

# KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Hodnocení kvality života pacientů v radioterapii

The metabolomic profile features of some biological fluids in serous ovarian adenocarcinoma patients

Nové léčebné možnosti u generalizovaného HER2-pozitivního karcinomu prsu ve vyšší linii systémové paliativní terapie



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

každých 6 týdnů 400 mg  
každé 3 týdny 200 mg  
KEYTRUDA®  
- možnost flexibilního dávkování!

### Zkrácená informace o léčivém přípravku

**Název přípravku:** KEYTRUDA® 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje 100 mg pembrolizumabu. **Pomocné látky:** Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát histidinu-hydrochloridu, voda pro injekci. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je indikován: 1. v monoterapii u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem; 2. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIB, IIC nebo III, kteří podstoupili kompletní resekci; 3. v kombinaci s chemoterapií obsahující platinu v neoadjuvantní léčbě a následně v monoterapii v adjuvantní léčbě u resekovatelného nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) s vysokým rizikem recidivy u dospělých; 4. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s NSCLC, kteří mají vysoké riziko recidivy po kompletní resekci a léčbě chemoterapií na bázi platinu; 5. v monoterapii v první linii u metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s skóre nádorového podílu (TPS)  $\geq 50\%$  bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 6. v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou v první linii u metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory nevykazují pozitivní mutace EGFR nebo ALK; 7. v kombinaci s karboplatinou a (nab) paklitaxelem v první linii u metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých; 8. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS  $\geq 1\%$ , a kteří již byli léčeni nejméně jedním chemoterapeutickým režimem. Pacienti s pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK musí být také předtím, než dostanou přípravek KEYTRUDA, léčeni cílenou terapií; 9. v monoterapii u dospělých a pediatrických pacientů od 3 let s relabujícím nebo refraktemním klasickým Hodgkinovým lymfomem, u nichž selhalo autogenní transplantace kmenových buněk (ASCT), nebo byli léčeni alespoň dvěma předchozími terapiemi, přičemž ASCT není možností léčby; 10. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu; 11. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, u kterých není chemoterapie obsahující cisplatinu vhodná a u kterých nádory vykazují expresi PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS)  $\geq 10$ ; 12. v 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  $\geq 1$ ; 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 recurence 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, - po předchozí kombinované léčbě založené na fluoropyrimidinu u neresekovatelného nebo metastazujícího CRC; **Nádory kromě CRC, v monoterapii u následujících MSI-H nebo dMMR nádorů u dospělých s:** - pokročilým nebo recidivujícím endometriálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění při nebo po předchozí léčbě založené na platině v jakémkoli režimu léčby a kteří nejsou kandidáty pro kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii, - neresekovatelnými nebo metastazujícími nádory žaludku, tenkého střeva nebo žlučových cest, u kterých došlo k progresi onemocnění během nebo po alespoň jedné předchozí léčbě; 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 PD-L1 s CPS  $\geq 10$ ; 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 PD-L1 s CPS  $\geq 10$  a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění; 22. v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem v první linii u primárního pokročilého nebo recidivujícího endometriálního karcinomu u dospělých, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu; 23. v kombinaci s lenvatinibem u pokročilého nebo recidivujícího 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; 24. v kombinaci s chemoradioterapií (zevní radioterapií následovanou brachyterapií) u lokálně pokročilého karcinomu děložního hrdla stadia III - IVA de FIGO 2014 u dospělých, kteří dosud nepodstoupili definitivní léčbu; 25. v kombinaci s chemoterapií s nebo bez bevacizumabu u perzistentního nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS  $\geq 1$ ; 26. v kombinaci s trastuzumabem, fluoropyrimidinem a chemoterapií obsahující platinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-pozitivního adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageálního juncu u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS  $\geq 1$ ; 27. v kombinaci s chemoterapií obsahující fluoropyrimidin a platinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-negativního adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageálního juncu u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS  $\geq 1$ ; 28. 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 nHL nebo pacientů od 12 let výše s tělesnou hmotností (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 enfortumabu vedotinu, pokud jsou podány ve stejný den. U lokálně pokročilého karcinomu děložního hrdla mají být pacientky léčeny přípravkem KEYTRUDA konkomitantně s chemoradioterapií a následně přípravkem KEYTRUDA v monoterapii. Pacienti je nutno přípravkem KEYTRUDA léčit do progresse nemoci nebo do vzniku nepříjemné toxicity (a až po maximální dobu trvání léčby, pokud je to pro indikaci specificko). Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienti s počátečními známkami 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 přípravku v kombinaci s pembrolizumabem viz SPC pro souběžně použitá léčiva. **Zvláštní upozornění:** Vyhodnocení stavu PD-L1: Při hodnocení stavu tumoru s ohledem na PD-L1 je důležité zvolit dobře validovanou a robustní 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 podáním léčbou. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů, např. pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida, endokrinopatie, kožní nežádoucí účinky, další nežádoucí účinky podrobně uvedeny v SPC. Pembrolizumab musí být trvale vysazen při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 3, který se opakuje, nebo při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím toxicitě stupně 4, kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty hormonální substitucí. Pembrolizumab může být znovu nasazen během 12 týdnů po poslední dávce přípravku KEYTRUDA, pokud se nežádoucí účinek zlepšil na stupeň  $\leq 1$  a dávka kortikosteroidů byla redukována na  $\leq 10$  mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. Léčba pembrolizumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce, je nutné zvážit benefit/risk. U pacientů s cHL, podstoupivších alogenní transplantaci kostní dřeně, byly pozorovány případy GVHD a VOD. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Pembrolizumab se odstraňuje z oběhu katabolizací, žádné metabolické lékové interakce se nepředpokládají. Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda pěstuit 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, závrat, periferní neuropatie, dysgeuzie, hypertenze, dyspnoe, kašel, dysfonie, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, pruritus, alopecie, muskuloskeletální bolest, myozitida, artralgie, bolest v končetině, únava, astenie, edém, pyrexie, zvýšení ALI, AST, lipázy a kreatininu v krvi; Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ): pneumonie, leukopenie, lymfopenie, febrilní neutropenie, reakce spojená s infúzí, hypertyreóza, tyreoiditida, adrenální insuficience, hypokalémie, hyponatremie, 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, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 7 dní při 2 až 8 °C nebo než 12 hodin při pokojové teplotě, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. **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 revidované textu:** 5. 12. 2024. RCN 000027341-CZ; 000027242-CZ; 000027723-CZ. **Způsob výdeje:** Vázan 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,20,21,23,25), více na www.sukl.cz.

