjela od monoterapie prednizonom přes kombinace prednizonu s klasickým cytostatickými imunosupresivy, později byla použita do kombinace i nová imunosupresiva. 3) V posledních letech je základním lékem pro tuto nemoc rituximab a jeho kombinace. Na našem pracovišti považujeme za optimální kombinaci rituximabu, cyklofosfamidu a dexametazonu, která má potenciál dosáhnout delšího trvání léčebné odpovědi než dvojkombinace rituximabu a glukokortikoidů. 4) Nemoc má tendenci k recidivě, proto je na místě monitorování aktivity nemoci a podávání udržovací léčby. Jak dlouho ji podávat, není jasné, v našem případě se řídíme dle vývoje počtu cirkulujících plazmablastů v periferní krvi. 5) Pro sledování pacientů je optimální PET zobrazení, ať již FDG-PET/CT, či FDG-PET/MR. Dále lze použít specifické laboratorní markery (počet cirkulujících plazmablastů a koncentrace podtřídy IgG4), pokud jsou v době stanovení diagnózy patologické [32,87,88]. 6) Pokud po přerušení udržovací léčby rituximabem dochází k vzestupu laboratorních markerů nemoci, je třeba medikamentozi léčbu obnovit. 7) PET/MR (resp. jeho MR část) poskytnete v tomto případě srovnatelně kvalitní zobrazení jako plnohodnotné CT s aplikací kontrastní látky (provedené v rámci PET/CT) a je určitě lepší než low-dose CT v rámci PET/CT, navíc s nižší radiační zátěží. PET/MR tedy u těchto pacientů může být dobrou volbou pro sledování s přesnějším zobrazením reziduálních fibrotických hmot než FDG-PET/CT s low-dose CT zobrazením.

Dedikace

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

Literatura

- McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999; 97(1): 133–144. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80721-7.
- Betrains A, Staels F, Schrijvers R et al. Systemic autoinflammatory disease in adults. *Autoimmun Rev* 2021; 20(4): 102774. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102774.
- Ormond JK. Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process. *J Urol* 1948; 59(6): 1072–1107. doi: 10.1016/S0022-5347(17)69482-5.

- Raglianti V, Rossi GM, Vaglio A. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: an update for nephrologists. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36(10): 1773–1781. doi: 10.1093/ndt/gfaa083.
- Laco J, Podhola M, Kamarádová K et al. Idiopathic vs. secondary retroperitoneal fibrosis: a clinicopathological study of 12 cases, with emphasis to possible relationship to IgG4-related disease. *Virchows Arch* 2013; 463(5): 721–730. doi: 10.1007/s00428-013-1480-7.
- Průcha M, Kolombo I, Štádl P. Ormond's disease – IgG4-related disease. *Prague Med Rep* 2015; 116(3): 181–192. doi: 10.14712/23362936.2015.57.
- Němec P, Rybníčková S, Fabián P et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: an unusual cause of low back pain. *Clin Rheumatol* 2008; 27(3): 381–384. doi: 10.1007/s10067-007-0736-5.
- Němec P, Rybníčková S, Fabián P et al. Idiopatická retroperitoneální fibróza: méně častá příčina bolestí dolní části zad. Použití tamoxifenu v terapii onemocnění. *Ces Revmatol* 2008; 16(1): 23–29.
- Fedorko M, Krhovský M. Perirenální retroperitoneální fibróza. *Urol Pro Praxi* 2009; 10(5): 299–301.
- Kašík J, Kolombo I, Porš J et al. Primární retroperitoneální fibróza – morbus Ormond. *Urol Pro Praxi* 2008; 9(3): 128–132.
- Sobotka R, Hanuš T. Primární retroperitoneální fibróza. *Urol Pro Praxi* 2006; 7(4): 156–159.
- Pulcer J, Staněk R, Kokoř T et al. Fokální Ormondova choroba (idiopatická retroperitoneální fibróza). *Urol Pro Praxi* 2015; 16(Suppl A): 30–31.
- Chovancová Z, Filipenský P, Rotnáglová S et al. IgG4 immunoglobulin subclass and related pathological conditions or how to effectively imitate cancer disease. *Klin Onkol* 2022; 35(1): 20–31.
- Deshpande V, Zen Y, Chan JK et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012; 25(9): 1181–1192. doi: 10.1038/modpathol.2012.72.
- Wallace ZS, Naden RP, Chari S et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(1): 77–87. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216561.
- Wallace ZS, Naden RP, Chari S et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72(1): 7–19. doi: 10.1002/art.41120.
- Mizushima I, Morikage N, Ito E et al. Validation of the diagnostic criteria for IgG4-related periaortitis/periarteritis and retroperitoneal fibrosis (IgG4PA/RPF) 2018, and proposal of a revised 2023 version for IgG4-related cardiovascular/retroperitoneal disease. *Circ J* 2024; doi: 10.1253/circj.CJ-24-0026.
- Adam Z, Zeman D, Čermák A et al. IgG4-related disease. Clinical manifestation differential diagnosis and recent International Diagnostic Criteria for IgG4-related disease. *Vnitř Lek* 2022; 68(5): E4–E19. doi: 10.36290/vnl.2022.070.
- Adam Z, Pour L, Zeman D. Vzácné choroby provázené hypermaglobulinémií a zánětlivými projevy. Praha: Grada 2022.
- Marvisi C, Accorsi Buttini E, Vaglio A. Aortitis and periaortitis: the puzzling spectrum of inflammatory aortic diseases. *Presse Med* 2020; 49(1): 104018. doi: 10.1016/j.lpm.2020.104018.
- Nikiphorou E, Galloway J, Fragoulis GE. Overview of IgG4-related aortitis and periaortitis. A decade since their first description. *Autoimmun Rev* 2020; 19(12): 102694. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102694.
- Palmisano A, Urban ML, Corradi D et al. Chronic periaortitis with thoracic aorta and epiaortic artery involvement: a systemic large vessel vasculitis? *Rheumatology* 2015; 54(11): 2004–2009. doi: 10.1093/rheumatology/kev225.

23. Martorana D, Marquez A, Carmona FD et al. A large-scale genetic analysis reveals an autoimmune origin of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142(5): 1662–1665. doi: 10.1016/j.jaci.2018.06.045.
24. Rossi GM, Rocco R, Accorsi Buttini E et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis and its overlap with IgG4-related disease. *Intern Emerg Med* 2017; 12(3): 287–299. doi: 10.1007/s11739-016-1599-z.
25. Kučera M. Lokalizované fibrotické procesy. *Ref Vyb Revmatol* 1999; 39(1): 36–40.
26. Kučera M, Kratochvíl P. Lokalizované fibrotické procesy (onemocnění), léčebné možnosti. *Ref Vyb Revmatol* 2000; 40(4): 273–277.
27. Hermanová M. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Vnitr Lek* 2011; 57(5): 439–440.
28. Michaligová A, Plank L, Ježíková A et al. Morbus Ormond (idiopathic retroperitoneal fibrosis). *Vnitr Lek* 2011; 57(5): 511–515.
29. Cronin CG, Lohan DG, Blake MA et al. Retroperitoneal fibrosis: a review of clinical features and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191(2): 423–431. doi: 10.2214/AJR.07.3629.
30. Mizushima I, Kawano M. Renal involvement in retroperitoneal fibrosis: prevalence, impact and management challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2021; 14: 279–289. doi: 10.2147/IJNRD.S239160.
31. Švihra J, Študent V. Retroperitoneální fibróza. *Urol Pro Praxi* 2016; 17(1): 14–16.
32. Wang H, Wang C, Wan Q et al. Roles of IgG4 and IgG4/IgG ratio to IgG4-related disease in patients with elevated serum IgG4 level. *Clin Rheumatol* 2023; 42(3): 793–800. doi: 10.1007/s10067-022-06413-7.
33. Dítě Z, Novotný I, Kala Z et al. Pozitivita imunoglobulinu IgG4 v krevním séru u osob s karcinomem slinivky břišní. *Gastroent Hepatol* 2012; 66(3): 187–190.
34. Slavičková J, Laštovička J. Elevace sérového imunoglobulinu G4 a diagnostika IgG4-asociované nemoci. *Alergie* 2018; 20(2): 98–102.
35. van der Gugten G, DeMarco ML, Chen LYC et al. Resolution of spurious immunonephelometric IgG subclass measurement discrepancies by LC-MS/MS. *Clin Chem* 2018; 64(4): 735–742. doi: 10.1373/clinchem.2017.282319.
36. Kawa S, Skold M, Ramsden DB et al. Serum IgG4 concentration in IgG4-related disease. *Clin Lab* 2017; 63(9): 1323–1337. doi: 10.7754/Clin.Lab.2017.170403.
37. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(1): 190–195. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205233.
38. Lanzillotta M, Della-Torre E, Stone JH. Roles of plasmablasts and B cells in IgG4-related disease: implications for therapy and early treatment outcomes. *Curr Top Microbiol Immunol* 2017; 401: 85–92. doi: 10.1007/82_2016_58.
39. Wang Y, Zhao Z, Gao D et al. Clinical value of plasmablasts in predicting disease relapse in patients with IgG4-related disease. *Clin Rheumatol* 2023; 42(1): 135–143. doi: 10.1007/s10067-022-06339-0.
40. Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E et al. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(3): 679–687. doi: 10.1016/j.jaci.2014.03.034.
41. Lin W, Zhang P, Chen H et al. Circulating plasmablasts/plasma cells: a potential biomarker for IgG4-related disease. *Arthritis Res Ther* 2017; 19(1): 25. doi: 10.1186/s13075-017-1231-2.
42. Kamburova EG, Koenen HJ, Borgman KJ et al. A single dose of rituximab does not deplete B cells in secondary lymphoid organs but alters phenotype and function. *Am J Transplant* 2013; 13(6): 1503–1511. doi: 10.1111/ajt.12220.
43. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H et al. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(9): 2466–2475. doi: 10.1002/art.39205.
44. Berti A, Della-Torre E, Gallivanone F et al. Quantitative measurement of 18F-FDG PET/CT uptake reflects the expansion of circulating plasmablasts in IgG4-related disease. *Rheumatology* 2017; 56(12): 2084–2092. doi: 10.1093/rheumatology/kex234.
45. Kermani TA, Crowson CS, Achenbach SJ et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective review of clinical presentation, treatment, and outcomes. *Mayo Clin Proc* 2011; 86(4): 297–303. doi: 10.4065/mcp.2010.0663.
46. Scheel PJ Jr, Feeley N. Retroperitoneal fibrosis: the clinical, laboratory, and radiographic presentation. *Medicine* 2009; 88(4): 202–207. doi: 10.1097/MD.0b013e3181afc439.
47. van Bommel EF, Jansen I, Hendriks TR et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine* 2009; 88(4): 193–201. doi: 10.1097/MD.0b013e3181afc420.
48. Vaglio A, Maritati F. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(7): 1880–1889. doi: 10.1681/ASN.2015101110.
49. van Bommel EF, Siemes C, Hak LE et al. Long-term renal and patient outcome in idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with prednisone. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(5): 615–625. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.02.268.
50. Mizushima I, Inoue D, Yamamoto M et al. Clinical course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/periaortitis and periarthritis: a retrospective multicenter study. *Arthritis Res Ther* 2014; 16(4): R156. doi: 10.1186/ar4671.
51. Adam Z, Čermák A, Petrášová H et al. Successful therapy of retroperitoneal fibrosis due to IgG4-related disease with rituximab, cyclophosphamide and glucocorticoids followed by maintenance therapy with rituximab. *Vnitr Lek* 2023; 69(3): E4–E15. doi: 10.36290/vnl.2023.035.
52. Adam Z, Dastych M, Čermák A et al. Therapy of immunoglobulin IgG4 related disease (IgG4-RD). *Vnitr Lek* 2022; 68(6): E15–E22. doi: 10.36290/vnl.2022.086.
53. Adam Z, Pour L, Stork M et al. Onemocnění asociované s imunoglobulinem IgG4 – klinické projevy a léčba. *Farmakoterapie* 2021; 17(3): 448–458.
54. Maritati F, Corradi D, Versari A et al. Rituximab therapy for chronic periaortitis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(7): 1262–1264. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201166.
55. Almqadadi M, Al-Dulaimi M, Perepletchikov A et al. Rituximab for retroperitoneal fibrosis due to IgG4-related disease: a case report and literature review. *Clin Nephrol Case Stud* 2018; 6: 4–10. doi: 10.5414/CNCS109321.
56. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(6): 1171–1177. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206605.
57. Dedinská I, Svetlík D, Adamicova K et al. Treatment of Ormond disease and idiopathic membranous glomerulonephritis by using rituximab. *Iran J Kidney Dis* 2016; 10(5): 332–335.
58. Hamdan A, Moeen Z, Tariq H et al. An interesting case of immunoglobulin G4-related retroperitoneal fibrosis treated with rituximab. *Cureus* 2021; 13(9): e17940. doi: 10.7759/cureus.17940.
59. Wallwork R, Wallace Z, Perugno C et al. Rituximab for idiopathic and IgG4-related retroperitoneal fibrosis. *Medicine* 2018; 97(42): e12631. doi: 10.1097/MD.00000000000012631.
60. Boyeva V, Alabsi H, Seidman MA et al. Use of rituximab in idiopathic; retroperitoneal fibrosis. *BMC Rheumatol* 2020; 4: 40. doi: 10.1186/s41927-020-00140-9.
61. Urban ML, Maritati F, Palmisano A et al. Rituximab for chronic periaortitis without evidence of IgG4-related disease: a long-term follow-up study of 20 patients. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(3): 433–434. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216258.
62. Ebbo M, Grados A, Samson M et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PLoS One* 2017; 12(9): e0183844. doi: 10.1371/journal.pone.0183844.
63. Oztas M, Altun I, Ayla AY et al. Rituximab in the management of retroperitoneal fibrosis: a single tertiary rheumatology care center experience. *Int J Rheum Dis* 2023; 26(9): 1714–1721. doi: 10.1111/1756-185X.14798.
64. Fenaroli P, Maritati F, Vaglio A. Into clinical practice: diagnosis and therapy of retroperitoneal fibrosis. *Curr Rheumatol Rep* 2021; 23(3): 18. doi: 10.1007/s11926-020-00966-9.
65. Dattani R, Barwick TD, El Wardany G et al. An international patient-centred study of retroperitoneal fibrosis. *QJM* 2022; 115(3): 148–154. doi: 10.1093/qjmed/hcaa327.
66. Chellappan A, Bhawane A, Sharma A et al. IgG4-related kidney disease: a diagnostic conundrum successfully treated with steroids and rituximab. *Cureus* 2024; 16(1): e52000. doi: 10.7759/cureus.52000.
67. Adam Z, Pour L, Zeman D et al. Obinutuzumab a bendamustin dosáhly u pěti pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií hlubší léčebné odpovědi než předchozí linie léčby. *Acta Med* 2023; 12(5–7): 58–61.
68. Hanazono A, Sanpei Y, Shimada H et al. Remission of idiopathic retroperitoneal fibrosis by ofatumumab as a disease-modifying therapy for multiple sclerosis. *eNeurologicalSci* 2022; 29: 100428. doi: 10.1016/j.ensci.2022.100428.
69. Benucci M, Damiani A, Li Gobbi F et al. Jaccoud's arthropathy, an unusual manifestation of idiopathic retroperitoneal fibrosis: rapid improvement of symptoms after tocilizumab treatment. *Reumatismo* 2017; 69(2): 88–91. doi: 10.4081/reumatismo.2017.968.
70. Perrotta FM, Fici M, Guerra G et al. Chronic periaortitis with retroperitoneal fibrosis successfully treated with first line tocilizumab monotherapy: a case report. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35 Suppl 103(1): 226–227.
71. Vaglio A, Catanoso MG, Spaggiari L et al. Interleukin-6 as an inflammatory mediator and target of therapy in chronic periaortitis. *Arthritis Rheum* 2013; 65(9): 2469–2475. doi: 10.1002/art.38032.
72. Loricera J, Blanco R, Castaeda S et al. Tocilizumab in refractory aortitis: study on 16 patients and literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32(3 Suppl 82): 579–89.
73. Catanoso MG, Spaggiari L, Magnani L et al. Efficacy of infliximab in a patient with refractory idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30(5): 776–778.
74. Gao H, Liu S, Mai Y et al. Combined therapy of prednisone and mTOR inhibitor sirolimus for treating retroperitoneal fibrosis. *Ann Rheum Dis* 2023; 82(5): 688–697. doi: 10.1136/ard-2022-223736.
75. Campochiaro C, Della-Torre E, Lanzillotta M et al. Long-term efficacy of maintenance therapy with Rituximab for IgG4-related disease. *Eur J Intern Med* 2020; 74: 92–98. doi: 10.1016/j.ejim.2019.12.029.
76. Binder M, Uhl M, Wiech T et al. Cyclophosphamide is a highly effective and safe induction therapy in chronic periaortitis: a long-term follow-up of 35 patients with chronic periaortitis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(2): 311–312. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200148.
77. Kohler HP, Laeng RH, Egger C et al. Systemic fibrosis (generalized form of Ormond's disease). Report of a case which achieved complete remission with cyclophosphamide and corticosteroids. *Schweiz Med Wochenschr* 1995; 125(44): 2131–2136.
78. Colomer Rubio E, Blanes Gallego A, Carbonell Biot C et al. Mesenteric panniculitis with retroperitoneal involvement resolved after treatment with intravenous cyclophosphamide pulses. *Am Med Interna* 2003; 20(1): 31–33.
79. Fotiou D, Theodorakakou F, Kastiris E. Monoclonal antibody-based therapies for Waldenström's mac-

roglobulinemia. *Leuk Res Rep* 2022; 17: 100324. doi: 10.1016/j.lrr.2022.100324.

80. Adam Z, Pour L, Zeman D et al. Waldenström's macroglobulinemia – clinical symptoms and review of therapy yesterday, today and tomorrow. *Klin Onkol* 2023; 36(3): 177–191. doi: 10.48095/ccko2023177.

81. Adam Z, Zeman D, Chodacki A et al. et al. Therapy of Castleman's disease with siltuximab – case report and review of literature. *Klin Onkol* 2023; 36(4): 320–329.

82. Adam Z, Szturz P, Krejčí M et al. Treatment of 14 cases of Castleman's disease: the experience of one centre and an overview of literature. *Vnitr Lek* 2016; 62(4): 287–298.

83. Adam Z, Řehák Z, Adamová Z et al. Multicentric Castleman's disease. Symptoms, diagnostics and therapy. *Vnitr Lek* 2022; 68(1): 41–53.

84. Adam Z, Chovancová Z, Nová M et al. Remission of the disease associated/related with immunoglobulin IgG4 accompanied by multiple lymphadenopathy after treatment with rituximab and dexamethasone: a case report. *Vnitr Lek* 2018; 64(3): 290–299.

85. Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease – UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J* 2020; 8(6): 637–666. doi: 10.1177/2050640620934911.

86. On W, Huggett MT. European Guideline on IgG4-related digestive disease: UEG and SGF evidence-based recommendations. *Frontline Gastroenterol* 2021; 13(2): 171–174. doi: 10.1136/flgastro-2021-101884.

87. Němec P, Řehák Z, Fabián P et al. The use of positron emission tomography (18F-FDG PET) in diagnosing chronic periaortitis. *Vnitr Lek* 2008; 54(11): 1093–1099.

88. Tatoglu MT, Uslu H, Ibisoglu E. The value of (18)F-FDG PET/CT in diagnosis and evaluation of response to treatment in retroperitoneal fibrosis. *Nuklearmedizin* 2021; 60(5): 381–382. doi: 10.1055/a-1429-2237.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 10.9.2024 ve FN Motol v Praze naleznete na www.linkos.cz.

Totální neoadjuvantní terapie s imunitními checkpoint inhibitory u lokálně pokročilého MSI/dMMR karcinomu rekta – kazuistika

Total neoadjuvant therapy involving checkpoint inhibitors in locally advanced MSI/dMMR rectal cancer – a case report

Křivonosková S.¹, Opluštilová A.¹, Levý M.², Komár M.³, Rosová B.⁴, Lohynská R.¹, Boublíková L.¹

¹ Onkologická klinika 1. LF UK a FTN Praha

² Chirurgická klinika 1. LF UK a FTN Praha

³ Radiodiagnostické oddělení, FTN Praha

⁴ Ústav patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a FTN Praha

Souhrn

Východiska: Léčba lokálně pokročilého karcinomu rekta standardně zahrnuje neoadjuvantní chemoradioterapii, po které nastupuje operace s případnou adjuvantní chemoterapií. Kromě neoadjuvantní chemoradioterapie se stále více uplatňuje tzv. totální neoadjuvantní terapie (TNT) spočívající v aplikaci radioterapie a následně kombinované chemoterapie, a to v různých sekvencích a kombinacích. Jejím hlavním přínosem je významné snížení rizika rozvoje vzdálených metastáz a současně zlepšení lokální kontroly, které může v indikovaných případech umožnit non-operativní management. Pacienti s nádory s mikrosatelitní instabilitou a deficientním systémem mismatch repair (MSI/dMMR) se začínají při zvažování TNT vyčleňovat jako samostatná skupina profitující z jiného léčebného přístupu. **Případ:** Náš případ popisuje diagnostiku a léčbu pacientky s lokálně pokročilým karcinomem rekta, která byla pro klinické charakteristiky onemocnění indikována k prediktivnímu molekulárně genetickému vyšetření, jež potvrdilo mikrosatelitní instabilitu nádoru. Na základě tohoto nálezu byla u pacientky po iniciální krátké radioterapii místo chemoterapie indikována neoadjuvantní imunoterapie. Následná operace potvrdila kompletní patologickou odpověď. Pacientka absolvovala tuto léčbu s dobrou tolerancí, je nyní v trvajícím kompletní remisi a dále pečlivě dispenzarizována dle doporučených postupů. **Závěr:** Molekulárně genetické testování má u karcinomu rekta zásadní význam a mělo by být vstupně provedeno u všech pokročilejších nádorů, u kterých se kromě operace zvažuje jakákoli jiná možná onkologická léčba. Nález MSI/dMMR vyžaduje specifický léčebný přístup, který přináší pacientům s těmito nádory maximální benefit.

Klíčová slova

karcinom rekta – totální neoadjuvantní terapie – imunoterapie – checkpoint inhibitory – mikrosatelitová nestabilita (MSI) – deficiencie systému mismatch repair (dMMR)

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. Soňa Křivonosková

Onkologická klinika

Fakultní Thomayerova nemocnice

Vídeňská 800

140 59 Praha 4

e-mail: s.krivonoskova@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 5. 4. 2024

Přijato/Accepted: 10. 6. 2024

doi: 10.48095/ccko2024370

Summary

Background: Typically, the management of locally advanced rectal cancer consists of neoadjuvant chemoradiotherapy, followed by surgery and adjuvant chemotherapy. In addition to neoadjuvant chemoradiotherapy, total neoadjuvant therapy (TNT) involving radiotherapy and combined chemotherapy has been increasingly used and shown to reduce the risk of distant metastasis and improve local control. Patients with microsatellite instability and deficient mismatch repair (MSI/dMMR) tumors represent a specific group that benefits from different approaches if TNT is considered. **Case:** Our case report describes the diagnosis and treatment of a patient with locally advanced rectal cancer indicated for clinical characteristics to predictive molecular testing. Microsatellite instability was confirmed. Based on this finding, after short-course radiotherapy, she was offered neoadjuvant immunotherapy with checkpoint inhibitors. She subsequently underwent surgery with a confirmed pathologic complete response. The treatment was well-tolerated and she stays in complete remission, with a follow-up according to the standard recommendations. **Conclusion:** This case highlights the importance of molecular testing in rectal cancer, which should be performed in all advanced cases requiring more intensive oncologic therapy than surgery alone. MSI/dMMR status indicates the need for a specific approach that may significantly improve the outcomes of these patients.

Key words

rectal cancer – total neoadjuvant therapy – immunotherapy – checkpoint inhibitors – microsatellite instability (MSI) – deficient mismatch repair (dMMR)

Úvod

Neoadjuvantní terapie je doporučeným léčebným postupem u lokálně pokročilého karcinomu rekta klinického stadia II–III. Standardně zahrnuje radioterapii (45 Gy na oblast pánevních lymfatických uzlin a mezorektum, 50 Gy na tumor a postižené uzliny) potencovanou kapecitabinem (825 mg/m² p.o. 2× denně po celou dobu radioterapie) s následnou radikální chirurgickou resekci a adjuvantní chemoterapií (kapecitabin, případně CAPOX/mFOLFOX6) [1,2]. Novým perspektivním přístupem je totální neoadjuvantní terapie (TNT), která spočívá v aplikaci radioterapie a kombinované chemoterapie ještě před operací. TNT u lokálně pokročilých karcinomů rekta významně snižuje riziko vzniku vzdálených metastáz, zlepšuje lokální kontrolu vč. vysokých podílů kompletních odpovědí a může i prodloužit celkové přežití, jak ukázaly nejznámější studie RAPIDO a PRODIGE [3,4].

Asi 5–10 % adenokarcinomů rekta je mikrosatelitově nestabilních (microsatellite instability – MSI), s deficitním systémem oprav DNA (deficient mismatch repair – dMMR) [5]. U těchto nádorů byla v minulosti prokázána nízká odpověď na chemoterapii na bázi 5-fluorouracilu [6], ale vzhledem k jejich genetické nestabilitě naopak dobře odpovídají na imunoterapii. U metastatického kolorektálního karcinomu MSI/dMMR je v současné době indikována imunoterapie v 1. linii (pembrolizumab) nebo v 2. linii po předchozí kombinované chemoterapii (ipilimumab + nivolumab) [7,8].

Nově jsou již k dispozici i výsledky prvních studií využívajících imunoterapii v neoadjuvantním podání u lokálně pokročilého karcinomu kolorekta, jako je studie NICHE 2 s nivolumabem a ipilimumabem či studie s dostarlimabem, v obou případech s velmi vysokým počtem odpovědí a dobrou tolerancí léčby [9,10].

Popis případu

Mladá 41letá pacientka přichází na jaře 2022 do zdravotnického zařízení pro několik týdnů trvající nález hlenu a krve ve stolici. Doposud se s ničím neléčila, má performance status WHO-PS 0, je bez onkologicky významné rodinné anamnézy, má 3leté dítě. Absolvovala vyšetření s nálezem hemoroidů, které byly залéčeny.

Potíže se však vrátily, proto měla v únoru 2023 provedenou koloskopii s nálezem cirkulárního infiltrátu s ulcerací maligního charakteru v rektu v 10–15 cm. Histologicky byl v rektu potvrzen tubulární adenokarcinom. Dále byla doplněna zobrazovací vyšetření – CT zobrazilo cirkulární stenozující tumor rekta, 1–3 uzliny perirektálně velikosti 5–6 mm a nespecifické ložisko v játrech. Dle MR byl upřesněn rozsah onemocnění jako tumor rekta v 7–13 cm, s uzlinovým postižením, bez zasažení mezorektální fascie a bez extramurální venózní invaze, tedy T3c N2a MX MRF– EMVI– (obr. 1).

Pacientka byla s těmito nálezy konzultována v březnu 2023 na našem pracovišti. Pro nejasné ložisko na játrech bylo

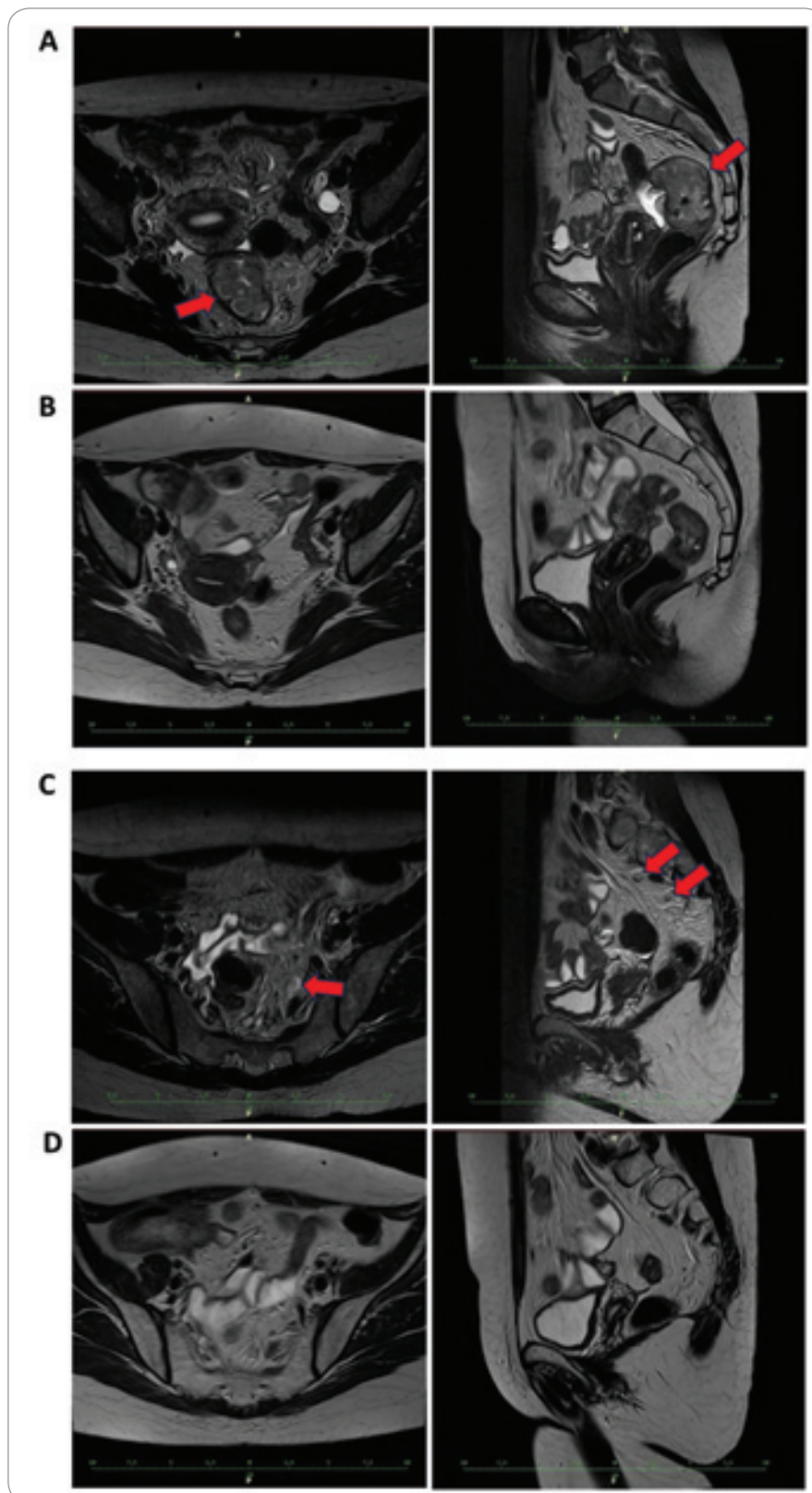
ještě doplněno PET/CT, které potvrdilo jeho benigní charakter (obr. 2). Dále bylo vyžádáno dovyšetření molekulárních markerů ve vzorku nádoru – mutací RAS, BRAF a MSI, a pacientka byla poslána na genetické vyšetření. Pacientka byla diskutována na multidisciplinárním týmu. Vzhledem k lokální pokročilosti nálezu a dlouhé anamnéze byla pacientce doporučena totální neoadjuvantní terapie ve smyslu iniciální krátké radioterapie (short course radiotherapy – SCRT) tumoru a uzlin malé pánve 25 Gy v pěti frakcích a následně systémová neoadjuvantní léčba na 3–4 měsíce (zvažována kombinace mFOLFOXIRI nebo mFOLFOX6, celkem 6–8 cyklů). S pacientkou byla podrobně probrána otázka fertility. Vzhledem k tomu, že další děti už neplánovala a léčbu nechtěla nijak odkládat, nezvažovali jsme žádné další fertilitu šetřící postupy. Před zahájením léčby byl pacientce zaveden žilní port.

Pacientka absolvovala neoadjuvantní radioterapii dle plánu, bez komplikací. Po skončení radioterapie jsme obdrželi výsledek prediktivního molekulárního vyšetření, které prokázalo mismatch repair deficitní stav s nepřítomností genu PMS2 (postmeiotic segregation increased 2, MMR endonukleáza). Vzhledem k tomuto nálezu jsme po dohodě s pacientkou změnili další strategii léčby. V důsledku prokázané horší odpovědi těchto tumorů na chemoterapii a naopak excelentní odpovědi na imunoterapii referované v posledních studiích jsme pacientce navrhli neoadjuvantní

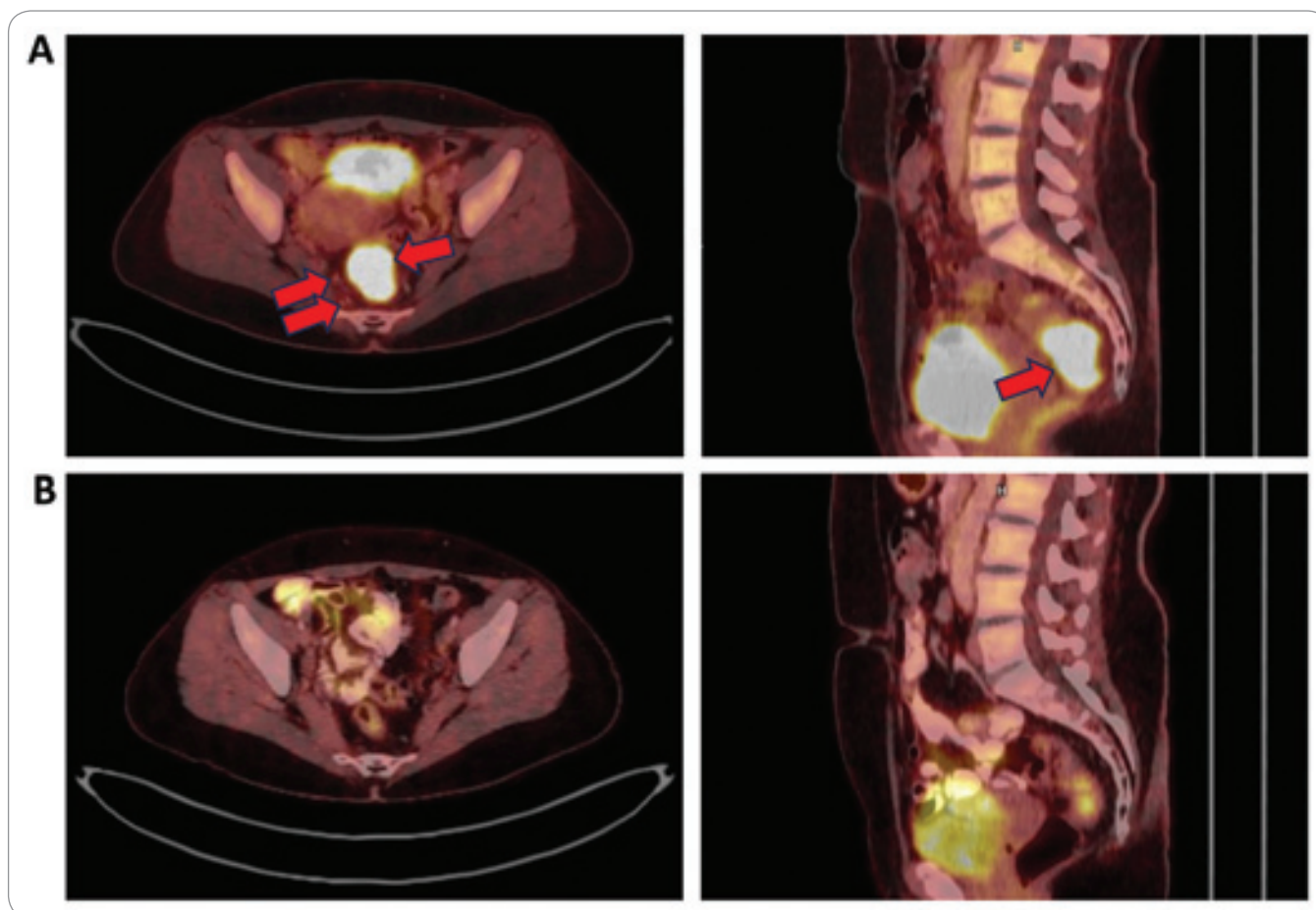
imunoterapii checkpoint inhibitory. Vzhledem k absenci úhrady imunoterapie z veřejného zdravotního pojištění pro nemetastatické onemocnění byla podána žádost na paragraf 16 o ipilimumab s nivolumabem, které jsou v ČR dostupné a mají úhradu ze zdravotního pojištění pro metastazující kolorektální karcinom s deficitní opravou chybného párování bází nebo vysokou mikrosatelitovou nestabilitou. Žádost byla revizním lékařem zdravotní pojišťovny schválena.

Pacientka v dubnu 2023, v odstupu 2 týdnů od ukončení radioterapie, absolvovala neoadjuvantní imunoterapii dle studie NICHE 2 ve složení ipilimumab 1 mg/kg D1 a nivolumab 3 mg/kg D1 a 15. Tuto léčbu též zvládla bez komplikací, při kontrole po léčbě se cítila dobře, krvácení z rektu zcela ustalo. Restaging byl naplánován cca 6–7 týdnů po skončení léčby, v červnu 2023, kdy provedená vyšetření – PET/CT, MR pánve a sigmoideoskopie – byla bez patrných známek nádorového onemocnění a stav byl vyhodnocen jako klinická kompletní remise (cCR) (obr. 1 a 2). Pacientka byla znovu projednána na multidisciplinárním týmu s výsledky restagingu. Vzhledem k tomu, že se jednalo o nádor středního a horního rektu u pacientky bez problémů únosné operace, nebyl shledán žádný významný důvod pro pokus o non-operativní management (NOM) a pacientka byla indikována k operaci. Byla provedena přední resekce rektu s totální mezorektální exkizí, sigmoideorektální end-to-end anastomóza, apendektomie a peroperační ultrazvuková kontrola nálezu na játrech, s klidným pooperačním průběhem. Dle histopatologického vyšetření se v resekátu rektu nacházely pouze reparativně produktivní zánětlivé změny, bez reziduálního nádoru či metastáz v regionálních lymfatických uzlinách, skóre regrese tumoru odpovídá Dworak 4, konečné hodnocení ypT0 ypN0 (0/13).

Pacientka se z operace dobře zotavila. Projevily se u ní mírné příznaky LARS (low anterior rectal syndrome) ve smyslu častějšího nucení na stolicí a častějšího vyprazdňování stolice po ránu, které se postupně lepší. Jako pozdní očekávaný následek léčby se u ní rozvinula předčasná menopauza, jejíž příznaky zvládá nemedikamentózními opatřeními. Vy-



Obr. 1. MR pánve před zahájením terapie v 3/2023 a po dokončení neoadjuvantní terapie v 6/2023. A) rozsah primárního nádoru v době diagnózy; B) kompletní regrese primárního nádoru po neoadjuvantní terapii; C) pokročilá lymfadenopatie v době diagnózy; D) kompletní regrese nádorové lymfadenopatie po neoadjuvanci. Zdroj: archiv Radiodiagnostického oddělení Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha.



Obr. 2. PET/CT pánve před zahájením terapie v 3/2023 a po dokončení neoadjuvantní terapie v 6/2023. A) primární nádor a perirektální lymfadenopatie v době diagnózy; B) kompletní regrese primárního nádoru i lymfadenopatie po neoadjuvanci. Zdroj: archiv PET Centra Nemocnice Na Homolce a PET/CT oddělení Protonového centra, Praha.

sledky genetického vyšetření nepotvrdily Lynchův syndrom, objevily však u pacientky heterozygotní patogenní mutaci genu BLM (Bloom syndrome recQ like helicase), zodpovědného za vznik tzv. Bloomova syndromu. Její genotyp jí dle dostupných poznatků přináší mírně zvýšené riziko vzniku karcinomu prsou a některých dalších maligních tumorů, rovněž je tento syndrom spojen se zvýšenou radiosenzitivitou [11]. Pacientka je v tomto ohledu dále pečlivě dispenzarizována, jak po stránce duplicitních malignit, tak pozdních změn po ozařování.

Diskuze

Pacienti s kolorektálním karcinomem s MSI/dMMR rysy tvoří specifickou skupinu lišící se od ostatních molekulárně-biologickými i klinickými charakteristikami a také odpovědí na léčbu. Jedná se o nádory typu CMS1 (konsenzuální

molekulární subtyp 1), s hypermutacemi a silnou imunitní aktivací. Tyto nádory se vyskytují častěji u mladších pacientů, v pravé části colon, a mohou být asociovány s Lynchovým syndromem. Jsou méně citlivé na chemoterapii na bázi 5-fluorouracilu, ale vysoce citlivé na imunoterapii checkpoint inhibitory. Tato léčba je nyní standardní terapií 1. a 2. linie u metastatického onemocnění, ale přibývá studií, které potvrzují její přínos v neoadjuvantní indikaci, kde dosahuje vysokého podílu kompletních remisí – 67% kompletní patologické odpovědi při terapii nivolumab + ipilimumab ve studii NICHE 2 [9], 100% klinické kompletní odpovědi v menší studii s dostarlimabem [10]. V poslední zmínované studii Cercekové et al. [10] byla přítom imunoterapie jedinou aplikovanou léčebnou modalitou u lokálně pokročilého karcinomu rekta s MSI/dMMR,

kompletní odpovědi bylo dosaženo bez použití radioterapie a pacienti zůstali v remisi bez nutnosti chirurgického výkonu, tj. při NOM. Nebyly zaznamenány žádné nové vedlejší nežádoucí účinky než dosud známé ve spojení s léčbou imunitními checkpoint inhibitory.