Dříve než přípravek předepíšete, seznámte 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, [dpo\\_czechslovak@merck.com](mailto:dpo_czechslovak@merck.com), [www.msd.cz](http://www.msd.cz)

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



# Obsah | Contents

## Editorial

### 90 let Masarykova onkologického ústavu

Šlampa P.

5

## PŘEHLEDY | REVIEWS

### Podporný program pre onkologických pacientov vychádzajúci z poznatkov neurobiológie nádorových chorôb

A supportive programme for cancer patients based on knowledge of the neurobiology of cancer  
Mravec B.

6

### Colorectal carcinoma – epidemiology, risk factors, prognostic biomarkers

Kolorektálny karcinóm – epidemiológia, rizikové faktory, prognostické biomarkery  
Hančínová M., Ondruš D., Ondrušová M., Mriňáková B.

16

### Hodnocení kvality života pacientů v radioterapii

Quality of life assessment in radiotherapy  
Procházková K., Kazda T., Šlampa P., Selingerová I.

25

### Význam cirkulující DNA u karcinómu kolorekta

Importance of circulating tumor DNA in colorectal cancer  
Tolmáči B., Řehulková A., Žuffa P., Klein J.

32

## PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

### The metabolomic profile features of some biological fluids in serous ovarian adenocarcinoma patients

Vlastnosti metabolického profilu některých biologických tekutin u pacientek se serózním adenokarcinómem vaječníků  
Kutilin D. S., Filippov F. E., Guskova O. N., Alliluev I. A., Enin Y. S., Maksimov A. Y.

38

### Odlíšná exprese genů spojených se signální drahou UPR u pacientů s mnohočetným myelomem a extramedulárním onemocněním

Different expression of genes involved in unfolded protein response in multiple myeloma and extramedullary disease patients  
Dostálová A., Vlachová M., Růžičková T., Vaňhara P., Štork M., Ševčíková S.

45

## KAZUISTIKY | CASE REPORTS

**Real-time MRI-guided radiation therapy for choroidal metastases after hippocampal avoiding whole brain radiotherapy** 52

MR-řízená radioterapie v reálném čase u choroidálních metastáz po hipokampus šetřícím celomozkovém ozáření  
Hama Y, Tate E.

**Percutaneous thermal segmentectomy using balloon-occluded microwave ablation followed by balloon-occluded transarterial chemoembolization** 55

Perkutánní termální segmentektomie pomocí mikrovlnné ablace s balonkovou okluzí následovaná transarteriální chemoembolizací s balonkovou okluzí  
Chlorogiannis D-D, Spiliopoulos S., Grigoriadis S., Lucatelli P., Filippiadis D.

**Nové léčebné možnosti u generalizovaného HER2-positivního karcinomu prsu ve vyšší linii systémové paliativní terapie** 58

New treatment options for generalized HER2-positive breast cancer in higher-line systemic palliative therapy  
Špaček J.

## AKTUALITY Z NÚVR | NUVR REPORTS 63

## AKTUALITA Z MEZIOBOROVÉHO KOLOKVIA PRAGUEONCO | PRAGUEONCO REPORTS

**Jak získat maximum z léčby karcinomu pankreatu a cholangiokarcinomu** 65**O možnostech snižování škod rizikového chování v onkologické prevenci** 72

## DOPOIS REDAKCI | LETTER TO EDITOR

**Dopis redakci k článku:  
Chemoterapie jako optimální léčebná možnost po selhání imunoterapie a cílené léčby u pokročilého a generalizovaného maligního melanomu** 75

Klabusay M.

## PERSONALIA | PERSONAL NEWS

**Prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., oslaví kulaté narozeniny** 76

Büchler T., Študentová H., Doležel M.

# 90 let Masarykova onkologického ústavu

Tak jsem si chtěl ulehčit úlohu sepsat úvodník k devadesátinám Masarykova onkologického ústavu, proto jsem použil umělou inteligenci a ta mi na slovo devadesát nic neporadila, ale k ústavu dodala: *Devadesát let Masarykova onkologického ústavu znamená, že Masarykův onkologický ústav slaví 90 let své existence. Tento ústav je významným zdravotnickým zařízením v České republice specializujícím se na prevenci, diagnostiku a léčbu onkologických onemocnění.* No a s tímto tvrzením nelze nesouhlasit.

O historii ústavu na Žlutém kopci vyšlo více publikací (Čejka, Linhartová, Šlampa aj.) a určitě by se daly citovat pasáže textu z těchto knih. Já se ve svém úvodníku chci věnovat zakládajícím osobnostem a prvnímu řediteli ústavu, o kterém toho nebylo mnoho publikováno.

Doc. Jaroslav Bakeš, chirurg, stanovil koncepci a vizi ústavu, který se bude zabývat léčbou nádorů a jejich výzkumem. Bohužel se otevření ústavu nedožil, zemřel na zápal plic v Polsku při jedné z mnoha jeho loveckých výprav. Kromě toho, že byl lékařem, byl po svém otci i významným mineralogem a jejich obrovská sbírka minerálů byla po jeho smrti odkoupena Moravským zemským muzeem. Výtěžek byl využit pro výstavbu ústavu. Stavbu ústavu pak dokončila jeho matka Lucie Bakešová, která poslání ústavu více vnímala jako pomoc nevléčitelně nemocným. Během stavby se na základě nejnovějších poznatků léčby zhoubných nádorů ionizujícím zá-

řením změnila koncepce a vybudoval se především první radioléčebný ústav v republice (spolu s diagnostikou, chirurgií, gynekologií a experimentální onkologií). Doc. Bakeš byl na svou dobu i tak trochu extravaganťák, vlastnil snad první auto v Brně, postavil i na dnešní poměry nezvyklou vilu dole na ulici Lipová, hodně cestoval, dalo by se říci, že byl opravdu vizionář.

První ředitel, prof. Richard Werner, rovněž chirurg, byl stejně jako doc. Bakeš nadšenec pro léčbu rakoviny radioaktivním zářením, především v kombinaci s chirurgickými výkony. Do Brna se chtěl schovat před nacistickými árijskými zákony v Německu, neboť byl židovského přesvědčení. Bohužel po obsazení Československa byl v r. 1942 odeslán do Terezína, kde následkem útrap a nelidského zacházení v únoru 1945 umírá. Prof. Werner byl velice zkušeným onkologem, více let vedl jako ředitel onkologický ústav v Heidelbergu (1934–1939), byl prezidentem Německé rentgenologické společnosti a zakladatelem významného časopisu pro radioterapii *Strahlentherapie* z r. 1912. Proti jeho deportaci do Terezína pracovníci onkologického ústavu z pochopitelných důvodů (hrozba postihu) veřejně neprotestovali. A bohužel po válce se řadu let na jeho význam jaksi pozapomnělo.

Pro následující data využívám vzpomínek prim. Zdeňka Mechla, letos 97letého. V ústavu pracoval od r. 1957. Významně se zapojil do vývoje nových protinádo-

rových preparátů, nových laboratorních a diagnostických metod. A hlavně důsledně se svým kamarádem radioterapeutem prim. Miloušem Konečným zaváděli nové kombinované postupy v léčbě zhoubných nádorů a zasloužili se o zahraniční spolupráci. I jejich zásluhou nebyl ústav nikdy izolován od spolupráce s vyspělými zahraničními ústavu v západní Evropě. Prim. Mechl byl jedním ze zakladatelů časopisu *Klinická onkologie* (1986) a oblíbených Brněnských onkologických dnů (1977, nultý ročník).

A z mých vzpomínek? V ústavu jsem stážíval od r. 1988. Tehdy se do tak prestižního ústavu přijímalo na základě konkurzu a já stálý úvazek získal až v r. 1990. Hned od začátku mne fascinovala aktivita pracovníků ústavu ve výzkumu, v zavádění nových metod, nových preparátů. Jsem rád, že ústav se snaží být odborně a vybavením pořád na špičce v Evropě, a předpokládám, že tato snaha bude i v dalších letech pokračovat.

Úvodník chci také ukončit veseleji i trochu s nadsázkou kresbami prim. Milouše Konečného.

prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.





# Podporný program pre onkologických pacientov vychádzajúci z poznatkov neurobiológie nádorových chorôb

A supportive programme for cancer patients based on knowledge of the neurobiology of cancer

Mravec B.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Fyziologický ústav, LF UK v Bratislave, Slovensko

<sup>2</sup> Biomedicínske centrum SAV, Ústav experimentálnej endokrinológie, Slovenská akadémia vied, Bratislava, Slovensko