Tyto výsledky jsou velmi slibné, i když počty zařazených pacientů do studií jsou zatím nízké (desítky). Výsledky dalších studií jsou proto velmi netrpělivě očekávány [12,13]. I přesto je již v současné době nutné přehodnotit léčebné postupy u lokálně pokročilých karcinomů rekta a zařadit vyšetření stavu MSI/dMMR mezi základní vstupní vyšetření. U nádorů s prokázanou MSI/dMMR není totální neoadjuvantní léčba s kombinovanou chemoterapií indikována pro její nižší účinnost a relativně vysokou toxicitu. Neoadjuvantní imunoterapie se zdá při současném stavu poznání jako optimální postup,

v době přípravy tohoto manuskriptu k publikaci však zatím neměla úhradu ze zdravotního pojištění a je jí příp. nutné žádat na paragraf 16. Zda do neoadjuvance zahrnout k imunoterapii i radioterapii rekta a pánevních uzlin, není v současné době jasné. Studie Cercekové et al. dosahovala 100% odpovědi i bez radioterapie, ale bude patrně třeba ověření v dalších větších studiích, než bude možné neoadjuvantní radioterapii u MSI/dMMR tumorů z léčebných postupů vyloučit. Na našem pracovišti jsme v léčbě MSI/dMMR karcinomu rekta upřednostnili ipilimumab s nivolumabem, neboť je to zavedená léčebná kombinace, která má v ČR úhradu v řadě indikací, zatímco dostarlimab v ČR dosud hrazený není a získání jeho úhrady ze zdravotního pojištění by bylo administrativně a časově podstatně náročnější. Jinak u těchto pacientů stále zůstává jako alternativa klasická neoadjuvantní chemoradioterapie.

Neoadjuvantní imunoterapie u lokálně pokročilého karcinomu rekta může také významně přispět k úspěšnému NOM, jenž má zásadní význam pro kvalitu života pacientů s karcinomy dolního rekta, kteří by jinak skončili s trvalou stomií. I zde bude třeba k uvedení do běžné praxe vyčkat na výsledky dalších studií, ale už nyní je možné tento postup zvažovat u dobře poučených a spolupracujících pacientů, kteří amputaci rekta odmítají.

Všechna tato data podtrhují význam včasného vyšetření stavu MSI u pokročilých karcinomů rekta. U těchto pacientů by měla být vyvinuta maximální snaha o zahrnutí neoadjuvantní imunoterapie do léčebného plánu. Jinak zbývá aplikace imunoterapie až v paliativní indikaci, s mnohem menším benefitem pro pacienta a celkově nižší nákladovou efektivitou daného postupu [14].

Závěr

U všech pacientů s lokálně pokročilým karcinomem rekta je třeba před indikací

k totální neoadjuvantní terapii znát stav MSI/dMMR. U pacientů s nádory s prokázanou MSI/dMMR by měla být na prvním místě vždy zvažována neoadjuvantní imunoterapie checkpoint inhibitory, ať už samostatně, nebo v sekvenční kombinaci s neoadjuvantní radioterapií. Kombinovaná chemoterapie by u nich neměla být v rámci neoadjuvance aplikována pro její nižší efekt a významné toxicity. I přes relativně nízký výskyt MSI/dMMR u karcinomů rekta má jejich včasná identifikace zásadní význam pro management těchto pacientů a jejich prognózu, jak potvrzuje i případ naší pacientky.

Kazuistika je publikována se souhlasem diskutované pacientky.

Poděkování

Děkujeme všem spolupracujícím pracovištím za pomoc při péči o pacientku a tvorbě manuskriptu a Diagnostickému oddělení Protonového centra Praha za zapůjčení obrazové dokumentace. Speciální poděkování patří doc. Otakaru Bělohávkovi, primáři Oddělení nukleární medicíny a PET Centra Nemocnice Na Homolce, Praha, za konzultace PET/CT nálezů.

Grantová podpora

Projekt Národního ústav pro výzkum rakoviny (Program EXCELES, ID: LX22NPO5102) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU. MZ ČR – RVO Thomayerova nemocnice (TN 0064190). MŠMT projektem VVI CZECRIN (LM2023049).

Literatura

- Liu S, Jiang T, Xiao L et al. Total neoadjuvant therapy (TNT) versus standard neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist* 2021; 26(9): e1555–e1566. doi: 10.1002/onco.13824
- Glynn-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl_4): iv22–iv40. doi: 10.1093/annonc/mdx224. (Published correction appears in *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl 4): iv263).
- Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(2): e42. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30781-6.
- Conroy T, Bosset JF, Etienne PL et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, ran-

domised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(5): 702–715. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00079-6.

- Eikenboom EL, van der Werf-t Lam AS, Rodriguez-Gironde M et al. Universal immunohistochemistry for Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis of 58,580 colorectal carcinomas. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 20(3): e496–e507. doi: 10.1016/j.cgh.2021.04.021.
- Cohen R, Taieb J, Fiskum J et al. Microsatellite instability in patients with stage III colon cancer receiving fluoropyrimidine with or without oxaliplatin: an ACCENT pooled analysis of 12 adjuvant trials. *J Clin Oncol* 2021; 39(6): 642–651. doi: 10.1200/JCO.20.01600.
- Sinicrope FA, Mahoney MR, Smyrk TC et al. Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013; 31(29): 3664–3672. doi: 10.1200/JCO.2013.48.9591.
- André T, de Gramont A, Vernerey D et al. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. *J Clin Oncol* 2015; 33(35): 4176–4187. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4238.
- Chun P, Wainberg ZA. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer: the role of molecular markers in choosing therapy. *Gastrointest Cancer Res* 2009; 3(5): 191–196.
- Zhoubný novotvar kolorekta (C18-20). Modrá kniha České onkologické společnosti. Brno: Masarykův onkologický ústav 2023.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines: rectal cancer. Version 6.2023. [online]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1461>.
- Chalabi M, Verschoor YL, van den Berg J et al. LBA7 neoadjuvant immune checkpoint inhibition in locally advanced MMR-deficient colon cancer: the NICHE-2 study. *Ann Oncol* 2022; 33 (Suppl 7): S808–S869. doi: 10.1016/j.annonc.2022.08.016.
- Cercek A, Lumish M, Sinopoli J et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med* 2022; 386(25): 2363–2376. doi: 10.1056/NEJMoa2201445.
- Lohynská R, Pečačová Z, Mazaná E et al. Radioterapie a radiosenzitivní syndromy u mutací genů reparace DNA. *Klin Onkol* 2022; 35(2): 119–127. doi: 10.48095/ccko.2022119.
- Verschoor Y. Neoadjuvant nivolumab/relatlimab demonstrates 100% pathological response in MMRd colon cancer. [online]. Available from: <https://conferences.medicom-publishers.com/specialisation/oncology/esmo-2023/neoadjuvant-nivolumab-relatlimab-demonstrates-100-pathological-response-in-mmr-d-colon-cancer/>.
- Veen T, Kanani A, Lea D et al. Clinical trials of neoadjuvant immune checkpoint inhibitors for early-stage operable colon and rectal cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2023; 72(10): 3135–3147. doi: 10.1007/s00262-023-03480-w.
- Sokop T, Obermannová R. Efekt imunoterapie u mladého pacienta s mismatch repair deficientním karcinomem rekta – kazuistika. *Klin Onkol* 2023; 36(3): 241–245. doi: 10.48095/ccko2023241.

Long-term control by immune checkpoint inhibitors in a lung cancer patient with chronic kidney disease

Dlouhodobá léčba checkpoint inhibitory u pacienta s karcinomem plic a chronickým onemocněním ledvin

Matsumoto H.¹, Maezawa Y.¹, Ohara G.¹, Shiozawa T.², Masuko H.², Satoh H.¹

¹ Division of Respiratory Medicine, Mito Medical Center, University of Tsukuba-Mito, Kyodo General Hospital, Japan

² Division of Respiratory Medicine, Faculty of Clinical Medicine, University of Tsukuba, Japan

Summary

Background: Immune checkpoint inhibitor (ICI) therapy has brought about a revolutionary advance in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Not a few patients with NSCLC have comorbid diseases. In patients who already have impaired renal function, particular attention must be paid to renal toxicity, a rare immune-related adverse events. Although there have been some case reports of ICI therapy for patients with advanced NSCLC undergoing hemodialysis, information on ICI therapy in patients with chronic kidney disease (CKD) is limited. **Case:** We show herein a case with a successfully treated 75-year-old male patient with CKD and advanced NSCLC. His estimated glomerular filtration rate at the start of anticancer treatment was 40 mL/min/1.73 m². Nivolumab and ipilimumab were administered, considering both the expectation of therapeutic efficacy and the avoidance of side effects. Ipilimumab was discontinued 1 year after the start of the treatment, and nivolumab was also terminated 2 years after the initiation of the treatment due to thyroid dysfunction as immune-related adverse event. Without worsening of CKD, the patient was able to control NSCLC with two immune checkpoint inhibitors for ≥ 3 years. **Conclusion:** Nivolumab and ipilimumab regimen might become one of the options for NSCLC patients with CKD. This report could provide some suggestions for the treatment of future patients who might experience a similar course of the therapy.

Key words

immune checkpoint inhibitor – chronic kidney disease – lung cancer – squamous cell carcinoma

Souhrn

Východiska: Léčba checkpoint inhibitory (immune checkpoint inhibitor – ICI) přinesla v léčbě pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) revoluční pokrok. Nemálo pacientů s NSCLC má komorbidní onemocnění. U pacientů, kteří již mají poškozenou funkci ledvin, je třeba věnovat zvláštní pozornost renální toxicitě, což je vzácná imunitně podmíněná nežádoucí příhoda. Ačkoli bylo publikováno několik kazuistik léčby ICI u pacientů s pokročilým NSCLC podstupujících hemodialýzu, informace o léčbě ICI u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease – CKD) jsou limitované. **Případ:** Uvádíme zde případ úspěšně léčeného 75letého pacienta s CKD a pokročilým NSCLC. Odhadovaná rychlost glomerulární filtrace na začátku protinádorové léčby byla 40 ml/min/1,73 m². Byl podán nivolumab a ipilimumab, jednak s ohledem na očekávaný terapeutický účinek a jednak kvůli zamezení nežádoucím účinkům. Ipilimumab byl vysazen 1 rok po zahájení léčby a podávání nivolumabu bylo také ukončeno, a to 2 roky od zahájení léčby kvůli dysfunkci štítné žlázy jako imunitně podmíněnému nežádoucímu účinku. Bez toho, aby se u pacienta zhoršilo CKD, byla možná léčba NSCLC dvěma checkpoint inhibitory po dobu ≥ 3 let. **Závěr:** Režim nivolumab a ipilimumab se může stát jednou z možností léčby pacientů s NSCLC a současně s CKD. Tento článek by mohl poskytnout návrh léčby budoucích pacientů, u kterých je možné předpokládat podobný průběh.

Klíčová slova

checkpoint inhibitor – chronické onemocnění ledvin – karcinom plic – dlaždicobuněčný karcinom

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.



Hiroaki Satoh, MD, PhD
Division of Respiratory Medicine
Mito Medical Center, University of
Tsukuba-Mito
Kyodo General Hospital
Ibaraki, Japan
e-mail: hirosato@md.tsukuba.ac.jp

Submitted: 12. 5. 2024

Accepted: 10. 6. 2024

doi: 10.48095/ccko2024375

Introduction

Comorbidities have a significant impact on survival in advanced lung cancer. As with several other cancers, many of them are aged, and perhaps because of this, they have decreased renal function. Cytotoxic drugs containing platinum are still used to treat advanced lung cancer [1], therefore, special attention should be paid to renal damage as an adverse event when treating patients with decreased renal function. Patients who meet the criteria of kidney damage or glomerular filtration rate (GFR) < 60 mL/min/1.73 m² for ≥ 3 months, irrespective of its cause, are considered to have chronic kidney disease (CKD) [2,3]. Currently, there is no established standard antitumor treatment for patients who meet the definition of CKD. In recent years, immune checkpoint inhibitors (ICIs) have emerged as therapeutic agents for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [4]. Among them,

anti-programmed death-1 (PD-1) and cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) antibodies have been the two of the first ICIs to be put into clinical practice and have contributed to improving the long-term prognosis [4]. Combination therapy with these two ICIs has also been introduced [5]. In addition to improved survival in patients with preserved major organ function, successful ICI monotherapy has been reported in a small number of NSCLC patients undergoing hemodialysis [6–9]. Immune-related adverse events (irAEs) caused by ICI therapy can occur in organs and parts of the body, and renal toxicity is no exception [10]. The most common underlying pathology is acute tubulointerstitial nephritis and usually presents initially as an increase in the serum creatinine level without any clinical signs or symptoms. Electrolyte disturbances, oliguria, anuria, and swelling might develop [10]. However, there

is very limited information regarding ICI treatment outcomes for advanced NSCLC patients with CKD [11–13].

We show herein a case of a 75-year-old NSCLC patient with CKD who was able to control NSCLC without worsening of CKD for ≥ 3 years with the combined therapy of anti-PD-1 and anti-CTLA-4. To our best knowledge, this is the first advanced NSCLC patient with CKD who could be controlled with the combination of two ICIs for a long time without worsening renal function.

Case report

A 75-year-old man was referred to our hospital due to chest abnormal opacity detected in mass screening. He had a history of smoking 40 packs per year but had no history of diabetes. His physical examination was unremarkable and performance status (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG) was 0. Laboratory tests revealed ele-

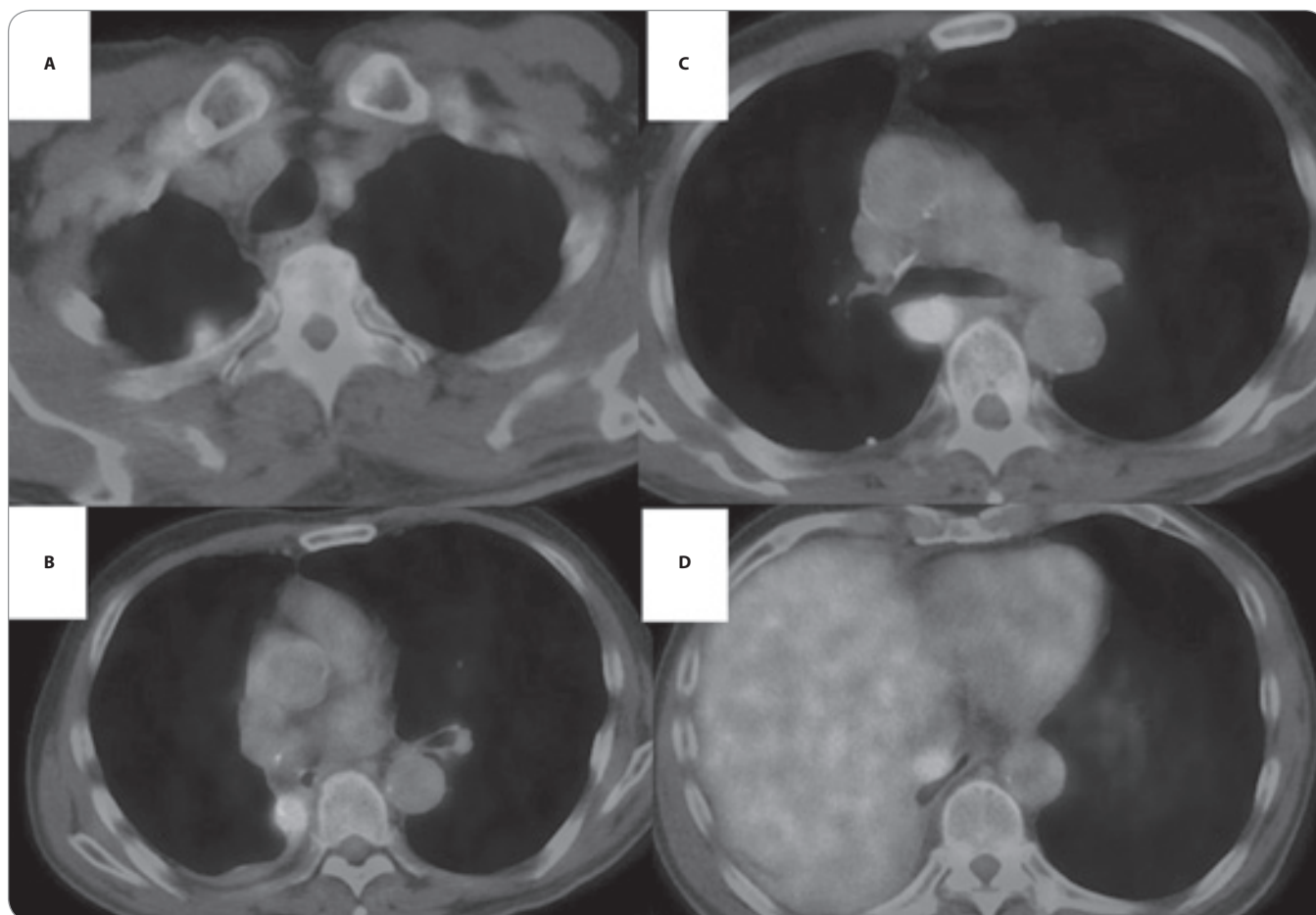


Fig. 1. PET/CT scan 6 months after surgery revealed pleural dissemination (A, B) and recurrence in mediastinal lymph nodes (C, D).

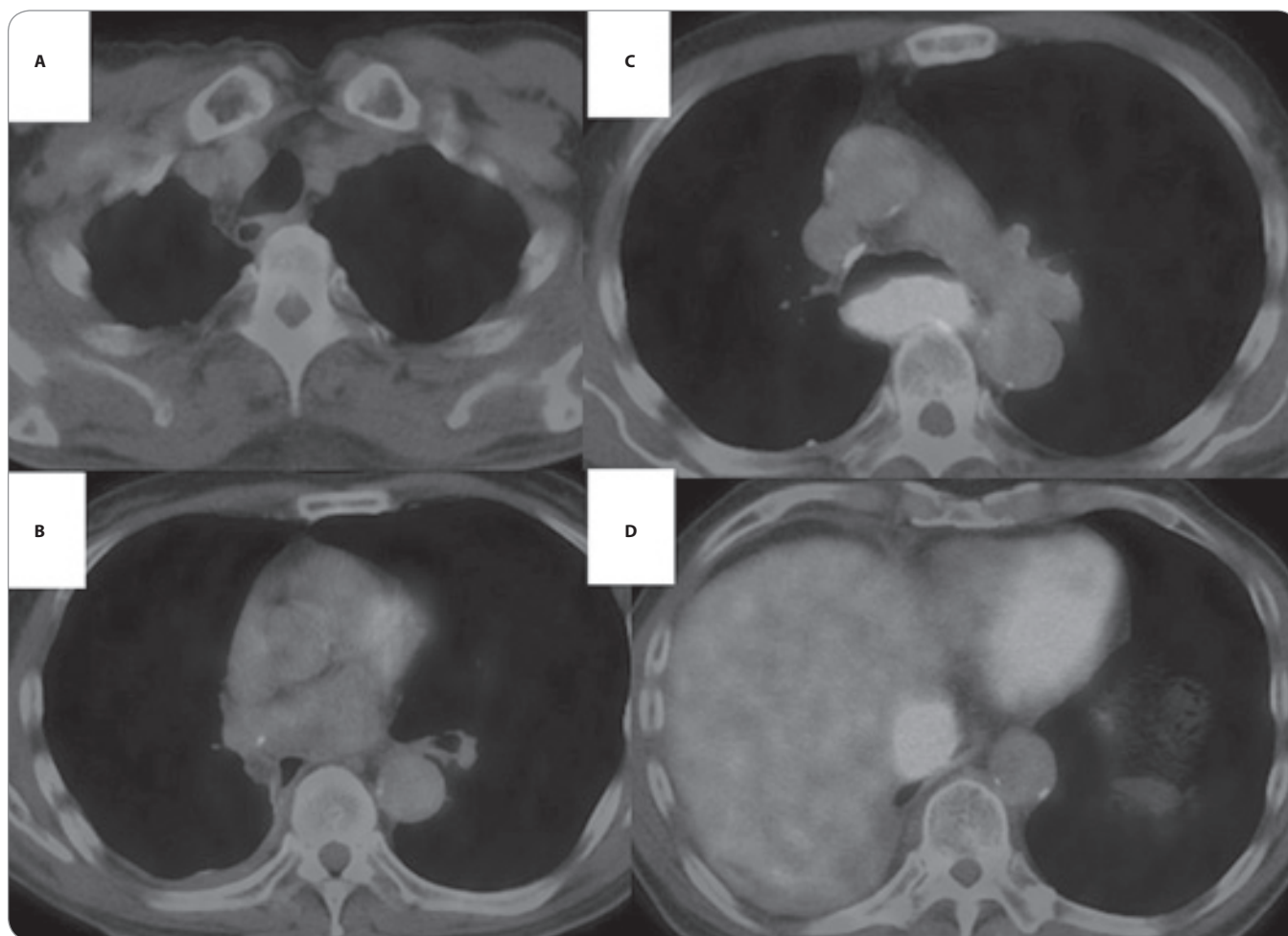


Fig. 2. PET/CT scan taken 18 months after the initiation of the therapy revealed disappearance of pleural dissemination (A, B) but deterioration of the lesions in the mediastinal lymph nodes (C, D).

vated serum creatinine (2.13 mg/dL, normal range < 1.04 mg/dL), blood urea nitrogen (BUN) (33.2 mg/dL, normal range < 22.0 mg/dL), and estimated glomerular filtration rate (e-GFR) (41.0 mL/min/1.73 m²). We concluded that he had CKD. High blood pressure and aging were evaluated as the causes of CKD. A chest computed tomography (CT) scan revealed a 38 mm irregular tumor in the right lower lobe. Transbronchial lung biopsy from the lesion was performed, and the pathological diagnosis was squamous cell carcinoma. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) revealed no distant metastases. Magnetic resonance imaging of the head revealed no brain metastases. The clinical stage was IIB (cT2aN0M0). PD-L1 expression was assessed by immunohistochemistry assay (Dako, Carpinteria, CA) using mouse

22C3 anti-human PD-L1 antibody, and the tumor proportion score (TPS) was 80%. Right lower lung lobectomy and mediastinal lymph node dissection were performed, and the pathological diagnosis was IIB (cT2aN0M0). Postoperative adjuvant treatment was not performed because the patient did not wish to undergo it, and because both the patient and the medical staff wanted to avoid worsening of renal function due to adjuvant therapy containing platinum drugs. PET/CT scan 6 months after surgery revealed pleural dissemination (Fig. 1A, B) and recurrence in mediastinal lymph nodes (Fig. 1C, D). Treatment with nivolumab and ipilimumab (Checkmate 227 regimen) was selected in consideration of decreased renal function, expectations for therapeutic efficacy, and avoidance of side effects of cytotoxic anticancer drugs. PET/CT scan taken

18 months after the initiation of the therapy revealed disappearance of pleural dissemination (Fig. 2A, B) but deterioration of the lesions in mediastinal lymph nodes (Fig. 2C, D). As there was no other metastatic lesions, irradiation to these mediastinal lesions was performed. Immediately after completing this radiotherapy, only nivolumab was resumed considering the influence of radiation therapy. These lesions shrank with radiation, and CT performed 3 years after starting nivolumab and ipilimumab therapy showed no recurrence (Fig. 3A, B). The eGFR value has been continuously investigated, but no worsening has been observed to date (Fig. 4).

Discussion

The advent of ICIs has revolutionized the treatment of advanced NSCLC [4]. As for ICI treatment for NSCLC, it became pos-

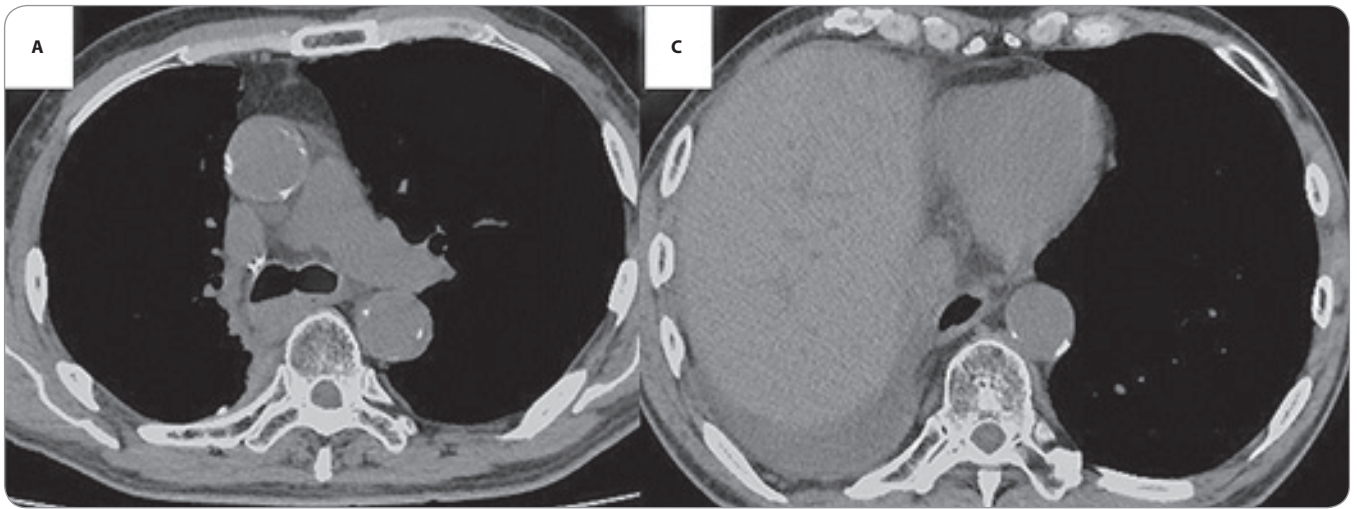


Fig. 3. Chest CT performed 2 years after starting nivolumab and ipilimumab therapy shows no recurrence (A, B).

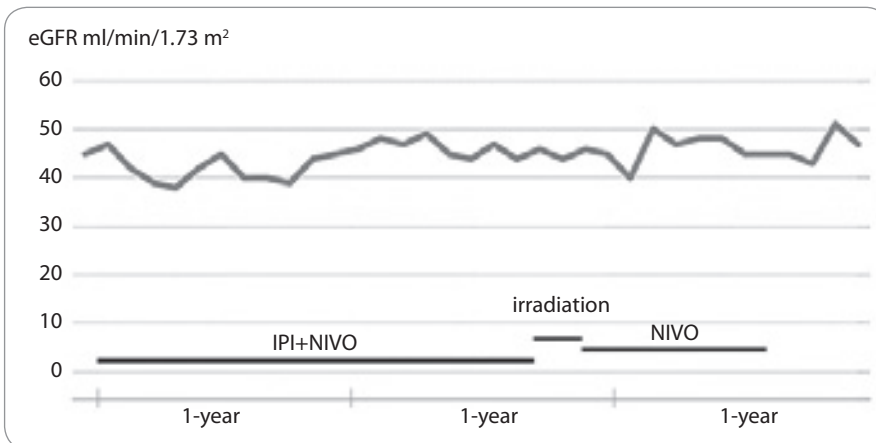


Fig. 4. Changes in eGFR values since the start of the treatment. No exacerbation of eGFR has been observed to date.

eGFR – estimated glomerular filtration rate, IPI – ipilimumab, NIVO – nivolumab

sible to administer ICI alone, and then in combination with cytotoxic drugs to improve response rates [4]. In addition to them, a combination therapy (Checkmate 227 regimen) [5] with two different types of ICIs has also come into clinical practice. The incidences of renal irAEs in these clinical trials, whether in ICI monotherapy, ICI combined with cytotoxic anticancer drugs, or even in combination of ICIs, were reported to be low [14,15]. Even though the results were obtained in clinical trials, these trials were only performed in patients with preserved major organ function, including renal function [14,15]. Therefore, for advanced NSCLC patients with CKD, evidence-based recommended anticancer treatment has not been estab-

lished. In current clinical practice, renal irAEs have been most often manifested as acute kidney injury, with an incidence of 3–5% [16–20]. Manohar et al. recently reported the overall incidence of acute kidney injury (AKI) to be 4.2% in a meta-analysis of 48 clinical trials with a total of 11,482 patients [21]. A report by Sarah et al. showed that the incidence of AKI directly related to ICI was only 0.8%. There were many reports that the frequency of AKI was the same with PD-1 and CTLA-4 antibodies [22]. Cortazar et al. showed that the incidence of AKI with nivolumab and ipilimumab was 2% and 1.9%, respectively, and with their combination 4.9% [19]. Although some cases of successful ICI monotherapy have been reported [6–9], there were only

three reports regarding ICI treatment of NSCLC patients with CKD [11–13]. The first was a study by Herz et al. [11]. In their four melanoma patients treated with antiPD-1 antibody monotherapy, none showed worsening of renal function during the treatment with monotherapy. The second was a study by Kanz et al. [12]. They investigated the efficacy and safety of anti-PD-1 antibody monotherapy in 17 patients with renal impairment (serum creatinine ≥ 2.0 mg/dL and e-GFR ≤ 30 mL/min/1.73 m²) [12]. According to the authors, anti-PD-1 antibody therapy might be considered in patients with impaired renal function under appropriate clinical monitoring [12]. The third was a study by Epi et al. [13]. They investigated the renal adverse effects of ICI therapy in 364 patients. Thirteen patients developed AKI, all of whom received anti-PD-1 antibody monotherapy. Their study included four patients who received two different ICIs, ipilimumab and nivolumab, but none of them developed AKI. They also showed that the administration of ICIs in CKD patients, defined as eGFR < 60 mL/min, was not associated with a greater risk of ICI-induced AKI in univariate and multivariate analyses [13]. However, there is no description of their long-term prognosis in this study. To our best knowledge, this patient was therefore considered to be the first long-term treated patient with a combination of two types of ICIs. Our patient wished a treatment

option that would allow him to survive long-term while avoiding side effects as much as possible. Thus, considering the mildly decreased renal function, combination therapy with cytotoxic drugs was excluded. As a result, the Checkmate 227 regimen, which involves the administration of two ICIs rather than a single ICI, was chosen as his treatment. Due to this background, the initial doses of nivolumab and ipilimumab were not reduced. Thereafter, renal function tests were continued with great care, but there was no worsening, and as a result, the dose reduction of both drugs was not required in subsequent administrations. One year after the start of this treatment, PET/CT revealed residual disease only in the mediastinal lymph node behind the bifurcation, so irradiation was performed on this site. After completing this radiotherapy, the treatment was changed to nivolumab monotherapy, considering the impact on ICI treatment immediately after irradiation. After other 6 months, decreased thyroid function, which was considered to be an irAE, appeared, so thyroid hormone replacement therapy was started, and at the same time, administration of nivolumab was also discontinued. Thereafter, a follow-up has been conducted to check for any changes in the images, but no signs of recurrence have not been confirmed.

Conclusion

ICI therapy has brought about a revolutionary advance in the treatment of advanced NSCLC. Not a few patients with NSCLC have comorbid diseases. In patients who already have impaired renal function, particular attention must be paid to renal toxicity, a rare irAE. However, for advanced NSCLC patients with CKD, nivolumab and ipilimumab com-

bination therapy might be one of the treatment options. It will be necessary to continue the research to verify and accumulate the data on the efficacy and safety of this treatment. We do believe that this report could provide some suggestions for the treatment of future patients who might experience a similar course of the therapy.

Funding statements

No funding was received.

Authors' contributions

HM and HS designed the study. HM, YM, GO, TS, HM and HS collected the data. HM and HS prepared the manuscript. All authors approved the final version for submission.

References

- Gridelli C, Peters S, Mok T et al. Face to face among different chemo-immunotherapy combinations in the first line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: results of an international expert panel meeting by the Italian association of thoracic oncology (AIOT). *Lung Cancer* 2024; 187: 107441. doi: 10.1016/j.lungcan.2023.107441.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl 1): S1–S266.
- Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67(6): 2089–2100. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x.
- Kagamu H. Immunotherapy for non-small cell lung cancer. *Respir Investig* 2024; 62(2): 307–312. doi: 10.1016/j.resinv.2024.01.011.
- Reck M, Schenker M, Lee KH et al. Nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with high tumour mutational burden: patient-reported outcomes results from the randomised, open-label, phase III CheckMate 227 trial. *Eur J Cancer* 2019; 116: 137–147. doi: 10.1016/j.ejca.2019.05.008.
- Ishizuka S, Sakata S, Yoshida C et al. Successful treatment by pembrolizumab in a patient with end-stage renal disease with advanced non-small cell lung cancer and high PD-L1 expression. *Respir Investig* 2018; 56(4): 361–364. doi: 10.1016/j.resinv.2018.03.005.
- Sproat MR, Hofherr ML, Devarakonda S. Successful use of sotorasib in a patient with end-stage renal disease on dialysis with metastatic lung adenocarcinoma: a case report. *Clin Lung Cancer* 2022; 23(6): e339–e341. doi: 10.1016/j.clc.2022.04.007.
- Imai R, Kitamura A. Successful treatment with atezolizumab in a haemodialysis patient with large cell neuroendocrine carcinoma. *Respirol Case Rep* 2023; 11(8): e01193. doi: 10.1002/rccr.2.1193.
- Abraham S, Samson A. Case report: successful treatment of a patient undergoing haemodialysis with multifocal hepatocellular carcinoma using atezolizumab and bevacizumab. *Front Oncol* 2024; 13: 1279501. doi: 10.3389/fonc.2023.1279501.
- Büchler T. Renal toxicity of cancer immunotherapy. *Klin Onkol* 2020; 33(1): 29–31. doi: 10.14735/amko202029.
- Herz S, Höfer T, Papapanagiotou M et al. Checkpoint inhibitors in chronic kidney failure and an organ transplant recipient. *Eur J Cancer* 2016; 67: 66–72. doi: 10.1016/j.ejca.2016.07.026.
- Kanz BA, Pollack MH, Johnpulle R et al. Safety and efficacy of anti-PD-1 in patients with baseline cardiac, renal, or hepatic dysfunction. *J Immunother Cancer* 2016; 4: 60. doi: 10.1186/s40425-016-0166-5.
- Espi M, Teuma C, Novel-Catin E et al. Renal adverse effects of immune checkpoints inhibitors in clinical practice: ImmuNoTox study. *Eur J Cancer* 2021; 147: 29–39. doi: 10.1016/j.ejca.2021.01.005.
- Hu R, Chen M, Xu Y et al. Renal immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitor. *Asia Pac J Clin Oncol* 2020; 16(6): 305–311. doi: 10.1111/ajco.13387.
- Herrmann SM, Perazella MA. Immune checkpoint inhibitors and immune-related adverse renal events. *Kidney Int Rep* 2020; 5(8): 1139–1148. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.018.
- Seethapathy H, Zhao S, Chute DF et al. The incidence, causes, and risk factors of acute kidney injury in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14(12): 1692–1700. doi: 10.2215/CJN.00990119.
- Isik B, Alexander MP, Manohar S et al. Biomarkers, clinical features, and rechallenge for immune checkpoint inhibitor renal immune-related adverse events. *Kidney Int Rep* 2021; 6(4): 1022–1031. doi: 10.1016/j.ekir.2021.01.013.
- Manohar S, Ghamrawi R, Chengappa M et al. Acute interstitial nephritis and checkpoint inhibitor therapy: single center experience of management and drug rechallenge. *Kidney360* 2020; 1(1): 16–24. doi: 10.34067/KID.0000152019.
- Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG et al. Clinical features and outcomes of immune checkpoint inhibitor-associated AKI: a multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31(2): 435–446. doi: 10.1681/ASN.2019070676.
- Mamlouk O, Selamet U, Machado S et al. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience. *J Immunother Cancer* 2019; 7(1): 2. doi: 10.1186/s40425-018-0478-8.
- Manohar S, Kompotiatis P, Thongprayoon C et al. Programmed cell death protein 1 inhibitor treatment is associated with acute kidney injury and hypocalcemia: meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34(1): 108–117. doi: 10.1093/ndt/gfy105.
- Sorah JD, Rose TL, Radhakrishna R et al. Incidence and prediction of immune checkpoint inhibitor-related nephrotoxicity. *J Immunother* 2021; 44(3): 127–131. doi: 10.1097/CJI.0000000000000338.

Virová pneumonie u pacientky léčené pembrolizumabem – podobnost s imunitně podmíněnou pneumonitidou

Viral pneumonia in a patient treated with pembrolizumab – similarity with immune-related pneumonitis

Podhorec J.¹, Jakubíková L.², Bílek O.¹, Kiss I.¹, Poprach A.¹

¹Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

²Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

Souhrn

Východiska: Imunoterapie je jedním ze základních léčebných modalit, zejména v léčbě metastazujícího nemalobuněčného plicního karcinomu, postupně pronikla ale i do neoadjuvantní a adjuvantní indikace. Určitým omezením nadále zůstává imunitně podmíněná toxicita a široké klinické spektrum jejích projevů. Její diferenciální diagnóza je často komplikovaná. **Případ:** Prezentujeme případ pacientky, která je od února 2023 léčena v našem ústavu pro metastatický skvamózní karcinom pravé plice první linií systémové léčby pembrolizumabem v úvodní kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem. Přesvětření po čtyřech cyklech léčby prokázalo výraznou regresi onkologického nálezu, ale také částečné fibrózní změny obou plic. Pacientka byla zcela asymptomatická a po domluvě s ní bylo rozhodnuto o pokračování v léčbě, již monoterapií pembrolizumabem. Několik dnů po podání dochází u pacientky k rozvoji klidové dušnosti, kaše a febrilií. Toto zhoršení stavu referovala až při další plánované ambulantní návštěvě. Pro přetrvávající dušnost bylo vysloveno podezření na imunitně podmíněnou pneumonitidu. CT hrudníku ukázalo výrazné postižení všech plicních laloků a byla nasazena léčba kortikoidy a antibiotiky. Cestou bronchoalveolární laváže byla zjištěna pozitivita rhinoviru a enteroviru. Virovou pneumonii jsme zhodnotili jako nejpravděpodobnější příčinu klinického nálezu. Zavedená léčba kortikoidy byla postupně snižována a po diskuzi s pacientkou jsme pokračovali v podávání pembrolizumabu. Kontrolní CT plic prokázalo jednak další výraznou regresi tumoru, jednak výraznou regresi zánětlivých infiltrací. Aktuálně je pacientka po celkem 14 cyklech chemo/immunoterapie (z toho 9 cyklů pembrolizumabu po opětovném nasazení) klinicky ve výborném stavu, přičemž nadále trvá výrazná léčebná odpověď. **Závěr:** Naše kazuistika zdůrazňuje nutnost širší diferenciální diagnostiky v případech, že se během podávání imunoterapie objeví plicní komplikace. Správná diagnóza těchto komplikací může kromě jiného zásadně ovlivnit další onkologickou léčbu.

Klíčová slova

inhibitory kontrolních bodů – pembrolizumab – nežádoucí účinky léčiv – pneumonitida – nemalobuněčný karcinom plic

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. Ján Podhorec

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: jan.podhorec@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 7. 3. 2024

Přijato/Accepted: 1. 8. 2024

doi: 10.48095/ccko2024380

Summary

Background: Immunotherapy is one of the fundamental treatment modalities, especially in the treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma, but it is also applied in neoadjuvant, or adjuvant therapy. A certain limitation continues to be immune-mediated toxicity and the broad clinical spectrum of its manifestations, which can present considerable differential diagnostic challenges. **Case:** We present a case of a female patient who has been treated at our institute since February 2023 for metastatic squamous cell carcinoma of the right lung with first-line systemic therapy of pembrolizumab in initial combination with carboplatin and paclitaxel. Reassessment after four cycles of treatment showed a significant regression of the oncological finding, but also partial fibrotic changes in both lungs. The patient was completely asymptomatic and after consultation with her, it was decided to continue the treatment, now with pembrolizumab monotherapy. Several days after administration, the patient developed resting dyspnea, cough, and fevers. She consulted this deterioration of her condition only at the next scheduled appointment. Persistent dyspnea raised suspicion of immune-mediated pneumonitis. CT of the chest showed significant involvement of all lung lobes and treatment with corticosteroids and antibiotics was initiated. Through bronchoalveolar lavage, positivity for rhinovirus and enterovirus was detected. Viral pneumonia was assessed as the most likely cause of the clinical finding. The established corticosteroid treatment was gradually reduced and after discussion with the patient, we continued the administration of pembrolizumab. A follow-up CT of the lungs showed both further significant regression of the tumor and significant regression of inflammatory changes. Currently, the patient is after a total of 14 cycles of chemo/immunotherapy (of which 9 cycles of pembrolizumab after re-initiation), clinically in excellent condition, while a significant therapeutic response continues. **Conclusion:** Our case report emphasizes the need for a broader differential diagnosis in the event of pulmonary complications during the administration of immunotherapy. Correct diagnosis of these complications can, among other things, fundamentally affect oncological treatment.

Key words

checkpoint inhibitors – pembrolizumab – drug side effects – pneumonitis – non-small cell lung carcinoma

Úvod

Imunoterapie inhibitory kontrolních bodů imunity (checkpoint inhibitory) se uplatňuje v čím dál širším spektru onkologických diagnóz a u řady z nich, nemalobuněčný plicní karcinom (non-small cell lung cancer – NSCLC) nevyjímaje, znamenala významné zlepšení celkového přežití. I když je imunoterapie dobře tolerována, setkáváme se s fenoménem imunitně podmíněných nežádoucích účinků (immune-related adverse events – irAEs) [1]. Do běžné klinické praxe se zatím nedostal žádný biomarker, který by umožňoval nástup irAEs predikovat, dostupné poznatky jsou v naprosté většině získané z retrospektivních studií [2]. Objevují se práce, které dokumentují asociaci irAEs se zlepšením celkového přežití, i když význam závažnosti nežádoucích účinků zůstává nejasný [3]. Jedním z potenciálně život ohrožujících irAEs je pneumonitida. Ta je definována jako fokální nebo difuzní zánehtlivý proces plicního parenchymu [4]. Medián nástupu je kolem 3 měsíců, nejčastějšími příznaky jsou dyspnoe (53 %) a kašel (35 %), méně pak horečka (12 %) a bolesti na hrudi (7 %). U třetiny pacientů je začátek pneumonitidy asymptomatický. Častý je výskyt další imunitně podmíněné toxicity (58 %). Radiologický obraz je různý a zahrnuje pneumonitidu podobnou kryptogenní organizující

se pneumonii, dále mohou být patrné opacity mléčného skla, intersticiální postižení apod. Diferenciální diagnostika potíží imitujících potenciální plicní toxicitu je široká, je nutné odlišit zejména progresi, event. pseudoprogresi základního nádorového onemocnění a infekční příčiny. Zde prezentujeme kazuistiku pacientky, u které se během léčby pembrolizumabem rozvinuly příznaky připomínající na prvním místě imunitně podmíněnou pneumonitidu.