## Súhrn

**Východiská:** Na význam stresu pri nádorových chorobách poukazovali lekári už od čias Galéna. Avšak až v posledných dvoch desaťročiach umožnil kombinovaný onkologický a neurovedný výskum exaktne preskúmať tento vzťah a popísať dráhy a mechanizmy, ktoré sprostredkujú stimulačný vplyv stresu na nádorový proces. Tento nepriaznivý účinok stresu je sprostredkovaný hlavne mediátormi sympatiko-adrenálneho systému, noradrenalínom a adrenalínom. Tieto catecholamíny aktiváciou adrenergických receptorov v nádorovom mikro- a makroprostredí stimulujú proliferáciu nádorových buniek a neoangiogénu a inhibujú protinádorovú imunitu a znižujú účinnosť štandardnej protinádorovej liečby. Zistilo sa tiež, že intervencie obmedzujúce pôsobenie stresu na organizmus nie len že zlepšujú kvalitu života onkologických pacientov, ale môžu zlepšovať aj ich prežívanie. Vzhľadom na komplexnosť vplyvu stresu na organizmus sa experimentálne a klinické štúdie v prevažnej väčšine zameriavajú na skúmanie účinku jednej intervencie obmedzujúcej stimulačný vplyv sympatiko-adrenálneho systému na nádorový proces. **Cieľ:** Zámerom tohto názorového článku je poukázať na možnosť synergického účinku kombinácie viacerých intervencií obmedzujúcich aktiváciu sympatiko-adrenálneho systému a na základe dostupných údajov navrhnúť takú kombináciu týchto intervencií, ktorá je aplikovateľná v podpornej liečbe onkologických pacientov už aj v súčasnosti. **Záver:** Protokol Synergy, ktorý zahŕňa nefarmakologické intervencie zamerané na obmedzenie pôsobenia stresu, má potenciál zlepšiť kvalitu života a u určitých pacientov aj prognózu ich choroby. Zavedenie tohto protokolu do bežnej klinickej praxe síce bude vyžadovať vyriešenie personálnych a finančných aspektov, ktoré s jeho implikáciou súvisia, výsledkom ale môže byť významné zvýšenie úrovne starostlivosti o onkologických pacientov.

## Kľúčové slová

cvičenie – fajčenie – chlad – propranolol – psychoterapia – stres – sympatiko-adrenálny systém – variabilita srdcovej frekvencie

Autor deklaruje, že v súvislosti s predmetom studie nemá žiadne komerčné zájmy.

The author declares that he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakčná rada potvrdzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

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



prof. MUDr. Boris Mravec, PhD.  
Fyziologický ústav  
LF UK v Bratislave  
Sasinkova 2  
813 72 Bratislava  
Slovenská republika  
e-mail: boris.mravec@fmed.uniba.sk

Obdržané/Submitted: 18. 8. 2024

Prijaté/Accepted: 17. 11. 2024

doi: 10.48095/ccko20256

## Summary

**Background:** The importance of stress in cancer has been noted by physicians since the time of Galen. However, it is only in the last two decades that combined oncological and neuroscientific research has allowed to explore this relationship in an exact way and to describe the pathways and mechanisms that mediate the stimulatory effect of stress on cancer. This adverse effect of stress is mediated mainly by the mediators of the sympathoadrenal system, norepinephrine and epinephrine, which, by activating adrenergic receptors in the tumor micro- and macro-environment, stimulate tumor cell proliferation and neoangiogenesis and inhibit antitumor immunity, reducing the efficacy of standard anticancer therapies. It has also been found that interventions reducing the effects of stress on the body not only improve the quality of life of cancer patients but may also improve their survival. Given the complexity of the impact of stress on the organism, experimental and clinical studies have overwhelmingly focused on investigating the effect of a single intervention reducing the stimulatory influence of the sympathoadrenal system on the cancer process. **Purpose:** The aim of this opinion article is to highlight the possibility of a synergistic effect of a combination of several interventions limiting the activation of the sympathoadrenal system and, based on the available data, to propose a combination of these interventions that is applicable in the supportive treatment of cancer patients even nowadays. **Conclusion:** The Protocol Synergy, which includes non-pharmacological interventions aimed at reducing the effects of stress on the cancer patient, has the potential to improve the quality and, in certain patients, the prognosis of their disease. Although the introduction of this protocol into routine clinical practice will require addressing the personnel and financial aspects associated with its implementation, it has the potential to significantly improve the level of care for cancer patients.

## Key words

exercise – smoking – cold – propranolol – psychotherapy – stress – sympathoadrenal system – heart rate variability

## Úvod

Na možnú súvislosť medzi pôsobením nepriaznivých psychosociálnych faktorov (stresorov), depresiou, úzkosťou a vznikom a progresiou nádorových chorôb poukazujú písomné záznamy už od čias Galéna. Príkladom je Galénov popis častejšieho výskytu nádorov prsníka u melancholických žien, alebo záznamy anglických a francúzskych lekárov zo 16. až 19. storočia, ktorí pozorovali napr. rýchlu klinickú manifestáciu nádorov u žien, ktorým zomrelo dieťa, alebo popisovali zvýšený výskyt nádorov u jedincov, ktorí boli dlhodobo vystavení nepriaznivým životným situáciám [1,2]. Z dnešného pohľadu ide ale skôr o prípadové štúdie, ktorých výpovedná hodnota je otázná. Významnejší posun nastal až v 20. storočí, keď sa začala skúmať súvislosť medzi stresom a nádorovým procesom v rámci experimentálnych a klinických štúdií. Tento výskum umožnil identifikovať dráhy a mechanizmy, prostredníctvom ktorých stres ovplyvňuje vznik a progresiu nádorových chorôb v periférnych tkanivách (napr. nádory prsníka, pľúc, pankreasu, prostaty, kolorekta a iné). Výsledky tohto výskumu boli pritom publikované v najprestížnejších onkologických časopisoch [3–6].