Případ

Jedná se o ženu, ročník 1965, celkově ve výborném stavu, z interních komorbidit byla arteriální hypertenze, diabetes mellitus 2. typu a dyslipidemie, vše dobře kompenzováno farmakologicky. U této pacientky byla začátkem února 2022 diagnostikována objemná nádorová expanze pravého plicního křídla centrálně expandující do dolního a středního laloku, velikosti 135 × 100 × 150 mm s centrální rozpadovou lézí, atelektázy dolního laloku vpravo. Rozsáhlý tumor zavzal větve plicnice i plicní žíly pro střední a dolní lalok, odtlačoval dolní dutou žílu a splýval s pakety uzlin pravého hilu. Popsány byly také pleurální metastázy a masivní pravostranný fluido-thorax (obr. 1). Bronchoskopie prokázala přímé známky tumoru až s obturací středního lobárního bronchu a tumoru

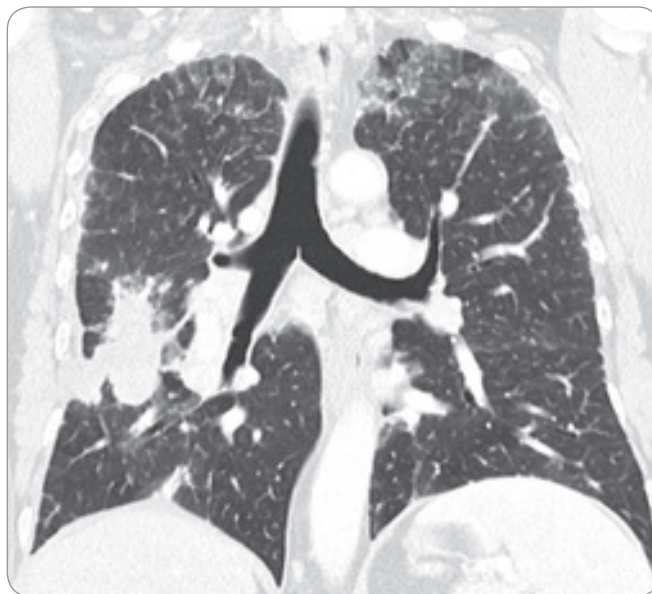
rozšíření stenózu pektorálního segmentu horního lobárního bronchu vpravo. Histologická verifikace z bronchoskopie potvrdila G3 dlaždicobuněčný karcinom, PD-L1 negativní. Následně byla zvolena paliativní systémová léčba založená na pembrolizumabu v kombinaci s paklitaxelem a karboplatinou podle standardního schématu (čtyři cykly kombinované léčby, následně monoterapie pembrolizumabem). Tolerance léčby byla výborná, dokonce bez známek hematologické toxicity.

První přešetření v pülce května 2023 (po čtyřech cyklech kombinované chemo/immunoterapie) ukázalo značnou regresi jak primárního tumoru, tak satelitních ložisek, hilové lymfadenopatie a fluido-thoraxu, oboustranně ale byly přítomny fibrózní změny se zesílením intersticia, místy až denzity mléčného skla (obr. 2). Postižení zabíralo méně než 25 % plicního parenchymu, pacientka byla zcela asymptomatická, laboratorně stále bez zásadnějších odchylek. Vzhledem k výbornému efektu onkologické léčby bylo po diskusi s pacientkou a po jejím poučení stran sledování ev. příznaků imunitně podmíněné toxicity rozhodnuto o pokračování pembrolizumabem v monoterapii.

Pacientka se na naši ambulanci dostavila za 3 týdny, v termínu dalšího podání pembrolizumabu. Byla klidově dušná,



Obr. 1. Vstupní CT hrudníku 2/2023, je patrná objemná nádorová expanze pravého plicního křídla, masivní pravostranný fluidothorax (další popis nálezu v textu).



Obr. 2. Kontrolní CT 5/2023 s průkazem výrazné regrese onkologického nálezu, oboustranně ale fibrózní změny, zesílení intersticia, místy až denzity mléčného skla.

saturatione O_2 byla okolo 89 %, bilaterálně v dolní třetině plic byl poslechově přítomen krepitus, laboratorně pouze mírná elevace CRP (27,2) a mírná relativní lymfocytopenie (0,15), spirometricky pak byla stanovena lehká restrikce a těžká porucha difuze. Na kontrolním nativním high resolution CT (obr. 3) byly nápadné bilaterální okrsky konsolidace parenchymu, největší v místě tumoru podle předchozích vyšetření, okrsky ground-glass opacit a difuzní zesílení intersticiálních prostor, lymfadenopatie v mediastinu. Změny plicního parenchymu byly zhodnoceny jako nejspíše pneumonitida, ve srovnání s 5/2023 nález v progresi. Vstupně byla zavedena empirická antibiotická léčba klaritromycinem spolu s kortikoidy – metylprednisolon, resp. prednison – v dávce 80 mg (pacientka v té době vážila 71 kg). Dále byla doplněna bronchoskopie s bronchoalveolární laváží. Endoskopicky byly nalezeny pouze diskretní zánětlivé změny a zúžení v periférii v rámci nádorového postižení. Cytologicky byla zřejmá lymfocytóza 26 %, proporce makrofágů byla 64 %, neutrofilů 8 %, mastocyty, epitelie a eozinofily < 1 %. Kultivace na bakterie a plísně byly negativní. Ze širokého PCR panelu základních bakteriálních a virových agens byla zachycena velmi slabá pozitivita *Haemophilus spp.*, hod-

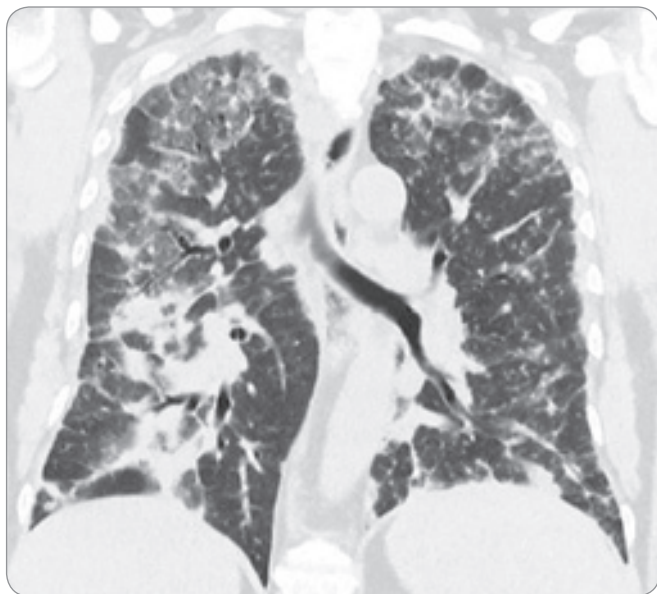
nocena jako pravděpodobná kontaminace, příp. součást mikrobiomu v dolních dýchacích cestách. Naproti tomu byla nápadná pozitivita rhinoviru/enteroviru (26 100 kopií na ml vzorku). Nález byl konzultován s pneumoonkologem a uzavřen jako nejspíše enterokoková/rhinovirová pneumonie. Pacientka dokončila zavedenou terapii klaritromycinem, zavedený prednison byl snižován rychlostí 10 mg/týden.

Začátkem srpna 2023, po 11 týdnech od posledního cyklu pembrolizumabu, jsme se po diskuzi s pacientkou rozhodli v této léčbě pokračovat. Bylo doplněno kontrolní CT hrudníku, kde byla popsána nejenom výrazná regrese dříve popsaných konsolidací plicního parenchymu, ale rovněž další regrese plicního tumoru, další regrese hilových patologických uzlin a úplná regrese pleurálních lézí, nadále bez fluidothoraxu. Od plicních komplikací pacientka absolvovala celkem devět podání pembrolizumabu, z toxicity se objevila hypotyreóza stupně 1, která byla řešena substitucí levotyroxinem. Jinak byla tolerance léčby výborná a podle posledního CT z prosince 2023 nadále trvá léčebná odpověď (obr. 4).

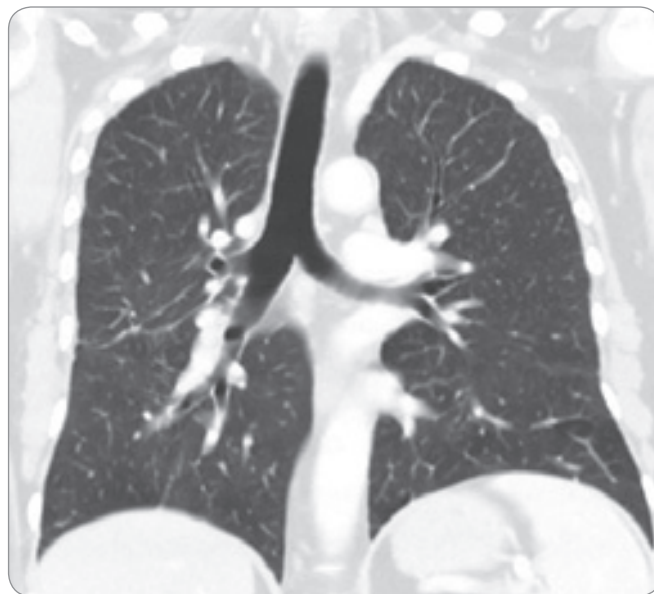
Diskuze

Podle metaanalýzy 20 klinických studií o celkovém počtu téměř 4 500 pa-

cientů léčených imunoterapií (melanom, nemalobuněčný plicní karcinom, renální karcinom) byla pneumonitida jakéhokoli stupně zaznamenána u 2,7 % (95 % CI 1,9–3,6 %) pacientů, toxicita stupně ≥ 3 pak u 0,8 % pacientů (95 % CI 0,4–1,2 %). Ve srovnání s melanomem byla incidence u nemalobuněčného plicního karcinomu vyšší než u melanomu, a to jakéhokoli stupně (4,1 vs. 1,6 %; $p = 0,002$), ale také u stupně ≥ 3 (1,8 vs. 0,2 %; $p < 0,001$). Rovněž kombinovaná terapie anti-CTLA-4 a anti-PD-1 měla za důsledek vyšší incidenci pneumonitidy [5]. U naší pacientky byl zvolen režim s pembrolizumabem, karboplatinou a paklitaxelem na základě indikace studie Keynote-407, kde tato kombinace v první linii vedla ve srovnání s placebem k prodloužení jak doby do progresu, tak celkového přežití nezávisle na expresi PD-L1 – 5letá data byla publikována loni. Poměr rizik (hazard ratio – HR) pro celkové přežití dosáhl 0,71 (95 % CI 0,59–0,85) a pro přežití bez progresu 0,62 (95 % CI 0,52–0,74), 5leté celkové přežití bylo pak 18,4 vs. 9,7 %. V této studii byl jakýkoli stupeň pneumonitidy jako irAEs zaznamenán u 8,3 % pacientů, stupeň 3–5 pak u 2,1 % pacientů, v rameni s placebem to bylo 2,1, resp. 1,1 % pacientů [6]. Pokud bychom nález pacientky hodnotili jako



Obr. 3. CT hrudníku 6/2022 – bilaterálně okrsky konsolidace parenchymu, okrsky ground-glass opacit a difúzní zesílení interstiálních prostor, mediastinální lymfadenopatie.



Obr. 4. Poslední CT přešetření 12/2024, trvá výrazná regrese onkologického nálezu a regrese zánětlivých změn.

imunitně podmíněnou plicní toxicitu, šlo by podle kritérií National Comprehensive Cancer Network (NCCN) pro léčbu irAEs [7] v době záchytu a objektivizace plicního nálezu na CT již o 3. stupeň toxicity (závažný), definovaný jako postižení všech plicních laloků (nebo > 50 % plicního parenchymu), limitované možnosti sebeobsluhy (self-care ADLs, activities of daily living), indikace oxygenoterapie. U stupně 3 a 4 již je doporučováno imunoterapii ukončit.

Imunitně podmíněná pneumonitida je často diagnózou *per exclusionem*. Z infekčních příčin je bakteriální etiologie nepravděpodobná (navzdory tomu ale byla pacientka přeléčena klaritromycinem), naopak výrazná PCR pozitivita rhinoviru/enteroviru činí diagnózu virové pneumonie velmi pravděpodobnou. Při rozsáhlém nálezu plicního postižení byly pacientce nasazeny kortikoidy s cílem předejít potenciálnímu zhoršení stavu. Postupné zlepšení během korti-

koterapie jistě mohlo maskovat koincidence s irAEs. Naše kazuistika nicméně dokládá, že s nezbytnou dávkou opatrnosti u poučeného pacienta lze v imunoterapii pokračovat s výrazným klinickým benefitem.

Závěr

Incidence imunitně podmíněné pneumonitidy, obzvláště té závažné (stupeň ≥ 3) je poměrně nízká, nicméně jde o potenciálně život ohrožující stav a je potřeba na ni v průběhu podávání imunoterapie pomýšlet. Její příznaky i radiologický obraz mohou být variabilní a diferenciální diagnóza může být široká. Je potřeba vyloučit zejména progresi, příp. pseudoprogresi nádorového onemocnění a infekce v predisponovaném terénu, samozřejmě může být příčina zhoršení plicního nálezu multifaktoriální. Na závažnosti imunitně podmíněné pneumonitidy pak závisí nejenom její léčba založená na kortikoidech, ale také podávání imunoterapie.

Literatura

- Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021; 39(36): 4073–4126. doi: 10.1200/JCO.21.01440.
- Yin J, Wu Y, Yang X et al. Checkpoint inhibitor pneumonitis induced by anti-PD-1/PD-L1 therapy in non-small-cell lung cancer: occurrence and mechanism. *Front Immunol* 2022; 13: 830631. doi: 10.3389/fimmu.2022.830631.
- Cook S, Samuel V, Meyers DE et al. Immune-related adverse events and survival among patients with metastatic NSCLC treated with immune checkpoint inhibitors. *JAMA Netw Open* 2024; 7(1): e2352302. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.52302.
- Disayabutr S, Calfee CS, Collard HR et al. Interstitial lung diseases in the hospitalized patient. *BMC Medicine* 2015; 13(1): 245. doi: 10.1186/s12916-015-0487-0.
- Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H et al. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016; 2(12): 1607–1616. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.2453.
- Novello S, Kowalski DM, Luft A et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in squamous non-small-cell lung cancer: 5-year update of the phase III KEYNOTE-407 study. *J Clin Oncol* 2023; 41(11): 1999–2006. doi: 10.1200/JCO.22.01990.
- National Comprehensive Cancer Network: Management of immunotherapy-related toxicities. Version 1.2024. [online]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1486>.

Doporučené postupy klinické péče o nosiče zárodečných mutací v genech *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* a velkých delecí *EPCAM* predisponujících ke vzniku Lynchova syndromu (4.2024)

The guidelines for clinical practice for carriers of germline mutations in the Lynch syndrome predisposition genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* and large deletions of *EPCAM* (4.2024)

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

¹ Klinická onkologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

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

³ Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie 1. LF UK a VFN v Praze

⁴ Ústav lékařské genetiky, FN Olomouc

⁵ Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a FN Bulovka, Praha

⁶ Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů (člen ERN Genturis), MOÚ, Brno

⁷ Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. LF UK a VFN v Praze

⁸ Oddělení lékařské genetiky, KN Liberec

⁹ Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

¹⁰ Centrum lékařské genetiky a reprodukční medicíny, GENNET, Praha

¹¹ Oddělení lékařské genetiky, Laboratoře AGEL a.s., Nový Jičín

¹² Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

¹³ Oddělení klinické onkologie, KN Liberec

¹⁴ Gynekologicko-porodnická klinika LF v Plzni UK a FN Plzeň

¹⁵ Oddělení lékařské genetiky, FN Hradec Králové

¹⁶ Lékařská genetika, Prenet, Pardubice

¹⁷ Ambulance lékařské genetiky, Nemocnice České Budějovice

¹⁸ Ústav lékařské genetiky, LF v Plzni UK a FN Plzeň

¹⁹ II. interní gastroenterologická klinika LF v Hradci Králové UK a FN Hradec Králové

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

²¹ II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická LF UP a FN Olomouc

²² Oddělení lékařské genetiky, Pronatal, Praha

²³ Oddělení klinické genetiky, GHC Genetics, Praha

²⁴ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

²⁵ 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
e-mail: pekcleje@lf1.cuni.cz

Obdrženo/Submitted: 7. 6. 2024

Přijato/Accepted: 27. 6. 2024

doi: 10.48095/ccko2024384

Souhrn

Doporučené postupy klinické péče o nosiče patogenních variant v klinicky relevantních genech predisponujících ke vzniku Lynchova syndromu a karcinomu kolorekta definují kroky primární a sekundární prevence, která by měla být osobám ve vysokém riziku vzniku dědičných nádorů v ČR poskytnuta. Tvorba doporučených postupů byla organizována pracovní skupinou onkogenetiky Společnosti lékařské genetiky a genomiky při České lékařské společnosti J. E. Purkyně ve spolupráci se zástupci onkologie, onkogynéologie a gastroenterologie. Doporučené postupy vycházejí z aktuálních doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Evropské společnosti pro klinickou onkologii (ESMO) a zohledňují kapacitní možnosti našeho zdravotnictví.

Klíčová slova

MLH1 – *MSH2/EPCAM* – *MSH6* – *PMS2* – konsenzus – doporučené postupy klinické péče – nosiči zárodečné patogenní varianty

Summary

The guidelines for clinical practice for carriers of pathogenic variants in clinically relevant genes predisposing to Lynch syndrome and colorectal cancer define the steps of primary and secondary prevention that should be provided to the 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, in cooperation with representatives of oncology, oncogynecology, and gastroenterology. 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.

Key words

MLH1 – *MSH2/EPCAM* – *MSH6* – *PMS2* – 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 6 901 karcinomů kolorekta. Většina karcinomů kolorekta vzniká sporadicky, pouze přibližně 3–4 % z celkové incidence tvoří tumory hereditární, které vznikají na podkladě přítomnosti detekované vrozené patogenní varianty (germline pathogenic variant – gPV) v klinicky relevantním nádorovém predispozičním genu [2–4]. Za klinicky relevantní považujeme takové geny, jejichž gPV zvyšují relativní riziko (RR) častých nádorů > 2× oproti běžné populaci (středně penetrantní při RR 2–4×, vysoce penetrantní při RR > 4×) [5]. Nejčastější dědičnou formou kolorektálního karcinomu je Lynchův syndrom (LS) podmíněný přítomností gPV (mutací) v genech *MLH1*, *MSH2* (a/nebo dlouhých delecí genu *EPCAM* vedoucích k umlčení exprese *MSH2*), *MSH6* a *PMS2*. Lynchův syndrom je zodpovědný za cca 2–3 % případů kolorektálního karcinomu a je s ním spojeno signifikantně vyšší riziko vzniku i dalších zhoubných nádorů, zejména karcinomu těla děložního, ovaria, žaludku, slinivky břišní a dále vývodných cest močových a žlučových [6]. Poslední doporučení klinické péče o nosiče/nosičky mutací v genech LS (souhrnně bez stratifikace péče pro jednotlivé postižené

geny) byla publikována v rámci Supplementa v časopise Klinická onkologie v roce 2009, s částečnou aktualizací v roce 2019 [6,7], v aktualizované verzi jako součást knihy Foretová et al. z roku 2022 [8].

S ohledem na četnost genetických příčin vzniku karcinomu kolorekta byla v první fázi aktuálně vypracována jednotlivá konsenzuální doporučení klinické péče o nosiče gPV v genech *MLH1*, *MSH2* a *EPCAM*, *MSH6* a *PMS2*.