Údaje nahromadené v posledných desaťročiach dokumentujú nie len stimulačný vplyv stresu na progresiu nádorovej choroby, ale umožnili identifikovať aj mechanizmy, ktoré sú za tento účinok

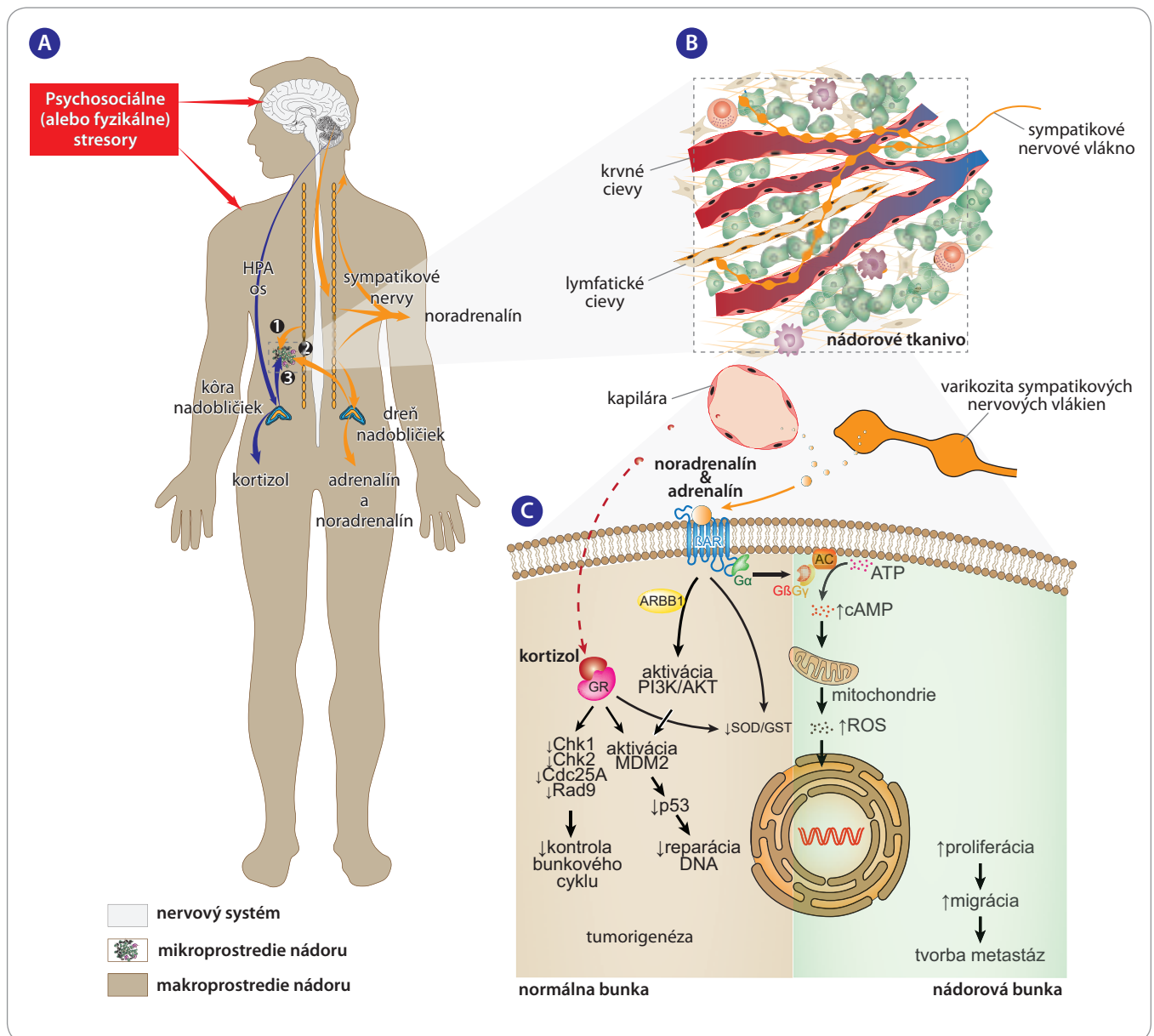
zodpovedné [2]. Z tohto hľadiska je významným fakt, že intervencie, obmedzujúce pôsobenie stresu na organizmus môžu redukovať rast nádoru a tým zlepšiť prognózu onkologického pacienta. Pravdaže je potrebné podotknúť, že tento účinok závisí od veľkého množstva faktorov (napr. typ a štádium nádorovej choroby, osobnostné a genetické charakteristiky pacienta, pôsobiace psychosociálne faktory a ďalšie) a preto nie je možné očakávať, že prospešný účinok týchto intervencií bude pozorovaný u každého onkologického pacienta. Avšak vzhľadom na to, že intervencie obmedzujúce pôsobenie stresu na organizmus relatívne konzistentne zlepšujú kvalitu života onkologických pacientov a u časti pacientov môžu dokonca zlepšovať ich prežívanie, je ich implementácia do onkologickej klinickej praxe vysoko žiadúca. Zámerom tohto názorového článku je preto priblížiť súčasné poznatky o vplyve stresu na nádorový proces a hlavne načrtnúť možnosti využitia nefarmakologických intervencií, ktoré obmedzujú nepriaznivý stimulačný vplyv stresu na nádorovú chorobu, v doplnkovej, podpornej onkologickej liečbe.

### Neurobiologický výskum nádorových chorôb

Pozorovanie obojsmerných stimulačných interakcií medzi nádorovými bunkami a neurónmi v *in vitro* podmien-

kach [7], zistenie, že väčšina ľudských nádorov je inervovaná [8,9], dôkaz stimulačného vplyvu autonómnych nervov na vznik a progresiu nádorov prostaty [3], preukázanie inhibičného vplyvu perioperačného podania propranololu na vznik mikrometastáz [10], spolu s ďalšími poznatkami uverejnenými v posledných dvoch desaťročiach, umožnili poodhaliť mechanizmy a dráhy, prostredníctvom ktorých nervový systém ovplyvňuje nádorový proces. Tieto poznatky viedli k definícii nového vedného odboru, neurobiológie nádorových chorôb, ktorý sa nachádza na pomedzí onkológie a neurovied. Neurobiologický výskum nádorových chorôb preukázal, že nádorový proces vykazuje ešte väčšiu mieru komplexnosti, ako sa predpokladalo, nakoľko pri vzniku a progresii nádorových chorôb zohrávajú významnú úlohu aj nervové faktory. Sú to pritom práve nervové faktory, ktoré sprostredkujú stimulačný vplyv stresu na nádorový proces. Neurobiologický výskum tiež preukázal, že obmedzenie prenosu signálov medzi nervovým systémom a nádorovým mikro- a makroprostredím, môže nie len zlepšiť kvalitu života onkologických pacientov, ale aj predĺžiť ich prežívanie [2,11].

V súčasnosti je už k dispozícii dostatok údajov, na základe ktorých je možné využiť poznatky neurobiológie nádorových chorôb v doplnkovej liečbe on-



**Obr. 1. Schematické znázornenie dráh sprostredkujúcich stimulačný vplyv stresu na nádorový proces. (A) Procesy súvisiace s progresiou a v určitej miere aj so vznikom a nádoru, môžu byť ovplyvnené noradrenalinom (1) uvoľnením zo sympatikových nervov inervujúcich nádorové (alebo „prenádorové“) tkanivo, adrenalinom a noradrenalinom (2) uvoľneným z drene nadobličiek a kortizolom (3) uvoľneným z kôry nadobličiek (účinky kortizolu na nádorový proces nie sú ale pri všetkých typoch nádorov stimulačné, príkladom je jeho inhibičný vplyv na niektoré hematologické malignity). (B) Sympatiková inervácia nádorového tkaniva sprostredkúva priamy vplyv stresu na mikroprostredie nádoru. (C) Procesy súvisiace s transformáciou a proliferáciou nádorových buniek ovplyvňujú noradrenalin, adrenalin a kortizol prostredníctvom viacerých intracelulárnych dráh.**

HPA – hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálna

kologických pacientov. Významným je pritom fakt, že na obmedzenie nepriaznivého vplyvu stresu na priebeh nádorovej choroby je možné použiť pomerne jednoduché a dostupné intervencie, ktorých účinnosť bola preukázaná v klinických štúdiách. Kombinácia viacerých takýchto metód pritom môže vykazovať synergické pôsobenie, ktoré sa môže

prejaviť významným zlepšením kvality života onkologických pacientov, a v určitých skupinách pacientov aj predĺžením ich prežívania.

### Stres, sympatikoadrenálny systém a nádorové choroby

Jedným z primárnych cieľov neurobiologického výskum nádorových chorôb

je snaha o porozumenie tomu, akými mechanizmami a dráhami neuroendokrinná stresová reakcia podporuje progresiu nádorovej choroby (obr. 1). Zistilo sa, že stimulačný vplyv stresu na nádorovú chorobu sprostredkujú prevažne mediátory sympatikoadrenálneho systému, noradrenalin a adrenalin. Tieto katecholamíny zasahujú do viacerých



rých procesov súvisiacich s progresiou nádorovej choroby, pričom medzi ich najvýznamnejšie účinky patria:

- stimulačný vplyv na proliferáciu nádorových buniek: väčšina nádorových buniek exprimuje adrenergické receptory, hlavne  $\beta_2$  podtyp [12–14];
- stimulačný vplyv na angiogénu: v mikroprostredí nádoru indukujú tvorbu cievnych rastových faktorov v nádorových a nenádorových bunkách [15,16];
- stimulačný vplyv na tvorbu metastáz: zvyšujú aktivitu matrixových metalloproteináz a stimulujú mobilitu nádorových buniek [17–21];
- inhibičný vplyv na proti-nádorovú imunitu: na úrovni nádorového mikro- a makroprostredia pôsobia inhibične na proti-nádorovo pôsobiace imunitné bunky a taktiež potencujú tvorbu a pôsobenie pronádorovo pôsobiacich nádorových buniek [10];
- inhibičný vplyv na štandardnú protinádorovú liečbu: znižujú účinnosť chirurgickej liečby, chemoterapie, rádioterapie a biologickej liečby [22–24].