Tvorba konsenzuálních doporučených postupů klinické péče o nosiče germinálních patogenních variant

Konsenzuální doporučené postupy klinické péče o nosiče zárodečných patogenních variant nádorových predispozičních genů v heterozygotním stavu vznikaly ve stejném rámci, v jakém probíhala tvorba doporučení pro gPV v genech predisponujících k syndromu hereditárního karcinomu prsu a ovarií [9]. Tvorba konsenzuálních doporučených postupů byla organizována pracovní skupinou onkogenetiky Společnosti lékařské genetiky při České lékařské společnosti J. E. Purkyně (SLG ČLS JEP) a probíhala ve dvou kolech na základě spolupráce klinických a lékařských genetiků, onkologů zapojených do péče o osoby v riziku dědičných tu-

morů v rámci ambulancí preventivní onkologie, onkogynéologů, gastroenterologů a zástupců dalších odborností, kteří realizují lékařskou péči o vysoce rizikové osoby s nádorovou predispozicí v ČR. Konsenzuální doporučené postupy vycházejí z aktuálních doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [10], Evropské společnosti pro klinickou onkologii (European Society For Medical Oncology – ESMO) [11] a zohledňují kapacitní možnosti zdravotního systému v ČR.

Komplexní preventivní péče by dle názoru autorů této publikace měla být v ČR dostupná v rámci komplexních onkologických center s možností spolupráce všech odborností a 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 sekundární prevence, která by měla být těmto osobám ve vysokém riziku vzniku dědičných nádorů v ČR poskytnuta.

Doporučení jsou vypracována pro každý gen samostatně a online dostupná jak pečujícím lékařům, tak oso-

bám s danou genetickou predispozicí [12] a zrcadlena na stránkách České onkologické společnosti ČLS JEP [13]. Doporučení jsou strukturována tak, aby bylo možno je použít jako součást lékařské zprávy vydávané v rámci genetické konzultace. Pro každý gen jsou nejprve v textu uvedena relativní rizika vzniku jednotlivých typů nádorů ve vztahu k běžné populaci a následně jsou uvedena kumulativní celoživotní rizika v procentech pravděpodobnosti, že osoba s danou patogenní variantou během svého života do věku 80 let daným nádorem onemocní [10–22]. Odkazy na jednotlivé zdroje již nejsou z důvodu přehlednosti rozepisovány v komentářích pro jednotlivé geny uvedených níže v textu. Je rovněž třeba mít na paměti, že průměrný věk v době vzniku nádorů je přibližně o 10–15 let nižší ve srovnání s běžnou populací a výskyt jednoho typu nádoru snižuje rizika vzniku jiných.

Pokud z nosičství patogenní varianty v daném genu plynou jasné terapeutické konsekvence, jsou uvedeny.

Péče o zdravé heterozygotní nosiče patogenních variant spjatých s LS má některé další společné charakteristiky napříč jednotlivými geny. Jde zejména o doporučení prediktivního testování zletilých příbuzných. U dětí je testování možné při rodinném výskytu nádoru v dětském nebo hraničně dospělém věku. V případě plánování reprodukce není rutinně indikováno prekoncepční vyšetření partnera/partnerky. Prekoncepční genetická konzultace a cílené preimplantační genetické testování jsou možné.

Dále považujeme za důležité zmínit, že zárodečné mutace v obou kopiích genů *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* nebo *PMS2* jsou příčinou velmi vzácného autozomálně recesivního konstitučního syndromu deficiencie mismatch repair mechanismů (CMMRD), u kterého je popsáno vysoké riziko vzniku nádorových onemocnění v dětském věku [23] a který není řešen v rámci tohoto doporučení.

Rizika u patogenních variant *MLH1*

V případě genu *MLH1* se jedná o **vysoce penetrantní** nádorový predispoziční gen.

Pro nosiče jedné zárodečné mutace v genu *MLH1* je riziko onemocnění nádorem ve srovnání s běžnou populací 10–15× vyšší pro karcinom tlustého střeva a konečníku, 5–7× vyšší pro karcinom žaludku, 11–14× vyšší pro karcinom těla děložního a 3–15× vyšší pro karcinom vaječníků. Těmto hodnotám odpovídá pravděpodobnost celoživotního rizika vzniku karcinomu tlustého střeva a konečníku 46–61 %, karcinomu žaludku 5–7 %, karcinomu těla děložního 34–54 % a karcinomu vaječníků 4–20 %. Je popsáno také zvýšené riziko vzniku zhoubných nádorů kalichopánvičkového systému ledvin a močového měchýře (0,2–7 %), tenkého střeva (0,4–11 %), slinivky břišní (6,2 %) a žlučových cest a mozku.

Rizika u patogenních variant *MSH2* a/nebo dlouhých delecí genu *EPCAM*

V případě genu *MSH2* a/nebo dlouhých delecí genu *EPCAM* vedoucích k umlčení exprese *MSH2* se jedná o **vysoce penetrantní** nádorovou predispozici.

Pro nosiče jedné zárodečné mutace v genu *MSH2* a/nebo dlouhých delecí v genu *EPCAM* je riziko onemocnění nádorem ve srovnání s běžnou populací 8–12× vyšší pro karcinom tlustého střeva a konečníku, 1–10× vyšší pro karcinom žaludku, 6–18× vyšší pro karcinom těla děložního a 6–29× vyšší pro karcinom vaječníků. Těmto hodnotám odpovídá pravděpodobnost celoživotního rizika vzniku karcinomu tlustého střeva a konečníku 33–52 %, karcinomu žaludku až 9 %, karcinomu těla děložního 21–57 % a karcinomu vaječníků 8–38 %. Je popsáno také zvýšené riziko vzniku zhoubných nádorů kalichopánvičkového systému ledvin a močového měchýře (2,2–28 %), mírně zvýšené je i riziko vzniku zhoubných nádorů mozku a karcinomu prsu u žen.

Rizika u patogenních variant *MSH6*

V případě genu *MSH6* se jedná o **vysoce penetrantní** nádorový predispoziční gen.

Pro nosiče jedné zárodečné mutace v genu *MSH6* je riziko onemocnění nádorem ve srovnání s běžnou populací 2,5–10× vyšší pro karcinom tlustého

střeva a konečníku, 1–8× vyšší pro karcinom žaludku, 5–16× vyšší pro karcinom těla děložního a 1–10× vyšší pro karcinom vaječníků. Těmto hodnotám odpovídá pravděpodobnost celoživotního rizika vzniku karcinomu tlustého střeva a konečníku 10–44 %, karcinomu žaludku až 1–7,9 %, karcinomu těla děložního 16–49 % a karcinomu vaječníků 1–13 %. Je popsáno také zvýšené riziko vzniku zhoubných nádorů kalichopánvičkového systému ledvin a močového měchýře (0,7–8,2 %) a karcinomu tenkého střeva (1–4 %).

Rizika u patogenních variant *PMS2*

V případě genu *PMS2* se jedná o **vysoce penetrantní** nádorový predispoziční gen.

Pro nosiče jedné zárodečné mutace v genu *PMS2* je riziko onemocnění nádorem ve srovnání s běžnou populací 2–5× vyšší pro karcinom tlustého střeva a konečníku, 4–9× vyšší pro karcinom těla děložního a 1–3× vyšší pro karcinom vaječníků. Těmto hodnotám odpovídá pravděpodobnost celoživotního rizika vzniku karcinomu tlustého střeva a konečníku 8,7–20 %, karcinomu těla děložního 13–26 % a karcinomu vaječníků 1,3–3 %. Je popsáno také zvýšené riziko vzniku zhoubných nádorů kalichopánvičkového systému ledvin a močového měchýře (1–3,7 %).

Doporučení péče

Protože se doporučení péče pro jednotlivé geny do jisté míry překrývají co do jejich rozsahu a liší se často pouze načasováním či frekvencí prováděných vyšetření, uvádíme je zde pro jednotlivé predispoziční geny ve společné tabulce. Samostatně uvádíme strukturovaná preventivní doporučení pro ženy (tab. 1) a muže (tab. 2). Uvedená doporučení vycházejí pouze z rizik daných přítomností jedné gPV v jednotlivých genech. Je tedy vhodné je modifikovat v závislosti na dalších skutečnostech plynoucích z osobní a rodinné anamnézy konkrétní konzultované osoby.

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 onemoc-

Tab. 1. Doporučení pro ženy, nosičky patogenních variant spojených s Lynchovým syndromem.

Výkon/vyšetření	Četnost	Časování pro daný gen [roky]			
		<i>MLH1</i>	<i>MSH2</i> / <i>EPCAMdel</i>	<i>MSH6</i>	<i>PMS2</i>
Prevence karcinomu kolorekta					
Primární					
kyselina acetylsalicylová 500–600 mg/den	denně po dobu 2 let	kdykoliv [#]			
Sekundární					
kolonoskopie	1× za 1–3 roky dle nálezu	> 20–25*	> 20–25*	> 30–35*	> 30–35*
Prevence karcinomu endometria a ovarií					
Primární					
profylaktická HYE		po reprodukci			
profylaktická salpingooforektomie + HYE (pokud již nebyla dříve) se SEE-FIM ⁺⁺ s možností následné HRT do období přirozené menopauzy (pokud nemá žena karcinom prsu v OA)	optimálně ve věku	40–50*	40–50*	45–50*	> 50*
chemoprevence (COC, gestageny)	lze uvážit	po reprodukci do HYE/RRSO			
Sekundární					
konziliární onkogynekologické vyšetření + edukace	1×	vstupně			
vyšetření OG vč. TVUZ	1× ročně	> 18 let			
konziliární onkogynekologické vyšetření vč. UZ, CA-125 a biopsie děložní sliznice (do HYE)	1× za 1–2 roky do HYE + RRSO	> 35*	> 35*	> 40*	> 45*
Prevence ostatních nádorů					
samovyšetření prsů	1× měsíčně	> 18			
MMG/UZ prsů a axil	1× ročně střídát	> 40* při karcinomu prsu v RA ^{##}			
UZ břicha	1× za dva roky	> 35*			
moč CH + S (hematurie)	1× ročně	> 40–45*			
gastroduodenoskopie (vstupně s detekcí infekce <i>H. pylori</i>)	1× za 3–5 let při výskytu karcinomu žaludku či duodena v RA	> 30–35*			
EUS nebo MR slinivky břišní	1× ročně při karcinomu pankreatu v RA	> 50*			
další vyšetření	dle výskytu nádorů v RA				
screening dalších nádorů	dle běžných standardů				

[#] dle studie CAPP2 [24] denní dávka kyseliny acetylsalicylové 600 mg/den po dobu nejméně 2 let významně snižuje pravděpodobnost výskytu karcinomu tlustého střeva a konečníku, * případně dříve (5–10 let před nejčasnějším výskytem daného onemocnění v rodině), ⁺⁺ před RRSO denzitometrie (dále dle nálezu) a kontrola lipidového spektra (po RRSO kontroly pravidelně) cestou praktického lékaře, ^{##} v případě vysokého empirického rizika vzniku ca prsu vyplývajícího z rodinné anamnézy upravit doporučení primární/sekundární prevence dle tohoto rizika. 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.

COC – kombinovaná perorální kontracepce, EUS – endosonografie, HRT – hormonální substituční terapie, HYE – hysterektomie, MMG – mamografie, moč CH + S – moč chemicky + sediment, MR – magnetická rezonance, OA – osobní anamnéza, OG – obvodní/registrující gynekolog, PL – praktický lékař, RA – rodinná anamnéza, RRSO – riziko redukující (profylaktická) salpingooforektomie, SE – salpingektomie, SEE-FIM – protokol patologického vyšetření preparátu Sectioning and Extensively Examining the FIMbriated End [25], TVUZ – transvaginální ultrazvuk, UZ – ultrazvuk

Tab. 2. Doporučení pro muže, nosiče patogenních variant spojených s Lynchovým syndromem.

Výkon/vyšetření	Četnost	Časování pro daný gen [roky]			
		<i>MLH1</i>	<i>MSH2/</i> <i>EPCAMdel</i>	<i>MSH6</i>	<i>PMS2</i>
Prevence karcinomu kolorekta					
Primární					
kyselina acetylsalicylová 500–600 mg/den	denně po dobu 2 let				kdykoliv [#]
Sekundární					
kolonoskopie	1× za 1–3 roky dle nálezu	> 20–25*	> 20–25*	> 30–35*	> 30–35*
Prevence ostatních nádorů					
UZ břicha	1× za dva roky				> 35*
urologické vyšetření + PSA, moč CH + S (hematurie)	1× ročně				> 40–45*
gastroduodenoskopie (vstupně s detekcí infekce <i>H. pylori</i>)	1× za 3–5 let při výskytu karcinomu žaludku či duodena v RA				> 30–35*
EUS nebo MR slinivky břišní	1× ročně při karcinomu pankreatu v RA				> 50*
další vyšetření	dle výskytu nádorů v RA				
screening dalších nádorů	dle běžných standardů				

[#] dle studie CAPP2 [24] denní dávka kyseliny acetylsalicylové 600 mg/den po dobu nejméně 2 let významně snižuje pravděpodobnost výskytu karcinomu tlustého střeva a konečníku, * případně dříve (5–10 let před nejčasnějším výskytem daného onemocnění v rodině). Výskyt karcinomu v RA zohledňuje příbuzné prvního a druhého stupně. Pokud není specifikováno, jedná se o prevenci sekundární určenou k včasnému zachytu případně vzniklých nádorů.

EUS – endosonografie, moč CH + S – moč chemicky + sediment, MR – magnetická rezonance, PSA – prostatický specifický antigen, RA – rodinná anamnéza, UZ – ultrazvuk

Tab. 3. Terapeutické konsekvence u pacientů s malignitou vzniklou jako důsledek patogenních alterací spojených s Lynchovým syndromem*.

Pro všechny zde řešené geny Lynchova syndromu:

U pacientů s karcinomem rekta stadií I–III zahajovat léčbu imunoterapií a zvážit neprovedení operace (pro její zbytečnost)*.

Ve stadiu II kolorektálního karcinomu s mikrosatelitovou instabilitou není po operaci indikována adjuvantní chemoterapie, a to ani v případě přítomnosti jiných rizikových faktorů.

U žen zvážit provedení profylaktické hysterektomie se salpingektomií +/- adnexektomií (dle věku) v situaci, kdy se plánuje operace kolorektálního karcinomu.

Obecně u kterékoliv malignity v případě potřeby systémové léčby u lokoregionálně pokročilých stadií upřednostnit režimy s imunoterapií.

V případě zjištění metastatického onemocnění kterékoliv malignity vždy uvažovat o prvoliniovém podání imunoterapie.

Pro *MLH1*, *MHS2/EPCAM* navíc platí doporučení:

Především u mladších pacientů s karcinomem zvážit provedení totální kolektomie namísto hemikolektomie.

* Doporučení zaznamenávají v posledních měsících překotný vývoj, proto čtenáři doporučujeme kontrolovat stav úhrady a kategorie jednotlivých léčiv.

nění, ovšem se zohledněním specifíků, která jsou k tomuto syndromu vázána. Jde jak o modifikace rozsahu chirurgických výkonů, tak i systémové léčby, a po

úspěšném zaléčení nakonec i o modifikaci dispenzárního schématu (tab. 3). Podstatné je však nezapomenout na rizika vzniku dalších tumorů (podle posti-

ženého genu), která jsou přítomna i u již onkologicky nemocných osob. Pokud není narušena péče o primární onemocnění a zdravotní stav daného jedince to

umožňuje, měla by i u onkologicky nemocné osoby být prováděna preventivní opatření umožňující prevenci či časný záchyt dalších maligních tumorů.

Doporučení zde shrnutá jsou pro jednotlivé geny dostupná na webové stránce pracovní skupiny onkogenetiky SLG ČLS JEP [12]. Vzhledem k dynamickému vývoji znalostí v této problematice jsou na této stránce dostupná vždy aktuálně platná česká konsenzuální doporučení, starší verze doporučení jsou dostupná v archivu. Aktualizace doporučení bude prováděna periodicky podle potřeby a s ohledem na nové poznatky.

Věříme, že konsenzuální doporučení usnadní a zlepší péči o osoby v riziku vzniku dědičných nádorů napříč 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/res/f/008435/zdr-roccz2021.pdf>.
2. Novotný J, Vítek P, Kleibl Z et al. Onkologie v klinické praxi. Praha: Mladá fronta 2019.
3. Moreira L, Balaquer F, Lindor N et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA* 2012; 308(15): 1555–1556. doi: 10.1001/jama.2012.13088.
4. Foretová L, Navrátilová M, Svoboda M et al. Recommendations for preventive care for women with rare ge-

netic cause of breast and ovarian cancer. *Klin Onkol* 2019; 32(Suppl 2): 6–13. doi: 10.14735/amko201956.

5. Foretová L, Macháčková E, Gaillyová R et al. Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi. Praha: Grada 2022.

6. NCCN. Genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, version 3.2024. [online]. Dostupné z: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1503>.

7. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30(10): 1558–1571. doi: 10.1093/annonc/mdz233.

8. Peltomaki P, Nystrom M, Mecklin JP et al. Lynch syndrome genetics and clinical implications. *Gastroenterology* 2023; 164(5): 783–799. doi: 10.1053/j.gastro.2022.08.058.

9. Ercan AB, Aronson M, Fernandez NR et al. Clinical and biological landscape of constitutional mismatch-repair deficiency syndrome: an International Replication Repair Deficiency Consortium cohort study. *Lancet Oncol* 2024; 25(5): 668–682. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00026-3.

10. Burn J, Gerdes AM, Macrae F et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378(9809): 2081–2087. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61049-0.

11. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncol* 2019; 30(10): 1558–1571. doi: 10.1093/annonc/mdz233.

12. Pracovní skupina Společnosti lékařské genetiky (SLG). Doporučení. [online]. Dostupné z: <https://www.onkogenetika.cz/doporuceni.html>.

13. Česká onkologická společnost ČLS JEP. Lékař a multidisciplinární tým. [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/>.

14. Peltomaki P, Nystrom M, Mecklin JP et al. Lynch syndrome genetics and clinical implications. *Gastroenterology* 2023; 164(5): 783–799. doi: 10.1053/j.gastro.2022.08.058.

15. Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S et al. Cancer risks associated with germline mutations in *MLH1*, *MSH2*, and *MSH6* genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011; 305(22): 2304–2310. doi: 10.1001/jama.2011.743.

16. Moller P, Seppala T, Bernstein I et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017; 66(3): 464–472. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309675.

17. Moller P, Seppala TT, Bernstein I et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 2018; 67(7): 1306–1316. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314057.

18. Ryan NAJ, Morris J, Green K et al. Association of mismatch repair mutation with age at cancer onset in Lynch syndrome: implications for stratified surveillance strategies. *JAMA Oncol* 2017; 3(12): 1702–1706. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0619.

19. Engel C, Loeffler M, Steinke V et al. Risks of less common cancers in proven mutation carriers with Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2012; 30(55): 4409–4415. doi: 10.1200/JCO.2012.43.2278.

20. Dominguez-Valentin M, Joost P, Therkildsen C et al. Frequent mismatch-repair defects link prostate cancer to Lynch syndrome. *BMC Urol* 2016; 16: 15. doi: 10.1186/s12894-016-0130-1.

21. Joost P, Therkildsen C, Dominguez-Valentin M et al. Urinary tract cancer in Lynch syndrome; increased risk in carriers of *MSH2* mutations. *Urology* 2015; 86(6): 1212–1217. doi: 10.1016/j.urology.2015.08.018.

22. Capelle LG, Van Grieken NC, Lingsma HF et al. Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands. *Gastroenterology* 2010; 138(2): 487–492. doi: 10.1053/j.gastro.2009.10.051.

23. Ercan AB, Aronson M, Fernandez NR et al. Clinical and biological landscape of constitutional mismatch-repair deficiency syndrome: an International Replication Repair Deficiency Consortium cohort study. *Lancet Oncol* 2024; 25(5): 668–682. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00026-3.

24. Burn J, Gerdes AM, Macrae F et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378(9809): 2081–2087. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61049-0.

25. 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.



**OMBUDSMAN
DOSTUPNOSTI
ZDRAVOTNÍ PÉČE**

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

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

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



PharmDr. Jiří Samek,
odborný garant –
ombudsman

Náš cíl

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

Naše práce

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

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

Připojte se svými náměty a potřebami i vy:

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

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

Aktuality z Národního ústavu pro výzkum rakoviny

Fibrillar extracellular matrix produced by pericyte-like cells facilitates glioma cell dissemination

Vymola P, Garcia-Borja E, Cervenka J et al.

Brain Pathol 2024; e13265. doi:10.1111/bpa.13265.



Autoři ve své práci poskytují nový pohled na buněčný zdroj fibrilárních proteinů extracelulární matrix (ECM) u glioblastomu (GBM) a na to, jak tyto proteiny podporují maligní fenotyp gliomových buněk. Identifikují buňky podobné pericytům, exprimující serinovou proteázu FAP (aktivační fibroblastový protein), jako hlavní producenty ECM bohaté na kolagen I (COL1) a fibronektin (FN1) a poskytují důkaz, že takto složená ECM usnadňuje migraci a adhezi gliomových buněk prostřednictvím aktivace fokální adhezivní kinázy (FAK). GBM je nejčastějším primárním nádorem mozku, který se vyznačuje špatnou prognózou s mediánem přežití 12–15 měsíců. Jedním z charakteristických znaků GBM je jeho schopnost rychle infiltrovat a invadovat okolní mozkovou tkáň, což znemožňuje účinné chirurgické odstranění a omezuje možnost vyléčení. Infiltrace GBM do okolní tkáně probíhá převážně podél cév v oblastech označovaných jako perivaskulární nika (PVN), která obsahuje ECM tvořenou fibrilárními proteiny. Gliomogeneze je spojena se změnami v jejím složení, charakterizovanými zvýšeným ukládáním COL1 a FN1. Již dříve bylo popsáno, že změny v architektuře COL1 podporují progresi nádoru a jsou u GBM spojeny s kratším celkovým přežitím, pravděpodobně proto, že COL1 vytváří rigidní prostředí, které vede invazi gliomových buněk podél cév. FN1 je jedním z nejčastěji regulovaných proteinů ECM u různých solidních nádorů, vč. GBM. V perivaskulární nice podporuje diferenciaci gliomových kmenových buněk (glioblastoma stem cells – GSC), což potenciálně vede k invazivnějšímu fenotypu těchto buněk a přispívá ke špatné prognóze pacientů. COL1 a FN1 tedy představují důležité molekuly podílející se na progresi GBM. Nicméně jejich buněčný zdroj v GBM zůstával z velké části neznámý. Autoři publikace prokázali, zvýšenou produkci COL1 a FN1 pericytům podobnými mezenchymálními buňkami exprimujícími FAP v GBM. ECM, produkovaná FAP-pozitivními buňkami podobnými pericytům, zvyšuje migraci gliomových buněk, vč. GSC, podporuje jejich adhezi a iniciuje intracelulární signální kaskády vč. aktivace FAK. Tato nереceptorová tyrozinkináza podporuje maligní fenotyp gliomových buněk tím, že zvyšuje jejich proliferaci, migraci a invazi. FAP-pozitivní buňky podobné pericytům jsou tedy podle závěru publikace rozhodujícími producenty komplexní ECM bohaté na COL1 a FN1, která usnadňuje šíření gliomových buněk.

ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia – 2024 update

Malcikova J, Pavlova S, ..., Pospisilova S.

Leukemia 2024; 38(7): 1455–1468. doi: 10.1038/s41375-024-02267-x.



U chronické lymfocytární leukemie (CLL) je analýza aberací genu *TP53* (delece anebo mutace) klíčovou součástí algoritmů rozhodování o léčbě. Technologické a terapeutické pokroky si vynutily potřebu aktualizovat poslední doporučení pro analýzu *TP53* u CLL, která v roce 2018 zveřejnila Evropská výzkumná iniciativa pro CLL (ERIC). Autorský kolektiv, který byl koordinátorem tvorby nových mezinárodních doporučení ERIC, v článku uvádí, že u pacientů s aberací *TP53* již není akceptovatelná léčba chemoimunoterapií, a to bez ohledu na velikost klonu nesoucího *TP53* mutaci. Cílená léčba může zabránit nežádoucí expanzi klonů s *TP53* poškozením, jenž může být doprovázena vývojem dalších aberací, např. komplexního karyotypu. Nicméně informace o mutacích *TP53* ve vztahu k cílené léčbě se stále vyvíjí a důkazy ještě nejsou dostatečně zralé, aby umožnily výběr mezi jednotlivými konkrétními cílenými látkami (např. inhibitory Brutonovy kinázy či inhibitory antiapoptotického proteinu BCL-2) nebo mezi kombinovanými terapeutickými režimy. Autoři proto ve shodě s ERIC zdůrazňují význam přesné klasifikace aberací *TP53* (del[17p] vs. mutace; mono- vs. bialelické aberace), jakož i zahrnutí variant *TP53* bez ohledu na konkrétní mezní hodnotu frekvence variantních alel (VAF) do návrhu klinických studií s cílem získat spolehlivé důkazy pro lepší přizpůsobení léčby. Je doporučeno reportovat všechny varianty *TP53* nad limitem detekce (LoD) stanoveným laboratoří (s výjimkou benigních variant). Výsledek analýzy *TP53* je pak interpretován v kontextu dostupných laboratorních a klinických informací, indikace léčby a terapeutických možností. Stále větší důraz se také klade na přání pacienta. V publikované práci jsou shrnuty metodické aspekty zavádění sekvenování nové generace (NGS) do rutinní praxe se zaměřením na spolehlivou detekci klonů s nízkou zátěží. Zdůrazněna je potřeba validace či verifikace použité metody, aby bylo možno poskytnout spolehlivý výsledek, zejména v případě variant s nízkou VAF. Je také nezbytné, aby diagnostické laboratoře dodržovaly normy ISO. Autoři dále shrnují potenciální interpretační problémy a uvádějí, že většina variant *TP53* nalezených u CLL je jednoznačně patogenní, ale v určitých případech

může být interpretace méně přímočará. Pro rychlejší klasifikaci variant *TP53* nalezených u CLL je předložen zjednodušený klasifikační algoritmus, jenž představuje konsenzus z publikovaných prací. V práci jsou dále zdůrazněny požadavky na klinická hlášení aberací *TP53* shrnuté do podoby návodné šablony. Závěrem autoři shrnují, že aktualizovaná Doporučení ERIC pro analýzu mutací *TP53* u CLL mají pomoci diagnostickým laboratorům při správném hodnocení mutačního stavu *TP53*, ale také lékařům při porozumění laboratorním zprávám. Cílem je snížit riziko chybné interpretace a nesprávného postupu u pacientů v běžné praxi, a zároveň zlepšit stratifikaci pacientů s CLL v klinických studiích.

DNA polymerase α -primase facilitates PARP inhibitor-induced fork acceleration and protects BRCA1-deficient cells against ssDNA gaps

Machacova Z, Chroma K, Lukac D et al.

Nat Commun 2024; 15: 7375. doi: 10.1038/s41467-024-51667-1.



Replikace eukaryotické DNA začíná v místech označovaných jako replikační počátky, z nichž vycházejí dvě replikační vidlice postupující obousměrně. Efektivní zdvojení eukaryotické DNA závisí na přesné aktivaci replikačních počátků a plynulém postupu replikačních vidlic. Inhibitory poly(ADP-ribózy)polymerázy (PARPi) prokázaly svou účinnost v protinádorové léčbě díky své schopnosti vytvářet jednovláknové mezery v replikované DNA a zrychlovat replikaci. Molekulární mechanismus, který za uvedeným zrychlením replikace stojí, však zůstával dosud neobjasněn. Autoři ve své práci demonstrují, že primárním účinkem PARPi na replikaci DNA je zvýšení rychlosti replikačních vidlic – až po něm následuje sekundární snížení aktivity replikačních počátků. Systematickým vypínáním lidských DNA polymeráz identifikovali jako prostředníka zrychlení replikace vyvolané PARPi DNA polymerázu α -primázu (tzv. komplex POLA, složený ze dvou primázových podjednotek PRIM1 a PRIM2 a dvou polymerázových podjednotek POLA1 a POLA2). Komplex POLA vykazuje unikátní kombinaci polymerázové i primázové aktivity, které jsou důležité pro zahájení replikace DNA. Deplece POLA1 navíc zvyšuje akumulaci replikačních mezer vyvolaných inhibicí PARP. Obzvláště náchylné k tvorbě replikačních mezer při inhibici POLA1 jsou buňky s deplecí BRCA1. Nádorová buňka s nefunkčním genem *BRCA1/2* po nasazení léků PARPi již nemá k dispozici žádné záložní mechanismy, které by poškozenou DNA opravily, a zahájí buněčnou smrt. Uvedená zjištění dokládají, že komplex POLA je důležitým hráčem při zrychlování replikace vyvolané PARPi, a naznačují, že syntéza opožděných vláken představuje u buněk s deficitem *BRCA1* zranitelný cíl, na který by bylo možno zaměřit budoucí léčbu nádorů s mutacemi v genech *BRCA1/2* – typicky karcinomů prsu a ovarií.

Aktuality z odborného tisku

Preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer

Leong T, Smithers BD, Michael M et al.

N Engl J Med 2024; [in press]. doi: 10.1056/NEJMoa2405195.



Celosvětově je karcinom žaludku pátým nejčastějším typem malignity a pátou nejčastější příčinou úmrtí. Pro pacienty s lokálně pokročilým karcinomem žaludku je standardem péče perioperační chemoterapie a dostatečně radikální chirurgický výkon. Preferovaným režimem chemoterapie je FLOT, pro pacienty, kteří by režim netolerovali, je volbou režim FOLFOX. Dřívějším standardem léčby, používaným zejména v Americe, byla adjuvantní chemoradioterapie a to dle výsledku studie Intergroup 0116. Následně ale nizozemská studie CRITICS neprokázala přínos adjuvantní chemoradioterapie pokud byla pacientům aplikována neoadjuvantní chemoterapie. Problémem pooperační terapie bylo i to, že jen asi 50 % pacientů ji dokázalo dokončit dle protokolu. Proto se čekalo na výsledky studie TOPGEAR, která chemoradioterapii posunula před operační výkon. Studie TOPGEAR byla mezinárodní studie fáze III, ve které byli pacienti s resekabilním adenokarcinomem žaludku nebo gastroezofageální junkce randomizováni k předoperační chemoradioterapii plus adjuvantní chemoterapii nebo pouze k perioperační chemoterapii (kontrola). V obou skupinách pacienti dostávali buď režim ECF (epirubicin, cisplatina a fluorouracil) nebo režim FLOT (fluorouracil, leukovorin, oxaliplatin a docetaxel) jak před, tak po operaci. Skupina pacientů s předoperační chemoradioterapií také absolvovala radioterapii o dávce 45 Gy ve 25 frakcích s fluorouracilem. Primárním cílem studie bylo celkové přežití a sekundárními cíli byly přežití bez progresu, patologická kompletní odpověď, toxicita a kvalita života. Celkem bylo zařazeno 574 pacientů (na 70 pracovištích v Australasii, Kanadě a Evropě): 286 do skupiny s předoperační chemoradioterapií a 288 do skupiny s perioperační chemoterapií. Vyšší procento pacientů ve skupině s předoperační chemoradioterapií dosáhlo patologickou kompletní odpověď (17 vs. 8 %) a větší downstaging tumoru. Při mediánu sledování 67 měsíců nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl mezi skupinami v celkovém přežití nebo přežití bez progresu. Medián celkového přežití byl 46 měsíců při předoperační chemoradioterapii a 49 měsíců při perioperační chemoterapii (HR 1,05; 95% CI 0,83–1,31) a medián přežití bez progresu byl 31 měsíců a 32 měsíců. Toxicita spojená s léčbou byla v obou skupinách srovnatelná. Tato studie neprokázala zlepšení přežití přidáním předoperační chemoradioterapie k perioperační chemoterapii ve srovnání s perioperační chemoterapií samotnou u pacientů s resekabilním adenokarcinomem žaludku a gastroezofageální junkce. A to i přesto, že patologická kompletní odpověď byla vyšší v rameni s radioterapií (podobně se zdá, že i ve studiích s perioperační chemoimunoterapií patologická kompletní odpověď nepředikuje lepší parametry přežití) a že > 90 % pacientů absolvovalo celou chemoradioterapii. Dá se konstatovat, že radioterapie dnes nemá místo v léčbě lokálně pokročilého adenokarcinomu žaludku. Dle výsledků studie ESOPAC srovnávající perioperační chemoterapie vs. předoperační chemoradioterapie, se nedoporučuje ani u pacientů s adenokarcinomem jícnu a gastroezofageální junkce.

Doxorubicin–trabectedin with trabectedin maintenance in leiomyosarcoma

Pautier P, Italiano A, Piperno-Neumann S et al.

N Engl J Med 2024; 391: 789–799. doi: 10.1056/NEJMoa2403394.



Sarkomy jsou vzácné nádory a představují < 2 % všech malignit. Navíc se jedná o různorodou skupinu onemocnění — existuje přibližně 70 podtypů sarkomů a ty jsou různě citlivé na léčbu. Vzhledem k těmto okolnostem je u sarkomů velice náročné provádět rozsáhlé klinické studie a na studiích s malou populací pacientů je obtížné prokázat menší, ale klinicky významné zlepšení. Doxorubicin poprvé prokázal efekt již před 50 lety a dodnes je standardem léčby. Kombinace s dakarbazinem nebo ifosfamidem sice zvýšily odpověď na léčbu a prodloužily přežití bez progresu onemocnění, ale bez vlivu na celkové přežití. Leiomyosarkom tvoří asi čtvrtinu všech sarkomů měkkých tkání a předchozí studie fáze II prokázala potenciální účinnost kombinace doxorubicin a trabectedin. Proto byla francouzskou sarkomovou skupinou iniciovaná randomizovaná studie fáze III LMS04, která srovnávala přidání trabectedinu k doxorubicinu (šest cyklů) a následovanou udržovací terapií trabectedinem se standardem péče – monoterapií doxorubicinem (šest cyklů) v první linii léčby u pacientů s pokročilým leiomyosarkomem. Po šesti cyklech léčby byla v obou skupinách povolena chirurgická resekce. Analýzy přežití bez progresu (primární cíl studie) a celkového přežití (sekundární cíl studie) byly upraveny podle dvou stratifikačních faktorů: místa původu tumoru (děložní vs. měkké tkáně) a stadia onemocnění (lokálně pokročilé vs. metastatické). Výsledky primárního cíle studie byly již dříve zveřejněny. Celkem bylo randomizováno 150 pacientů. Při mediánu sledování 55 měsíců zemřelo celkem 107 pacientů (47 ve skupině doxorubicin–trabectedin a 60 ve skupině s doxorubicinem). Medián celkového přežití byl delší ve skupině doxorubicin–trabectedin (33 měsíců; 95% CI 26–48) než ve skupině s doxorubicinem (24 měsíců; 95% CI 19–31); upravený HR pro úmrtí byl 0,65 (95% CI 0,44–0,95). V souladu s dříve publikovanými výsledky bylo přežití bez progresu

delší ve skupině doxorubicin–trabektedin (12 měsíců; 95% CI 10–16) než ve skupině s doxorubicinem (6 měsíců; 95% CI, 4–7); HRad pro progresi nebo úmrtí byl 0,37 (95% CI 0,26–0,53). Výskyt nežádoucích účinků a procento pacientů s redukcí dávky byly vyšší u kombinace. Výskyt nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4 byl ve skupině doxorubicin–trabektedin 97 vs. 56 %; $p < 0,001$. Procenta pacientů s neutropenií, anemií, trombocytopenií a febrilní neutropenií byla výrazně vyšší ve skupině s kombinací. Chirurgický zákrok po počátečních šesti plánovaných cyklech chemoterapie byl proveden u 20 % pacientů ve skupině doxorubicin–trabektedin a u 8 % pacientů ve skupině s doxorubicinem. V této klinické studii byla kombinovaná terapie doxorubicinem a trabektedinem jako indukční léčba, následovaná udržovací terapií trabektedinem, spojena s lepším celkovým přežitím a přežitím bez progresu ve srovnání se samotným doxorubicinem u pacientů s metastatickým nebo chirurgicky neresekovatelným děložním nebo měkkotkáňovým leiomyosarkomem. Po 50 letech se tedy konečně podařilo najít režim, který je účinnější než doxorubicin. Pravděpodobně budou následovat studie s obdobným designem i u jiných podtypů sarkomů měkkých tkání.

Neoadjuvant nivolumab and ipilimumab in resectable stage III melanoma

Blank CU, Lucas MW, Scolyer RA et al.

N Engl J Med 2024; 391: 789–799. doi: 10.1056/NEJMoa2402604.



Standardní léčbou resekovatelného melanomu ve stadiu III je v současnosti chirurgická resekce, po které může následovat adjuvantní systémová terapie. Inhibitory receptoru programované buněčné smrti 1 (PD-1), nivolumab a pembrolizumab, prokázaly prodloužení přežití bez recidivy ve srovnání s inhibitory cytotoxického T-lymfocytárního antigenu 4 (CTLA-4) ipilimumabem (52 % s nivolumabem a 41 % s ipilimumabem po 4 letech) nebo ve srovnání s placebem (55 % s pembrolizumabem a 38 % s placebem po 5 letech). U pacientů s melanomem s mutací *BRAF V600E* nebo *V600K* prokázala cílená léčba dabrafenibem a trametinibem přínos ve srovnání s placebem (přežití bez recidivy 54 % s dabrafenibem a trametinibem a 38 % s placebem po 4 letech). Navzdory adjuvantní systémové léčbě značná část pacientů zrelabuje. Navíc žádná ze schválených adjuvantních imunoterapií neprokázala významné zlepšení celkového přežití. Proto je zásadní hledat nové léčebné postupy. Jedním z nich je použití checkpoint inhibitorů v neoadjuvantním režimu. Studie časných fází prokázaly potenciál tohoto přístupu. Proto v této studii fáze III byla snaha potvrdit tyto výsledky. Pacienti s makroskopickým resekovatelným melanomem ve stadiu III byli randomizováni do ramena, kde pacienti absolvovali dva cykly neoadjuvantního ipilimumabu s nivolumabem následované operací, nebo do ramena, kde byla provedena operace a následovalo 12 cyklů adjuvantního nivolumabu. Makroskopické onemocnění bylo definováno jako prokázaná patologická lymfatická uzlina, která byla hmatná, pozitivní na PET, nebo měřitelná na zobrazovacích metodách podle RECIST. Pacienti ve skupině s neoadjuvantní léčbou absolvovali adjuvantní léčbu pouze v případě, kdy dosáhli parciální odpovědi nebo odpovědi nebyla dosažena. Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez událostí (event-free survival). Celkem 423 pacientů podstoupilo randomizaci. Při mediánu sledování 9,9 měsíce bylo dosaženo 12měsíční přežití bez události 83,7 % (99,9% CI 73,8–94,8) ve skupině s neoadjuvantní léčbou a 57,2 % (99,9% CI 45,1–72,7) ve skupině s adjuvantní léčbou. Rozdíl v průměrné době přežití činil 8,0 měsíců (99,9% CI 4,94–11,05; $p < 0,001$; upravený HR pro progresi, recidivu nebo úmrtí 0,32; 99,9% CI 0,15–0,66). Ve skupině s neoadjuvantní léčbou mělo 59,0 % pacientů výraznou patologickou odpověď (major pathological response), 8,0 % mělo parciální odpověď, 26,4 % neodpovědělo (> 50 % reziduálního viabilního nádoru) a u 2,4 % došlo k progresi; u 4,2 % pacientů nebyla operace provedena nebo byla vynechána. Odhadované 12měsíční přežití bez recidivy bylo 95,1 % u pacientů ve skupině s neoadjuvantní léčbou, kteří dosáhli výraznou patologickou odpověď, 76,1 % s parciální odpovědí a 57,0 % u pacientů bez odpovědi. Nežádoucí účinky stupně ≥ 3 , které byly spojeny se systémovou léčbou, se vyskytly u 29,7 % pacientů ve skupině s neoadjuvantní léčbou a u 14,7 % ve skupině s adjuvantní léčbou. V souhrnu lze říct, že tato studie prokázala, že dva cykly ipilimumabu a nivolumabu následované resekci, disekcí lymfatických uzlin a adjuvantní léčbou aplikovanou dle odpovědi vedly k delšímu přežití bez událostí s absolutním snížením rizika události o 27 % během prvních 12 měsíců ve srovnání se současným standardem péče. Tento rozdíl může být způsobem jednak aplikací kombinované imunoterapie a jednak neoadjuvantní aplikací imunoterapie v přítomnosti nádoru, co vede k indukci výraznější a rozmanitější odpovědi T-lymfocytů. Prodloužení přežití bez události bylo dosaženo bez ohledu na přítomnost mutace *BRAF*.

Corticosteroids for immune-related adverse events and checkpoint inhibitor efficacy – analysis of six clinical trials

Verheijden RJ, de Groot JS, Fabriek BO

J Clin Oncol 2024 [in press]; doi:10.1200/JCO.24.00191.