Stimulačný vplyv stresu na nádorovú chorobu dokladajú aj klinické štúdie. Tieto štúdie pritom hodnotili:

- vzťah medzi pôsobením nepriaznivých psychosociálnych faktorov (stresorov) a progresiou nádorových chorôb;
- vplyv psychoterapie zameranej na zníženie stresu, depresie a úzkosti na prežívanie onkologických pacientov;
- vzťah medzi užívaním  $\beta$ -blokátorov a prežívaním onkologických pacientov.

### Nepriaznivé psychosociálne faktory

Ako bolo uvedené v úvode, pozorovanie vzťahu medzi nepriaznivými psychosociálnymi faktormi a nádorovými chorobami sa lekári venujú už niekoľko storočí. Exaktné posúdenie tohto vzťahu ale umožnili až klinické štúdie, ktoré sa začali realizovať v druhej polovici 20. storočia. Tieto štúdie sa prevažne zameriavali na skúmanie vzťahov medzi pôsobením stresu a vznikom nádorových chorôb, v menšom rozsahu sa venovali vplyvu stresu na progresiu už prítomnej nádorovej choroby. To, že stres môže podporovať progresiu nádorových chorôb

dokladá napríklad meta-analýza, ktorú publikovali v roku 2008 Chida et al. [25]. V rámci tejto meta-analýzy zistili, že psychosociálne faktory súvisiace so stresom boli asociované so zhoršeným prežívaním u onkologických pacientov v 330 štúdiách, a v 53 štúdiách s vyššou mortalitou na nádorové choroby, pričom sa týkali pacientov s nádormi prsníka, pľúc, hlavy a krku, hepatobiliárneho systému ako aj hematologickými malignitami. Ako faktory, ktoré súviseli s nepriaznivým pôsobením stresu na onkologických pacientov, identifikovali osobnostnú náchylnosť na pôsobenie stresu, nedostatočný spôsob zvládania stresu, negatívne emočné reakcie a zhoršenú kvalitu života. Udumyan et al. [26] zasa v rámci prospektívnej štúdie zistili, že jedinci, ktorí v dospievaní vykazovali nižšiu odolnosť voči stresu, mali vyššiu úmrtnosť na nádory orofaryngu, horných dýchacích ciest, prostaty a Hodgkinov lymfóm. Chen et al. [27] zistili, že genetická predispozícia pre vznik post-traumatickej stresovej reakcie, korelovala so skráteným 10- a 15-ročným prežívaním pacientov s papilárnym karcinómom štítnej žľazy.

### Psychoterapia

Táto intervencia umožňuje komplexne obmedziť nepriaznivé pôsobenie stresu na organizmus onkologického pacienta. Obmedzuje totiž nadmernú aktiváciu oboch zložiek neuroendokrinného stresovej reakcie, sympatikoadrenálneho systému aj hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej (HPA) osi, ako aj behaviorálnu stresovú reakciu. Jednu z prvých randomizovaných štúdií, v ktorej sa skúmal vplyv psychoterapie na prežívanie onkologických pacientov publikovali v roku 1989 Spiegel et al. [28]. Autori zistili, že skupinová psychoterapia zameraná na zníženie úzkosti, depresie a bolesti u žien s metastázujúcim karcinómom prsníka predĺžila ich prežívanie. Podobne, Fawzy et al. [29] preukázali, že 6-týždňová štruktúrovaná skupinová psychologická intervencia, ktorá zlepšila účinnosť zvládania stresu, znížila počet recidív a predĺžila prežívanie u pacientov s malígnym melanómom. Neskôr, Xia et al. [30] publikovali meta-analýzu 15 randomizovaných

kontrolovaných klinických štúdií, z ktorej vyplynulo, že psychoterapeutické intervencie významne zlepšili prežívanie onkologických pacientov a to dokonca dva roky po tom, ako boli tieto intervencie uskutočnené. Významné závery vyplynuli z meta-analýzy, ktorú publikovali Mirosevic et al. [31]. V tejto práci analyzovali výsledky 12 klinických štúdií zahŕňajúcich 2 439 onkologických pacientov. Zistili, že psychologické intervencie mali významný priaznivý vplyv nielen na kvalitu života, ale aj na prežívanie onkologických pacientov. Dôležitým zistením štúdie bolo, že tento účinok bol výraznejší u pacientov, ktorí žili sami, boli starší a boli diagnostikovaní v skoršom štádiu choroby, keď podstúpili kognitívno-behaviorálnu terapiu.

### $\beta$ -blokátory

Tieto farmaká obmedzujú pôsobenie mediátorov sympatikoadrenálneho systému, adrenalínu a noradrenalínu, na bunky mikro- a makroprostredia nádoru. Tento priaznivý účinok je sprostredkovaný ich antagonistickým pôsobením hlavne na  $\beta_2$  podtyp adrenergických receptorov a preto sa skúma využitie neselektívnych  $\beta$ -blokátorov, akým je napríklad propranolol (selektívne  $\beta$ -blokátory pôsobia prednostne na  $\beta_1$ -adrenergické receptory). Viacero retrospektívnych štúdií preukázalo, že onkologickí pacienti, ktorí užívali  $\beta$ -blokátory za účelom liečby nenádorovej, napríklad kardiovaskulárnej choroby, vykazovali zlepšené prežívanie [32–35]. V rámci prvej prospektívnej klinickej štúdie, v rámci ktorej sa pacientom s melanómom podával od diagnostikovania choroby aj propranolol, bola pozorovaná 80% redukcia rizika rekurencie (HR 0,18; 95% CI 0,04–0,89;  $p = 0,03$ ) [36]. V súčasnosti prebieha viacero klinických štúdií, ktoré skúmajú adjuvantné pôsobenie propranololu v liečbe pacientov s rôznymi onkologickými diagnózami [37].