Retrospektivní studie naznačují, že imunosupresivní léčba imunitních nežádoucích účinků (irAEs) vysokými dávkami kortikosteroidů zhoršuje přežití pacientů s melanomem, kteří byli léčeni inhibitory kontrolních bodů. V této analýze byla zkoumaná tato souvislost napříč různými typy nádorů pomocí dat ze šesti mezinárodních registračních studií fáze II/III. Byla provedena *post hoc*

analýza individuálních údajů pacientů z šesti klinických studií (CheckMate-067, -142, -214, -648, -743 a -9LA), kde byla použita kombinovaná léčba inhibitory receptoru programované buněčné smrti 1 (PD-1) s inhibítorům cytotoxického T-lymfocytárního antigenu 4 (CTLA-4). U pacientů, kteří dostali systémovou imunosupresi pro nežádoucí účinky spojené s léčbou (trAEs), byly pomocí víceúrovňové Coxovy regresní analýzy s ohledem na věk a pohlaví hodnoceny souvislosti mezi maximální a kumulativní dávkou kortikosteroidů a použitím druholiniové imunosuprese s celkovým přežitím (overall survival – OS) a přežitím bez progresu (progression-free survival – PFS). Bylo analyzováno 1 959 pacientů, kteří podstoupili léčbu anti-PD-1 + anti-CTLA-4 terapií. Z těchto pacientů mělo 313 melanom (CheckMate-067), 119 pacientů mělo MSI-H/dMMR kolorektální karcinom (CheckMate-142), 547 pacientů pokročilý renální karcinom (CheckMate-214), 322 pacientů skvamózní karcinom jícnu (CheckMate-648), 300 pacientů pleurální mezoteliom (CheckMate-743) a 358 pacientů metastatický nemalobuněčný karcinom plic (CheckMate-9LA). Medián sledování od zahájení imunoterapie byl 24 měsíců. Z celého souboru bylo 834 (43 %) pacientů léčeno imunosupresivní terapií z důvodu rozvoje trAEs. Všichni pacienti (100 %) dostávali kortikosteroidy a 81 pacientů (10 %) dostávalo v druhé linii imunosupresiva. Medián doby do nástupu první trAE, kvůli které byla podána systémová imunosuprese, byl 58 dní, přičemž 77 % případů se objevilo v prvních 4 měsících. Vyšší maximální dávka kortikosteroidů byla spojena s horším PFS: upravený poměr rizik (HRadj) byl 1,15 (95% CI 1,02–1,29) pro 1 vs. 0,5 mg/kg prednisolonu a HRadj 1,43 (95% CI 1,05–1,96) pro 2 vs. 0,5 mg/kg. Podobné účinky byly pozorovány u OS: HRadj 1,21 (95% CI 1,06–1,39) pro 1 vs. 0,5 mg/kg a HRadj 1,66 (95% CI 1,17–2,37) pro 2 vs. 0,5 mg/kg. Kumulativní dávka kortikosteroidů nebyla spojena s přežitím. HRadj pro použití imunosuprese v druhé linii byl 1,23 (95% CI 0,90–1,68) pro PFS a 1,25 (95% CI 0,88–1,77) pro OS. Z důvodů imunitně podmíněné toxicity zemřelo 16 pacientů (2 %), u šesti pacientů byla důvodem hepatitida, u pěti pneumonitida, u dvou myokarditida a u dalších tří kolitida, encefalitida a pneumonie při podávání vysokých dávek kortikosteroidů kvůli trombocytopenii. Tato analýza šesti klinických studií prokazuje, že vyšší maximální dávka kortikosteroidů pro trAEs je spojena s horším přežitím napříč typy nádorů, zatímco kumulativní dávka nikoli. Příliš málo pacientů dostalo imunosupresiva v druhé linii k potvrzení nebo vyvrácení souvislosti s přežitím. Tato data naznačují potřebu přehodnotit přístupy k léčbě irAEs, přičemž by mělo být vždy, pokud je to možné, zváženo podání nižší dávky kortikosteroidů.

ZENTIVA

**TRADICE, PODPORA
A SOUČÁST
ČESKÉ EKONOMIKY**

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

ZENTIVA

TERAPIE

AKTUÁLNÍ ODBORNÉ I PROFESNÍ INFORMACE PRO LÉKAŘE

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

WWW.TERAPIE.DIGITAL



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



**VIDEOZÁZNAMY
Z PŘEDNÁŠEK
A WORKSHOPŮ**



**PUBLIKOVÁNÍ
SOUHRNNÝCH ZPRÁV
V ODBORNÝCH
ČASOPISECH**

„Bud'te rádi každý den na světě, nevíte, co bude zítra!“

Vzkaz Jiřího Vorlíčka

Prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc. oslaví 24. října své osmdesáté narozeniny. Dovolte mi při této příležitosti popřát mu za nás všechny do dalších let hodně sil, zdraví a radosti ze svých koníčků, přátel a rodiny, a také znovu poděkovat za všechno, co vykonal pro českou onkologii, brněnskou medicínu, naše pacienty a zejména pro mnohé z nás!

Prof. Vorlíček se narodil v Havlíčkově Brodě, absolvoval Střední všeobecně vzdělávací školu v Jaroměři a následně Lékařskou fakultu nynější Masarykovy univerzity v Brně. Promoval v roce 1969 a poté nastoupil do dnešního Masarykova onkologického ústavu, kde pracoval pod vedením tehdejšího primáře Zdeňka Mechla na oddělení solidních nádorů. V roce 1973 přešel na II. interní kliniku Fakultní nemocnice U sv. Anny v Brně, kde se začal věnovat nemocím krve a za podpory tehdejšího přednosty prof. Lamberta Klabusaye rozvíjel myšlenku založení nového pracoviště zaměřeného na tuto problematiku. To se stalo ke konci roku 1989, kdy se pro novou Interní hematologickou kliniku vytvořily prostory ve 14. patře nové výškové budovy současné Fakultní nemocnice Brno. Do jejího budování vložil zahraniční zkušenosti nejen své, v roce 1990 byl hostujícím profesorem na Lékařské fakultě The University of Kansas a ve Veterans Administration Medical Center, Wichita, USA, a v roce 1996 stážíval v zařízeních paliativní medicíny v Londýně, ale i zkušenosti dalších kolegů, kterým odborný pobyt v zahraničí pomohl zajistit. Prof. Vorlíček habilitoval v roce 1993 a za 3 roky následovalo jeho profesorské řízení. Interní hematologickou kliniku vedl 21 let a pod jeho vedením se stala vlajkovým pracovištěm Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně a Fakultní nemocnice Brno, a to ve všech oblastech – zdravotní péče, vý-

chovy a vzdělávání nových odborníků a vědy.

V letech 1997–2003 byl děkanem Lékařské fakulty MU a v letech 2003–2008 se podílel na jejím vedení jako proděkan. I v těchto pozicích byl budovatelem, zasloužil se o generální rekonstrukci původních prostor fakulty na Komenického náměstí a zejména o přípravu (1998–2000) a zahájení výstavby Univerzitního kampusu Bohunice (2004). Zcela nesmazatelně se rovněž zapsal i jako předseda České onkologické společnosti ČLS JEP (2003–2015). Společně se svými kolegy ve výboru připravil nejenom první Národní onkologický program, který byl v roce 2004 schválen a doporučen k realizaci Vědeckou radou Ministerstva zdravotnictví ČR a rok později jej svým podpisem osobně podpořil i tehdejší prezident ČR Václav Klaus, ale zejména položil základ pro vznik současného systému organizace onkologické péče v ČR založené na Komplexních onkologických centrech, zveřejněném poprvé na konci roku 2005 (podrobně viz zápis z výboru společnosti ze dne 20. 12. 2005).

V letech 2008–2014 byl prof. Vorlíček ředitelem Masarykova onkologického ústavu, kde pokračoval v realizaci již započaté výstavby Wernerova pavilonu a zajistil prostředky pro rekonstrukci objektu bývalé patologie, dnešního Morávka pavilonu, sídla výzkumného centra RECAMO. Zasloužil se rovněž o integraci pracovišť radiační onkologie v rámci města Brna pod gesci MOÚ.

Prof. Vorlíček se podílel na vzniku řady odborných monografií, které pro mnohé z nás sloužily i jako základní učebnice pro pre- a postgraduální vzdělávání. Jako první u nás přišel s pojmem paliativní medicína a rozvíjel podpůrnou péči. Svým chováním k pacientům byl vzorem pro veškerý zdravotnický perso-



Prof. Vorlíček obdržel 24. května 2024 z rukou rektora prof. Bareše Zlatou medaili Masarykovy univerzity.

nál, k habilitaci a profesurám přivedl desítky osobností. Za svou profesní činnost získal mnoho ocenění, v roce 2007 byl prezidentem republiky oceněn medailí Za zásluhy o stát v oblasti vědy a za svou celoživotní práci pro Masarykovu univerzitu obdržel od jejího rektora v letošním roce Zlatou medaili MU.

Když jsem před 10 lety pro tento časopis psal blahopřání tehdy sedmdesátiletému jubilantovi prof. Jiřímu Vorlíčkovi, zakončil jsem jej jiným, jím často používaným citátem: „Co tě nezabije, to tě posílí,“ jenž zcela výstižně charakterizoval předchozích 18 let našeho pravidelného setkávání, ať již to bylo v pozicích děkan lékařské fakulty versus student, přednosta kliniky versus sekundář, ředitel ústavu versus náměstek. I když nechci opakovat již jednou napsané, jsem za ta léta nesmírně vděčný. Před 10 lety jsem ještě netušil, že odchodem prof. Vorlíčka do důchodu, byť u něj je tento pojem spíše nadsázkou, začne zcela nový příběh našeho přátelství.

Milý Jirko, ještě jednou za vše děkuji!

Marek Svoboda

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 Španík, CSc., Bratislava

Čestní členové redakční rady

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

doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno
MUDr. Jaroslav Němec, CSc., Brno

prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr.h.c., Brno
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2024

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Toto číslo vychází 15. 10. 2024

HRAZENO


**NSCLC
stadium
III**

Nemalobuněčný karcinom plic

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

HRAZENO


**SCLC
1. linie**

Malobuněčný karcinom plic

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

REGISTROVÁNO


**NSCLC
1. linie**

Nemalobuněčný karcinom plic

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

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

Kvalitativní a kvantitativní složení: Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje durvalumabum 50 mg. Jedna injekční lahvička s 2,4 ml koncentrátu obsahuje durvalumabum 120 mg. Jedna injekční lahvička s 10 ml koncentrátu obsahuje durvalumabum 500 mg.

Terapeutické indikace: Přípravek IMFINZI je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neresekovatelným nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) exprimujícím PD-L1 na $\geq 1\%$ nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemoradiční léčbě na bázi platiny v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny k léčbě první linie u dospělých pacientů s metastazujícím NSCLC bez senzibilizujících mutací EGFR nebo přítomnosti mutací ALK v kombinaci s etoposidem a buďto s karboplatinou nebo s cisplatinou k první linii léčby dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v pokročilém stadiu (ES-SCLC) v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou k první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím karcinomem žlučových cest (biliary tract cancer, BTC) v monoterapii k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC) v kombinaci s tremelimumabem k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC) v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem k první linii léčby dospělých pacientek s primárně pokročilým nebo rekurentním karcinomem endometria, které jsou kandidátkami na systémovou terapii, po níž následuje buď udržovací léčba přípravkem v monoterapii u karcinomu endometria, který je smíšchat repair deficientní (dMMR) nebo kombinaci s olaparibem u karcinomu endometria, který je smíšchat repair proficientní (pMMR); **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku IMFINZI v monoterapii (lokálně pokročilý NSCLC) 10 mg/kg podaná jako intravenózní infuze po dobu 1 hodiny jednou za 2 týdny nebo (rovněž HCC) 1500 mg každé 4 týdny až do progresi onemocnění nebo nepříjatelné toxicity nebo maximálně 12 měsíců (maximum 12 měsíců se netýká HCC) během chemoterapie na bázi platiny (metastazující NSCLC) 1500 mg v kombinaci s tremelimumabem v dávce 75 mg každé 3 týdny ve 4 cyklech, po chemoterapii na bázi platiny 1500 mg každé 4 týdny v monoterapii do progresi onemocnění nebo nepříjatelné toxicity v kombinaci s 300 mg tremelimumabu (HCC) v jedné dávce v cyklu 1/den 1/500 mg, následně jako monoterapie 1500 mg každé 4 týdny do progresi onemocnění nebo nepříjatelné toxicity v kombinaci s karboplatinou a paclitaxelem (karcinom endometria) 1120 mg každé 3 týdny po dobu min. 4 a max. 6 cyklů a následně 1500 mg každé 4 týdny buď v monoterapii (dMMR pacientky) nebo v kombinaci s olaparibem 300 mg dvakrát denně (pMMR pacientky), oboje do progresi onemocnění nebo nepříjatelné toxicity * Přípravek IMFINZI se podává jako intravenózní infuze po dobu 1 hodiny. Zvýšení nebo snížení dávky se nedoporučuje. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti pacienta může být žádoucí přerušit nebo ukončit léčbu. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů používajících přípravek IMFINZI samostatně nebo v kombinaci s tremelimumabem nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny, která je následována kombinací přípravku IMFINZI s olaparibem byly pozorovány imunitně podmíněná pneumonitida nebo intersticiální plicní onemocnění vyžadující použití systémových kortikosteroidů bez jiné alternativní příčiny pneumonitida a radiční pneumonitida, často pozorována u pacientů podstupujících radioterapii. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky pneumonitidy nebo radiční pneumonitidy. Suspektní pneumonitida má být potvrzena radiograficky a mají být vyloučeny jiné infekce a další etiologie související s onemocněním. U pacientů používajících přípravek IMFINZI samostatně nebo v kombinaci s tremelimumabem byly pozorovány imunitně podmíněná hepatitida vyžadující systémové podání kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. Před zahájením léčby a před každou další infuzí sledujte hladinu alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST), celkového bilirubinu a alkalické fosfatázy. Na základě klinického hodnocení je třeba zvážit další sledování imunitně podmíněná kolitida vyžadující systémové podání kortikosteroidů bez jasné alternativní příčiny, byly hlášeny nežádoucí účinky perforace střeva a perforace tlustého střeva. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky kolitidy / průjmu a perforace střeva. Pokud máte podezření na perforaci střeva JAKEHOKOLI stupně, ihned se obraťte na chirurga. **Imunitně podmíněná endokrinopatie, imunitně podmíněná hypotyreóza, hypertyreóza a tyreoiditida.** Hypotyreóza může být pokračováním hypertyreózy. U pacientů je třeba sledovat abnormální výsledky testů funkce štítné žlázy před léčbou a pravidelně během léčby a podle potřeby na základě klinického stavu. **Imunitně podmíněná adrenální insuficience.** U pacientů je třeba sledovat klinické příznaky a projevy adrenální nedostatečnosti. **Imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu,** který se může nejprve projevit jako diabetická ketoacidóza, i fatální, pokud není detekována včas. U pacientů je třeba sledovat klinické příznaky a projevy diabetu 1. typu. **Imunitně podmíněná hypofyvitidita / hypopituitarismus.** U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky hypofyvitidy nebo hypopituitarismu. **Imunitně podmíněná nefritida** vyžadující použití systémových kortikosteroidů bez jasné alternativní příčiny. U pacientů je třeba sledovat abnormální výsledky testů funkce ledvin před léčbou a pravidelně během léčby. **Imunitně podmíněná vyrážka nebo dermatitida** (včetně pemfigoidu) vyžadující léčbu systémovými kortikosteroidy a bez jasné alternativní příčiny. U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky vyrážky nebo dermatitidy. **Imunitně podmíněná myokarditida,** která může být fatální. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky imunitně podmíněné myokarditidy. **Imunitně podmíněná pankreatitida** se vyskytla v kombinaci s chemoterapií, je třeba sledovat známky a příznaky imunitně podmíněné pankreatitidy. **Jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky.** Byly pozorovány následující imunitně podmíněné nežádoucí účinky: myasthenia gravis, transverzální myelitida, myozitida, polymyozitida, rabdomyolýza, meningitida, encefalitida, Guillainův Barrého syndrom, imunitní trombocytopenie, imunitně podmíněná artritida, uveitida a neinfekční cystitida. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky reakce související s podáním infuze - již existující autoimunitní onemocnění (AID). U pacientů s již existujícím AID údaje naznačují zvýšené riziko s imunitou souvisejících nežádoucích účinků po léčbě inhibitory kontrolních bodů imunity ve srovnání s pacienty bez již existujících AID. Dále často nastalo vzplanutí již existujících AID - cholangitida a infekce žlučových cest (opatření specifická pro BTC) nejsou u pacientů s pokročilým BTC neobvyklé. Pacienti s BTC (zejména se žlučovými stentami) mají být před zahájením léčby a pravidelně během léčby sledováni z hlediska rozvoje cholangitidy nebo infekcí žlučových cest - u starších pacientů (> 75 let) s metastazujícím NSCLC léčených přípravkem IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny se doporučuje pečlivě individuální zvažení potenciálního přínosu / rizika tohoto režimu. V kombinaci s olaparibem u karcinomu endometria byla pozorována hematologická toxicita čistá aplazie červené krve (PRCA) a autoimunitní hemolytická anemie (AIHA). Pokud se PRCA nebo AIHA potvrdí, léčba přípravkem IMFINZI a olaparibem má být přerušena. **Interakce:** Použití systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv před zahájením léčby durvalumabem, kromě fyziologické dávky systémových kortikosteroidů (≤ 10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentu), se nedoporučuje vzhledem k jejich možnému ovlivnění farmakodynamické aktivity a účinnosti durvalumabu. Použití systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv je však možné po zahájení léčby durvalumabem k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby durvalumabem a nejméně 3 měsíce po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci. Je třeba se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit se léčby durvalumabem. **Nežádoucí účinky:** Podávání přípravku IMFINZI je spojeno s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Většina z nich, včetně závažných nežádoucích účinků, odezněla po zahájení vhodné léčebné intervence nebo po úpravě léčby. Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v monoterapii v dávce 10 mg/kg každé 2 týdny nebo 20 mg/kg každé 4 týdny; nejčastějšími nežádoucími účinky byly kašel, průjem, vyrážka, artralgie, pyrexie, bolest břicha, infekce horních cest dýchacích, svědění a hypotyreóza. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly pneumonie a zvýšení AST / ALT. Bezpečnost přípravku IMFINZI v monoterapii u pacientů s HCC; nejčastějšími nežádoucími účinky byly zvýšení AST / ALT, bolest břicha, průjem, svědění a vyrážka. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly zvýšení AST / ALT a bolest břicha. Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s chemoterapií u pacientů se SCLC a BTC a karcinomu endometria; nejčastějšími nežádoucími účinky byly neutropenie, anemie, únava, nauzea, trombocytopenie, leukopenie, zácpa, snížená chuť k jídlu, periferní neuropatie, bolest břicha, průjem, vyrážka, zvracení, hypotyreóza, zvýšení AST nebo ALT a periferní otok. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly neutropenie, anemie, trombocytopenie, leukopenie, únava, febrilní neutropenie, zvýšení AST nebo ALT a pneumonie. Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s tremelimumabem v dávce 75 mg a chemoterapií u pacientů s metastazujícím NSCLC; nejčastějšími nežádoucími účinky byly anemie, nauzea, neutropenie, únava, vyrážka, trombocytopenie a průjem. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly neutropenie, anemie, pneumonie, trombocytopenie, leukopenie, únava, zvýšená lipáza, zvýšená amyláza, febrilní neutropenie, kolitida a zvýšení AST / ALT. Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s jednorázovou dávkou tremelimumabu 300 mg u pacientů s HCC; nejčastějšími nežádoucími účinky byly vyrážka, pruritus, průjem, bolest břicha, zvýšení AST / ALT, pyrexie, hypotyreóza, kašel, periferní edém a zvýšená lipáza. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly zvýšení AST / ALT, zvýšení lipázy, zvýšení amylázy a průjem. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly kolitida, průjem, pneumonie a hepatitida. Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny, která je následována kombinací přípravku IMFINZI s olaparibem v dávce 300 mg dvakrát denně; nejčastějšími nežádoucími účinky byly anemie, nauzea, únava, periferní neuropatie, alopecie, neutropenie, zácpa, trombocytopenie, průjem, zvracení, artralgie, vyrážka, bolest břicha, snížená chuť k jídlu a leukopenie. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky stupně ≥ 3 byly neutropenie, anemie, leukopenie, trombocytopenie, únava, febrilní neutropenie, nauzea, zvýšení AST / ALT a periferní neuropatie. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** Neotevřená injekční lahvička: 3 roky. Naředěný roztok: Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku byla prokázána po dobu až 30 dnů při teplotě 2 °C až 8 °C a až po dobu 24 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C) od okamžiku přípravy roztoku. Z mikrobiologického hlediska má být naředěný roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemají být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo 12 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C), pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. **Balení přípravku:** 2,4 ml, resp. 10 ml koncentrátu v injekční lahvičce. Balení po 1 lahvičce. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko **Registrační číslo:** EU/1/18/1322/001-002 **Datum revize textu SPC:** 26.7.2024 **Referenční číslo dokumentu:** 26072024API

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro léčbu dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným NSCLC exprimujícím PD L1 na $\geq 1\%$ nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemo-radiční léčbě na bázi platiny a pro léčbu první linie dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v pokročilém stadiu (ES-SCLC). V dalších indikacích zatím léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. *Všimněte si prosím změny ve zkrácené informaci o přípravku. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 15800 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>. Registrovaná ochranná známka IMFINZI je majetkem AstraZeneca plc. © AstraZeneca 2024

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

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



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

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

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

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 – Jinonice | telefon: +420 222 807 111 | www.astrazeneca.cz

Datum přípravy: září 2024 | CZ-5651

AstraZeneca

IMFINZI®
durvalumab
50 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

Navštivte stránky pro pacientky s karcinomem prsu

www.jetoooprsa.cz

**Informace,
které
potřebujete.**

**Podpora,
kterou
si zasloužíte.**



www.jetoooprsa.cz



M-CZ-00004243



ROCHE s.r.o., Futurama Business Park Bld F
Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, tel.: +420 220 382 111
e-mail: prague.info@roche.com