Ako perspektívne sa javí aj peroperačné podávanie propranololu, ktoré obmedzuje vznik mikrometastáz počas chirurgickej extirpácie primárneho nádorového tkaniva [38,39].

Je ale potrebné uviesť, že boli publikované aj štúdie a meta-analýzy, ktoré u onkologických pacientov stimulačný vplyv

stresu na progresiu nádorových chorôb nepreukázali. Týka sa to ako štúdií skúmajúcich vplyv stresu na progresiu nádorovej choroby, tak aj štúdií skúmajúcich vplyv psychoterapie a  $\beta$ -blokátorov. Za tieto diskrepancie pravdepodobne zodpovedá viacero faktorov [2].

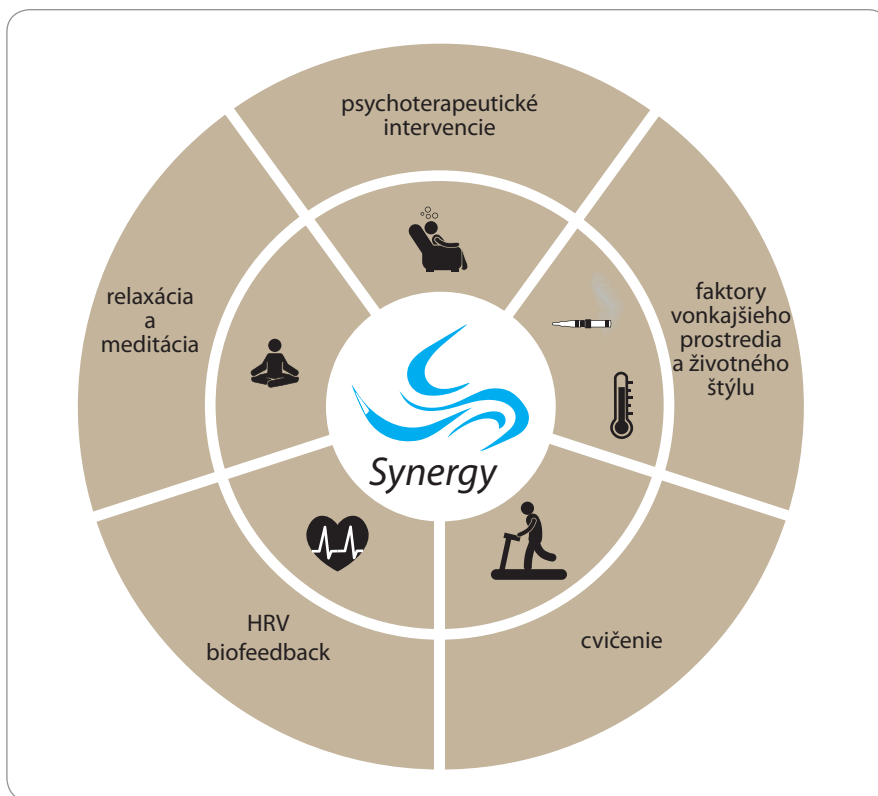
### Využitie metód obmedzujúcich vplyv stresu u onkologických pacientov

Viacere experimentálne a klinické štúdie relatívne konzistentne preukázali, že obmedzenie pôsobenia mediátorov sympatiko-adrenálneho systému na mikro- a makroprostredie nádoru spomaľuje až zastavuje progresiu nádorovej choroby a zvyšuje účinnosť štandardnej protinádorovej liečby. Tak napríklad intervencie, obmedzujúce alebo zabraňujúce aktivácii adrenergických receptorov (napr. podanie  $\beta$ -blokátora propranololu), inhibovali vznik a progresiu celého spektra experimentálnych a ľudských nádorov [36,40–45]. Podávanie propranololu ale vykazuje aj určité vedľajšie účinky a je preukázané, že nie u všetkých typoch nádorov pôsobí na nádorový rast iba inhibične.

Okrem farmakologických intervencií je možné obmedziť stimulačný vplyv sympatiko-adrenálneho systému na nádorový proces aj pomocou nefarmakologických intervencií, ako sú psychoterapia [46], relaxačné a meditačné techniky, biofeedback využívajúci zobrazovanie variability srdcovej frekvencie [47] a pravidelné cvičenie [48]. Prednosťou týchto nefarmakologických metód je fakt, že na rozdiel od propranololu nevykazujú významnejšie nežiadúce účinky.

### Jeden typ intervencie verzus kombinácia intervencií

Vzhľadom na komplexnosť vplyvu stresu na nádorový proces, sa v experimentálnych a klinických štúdiách skúma zväčša vplyv iba jednej intervencie obmedzujúcej nepriaznivý vplyv stresu na nádorovú chorobu. Nakoľko ale rôzne intervencie môžu obmedzovať pôsobenie mediátorov stresovej reakcie na rôznych úrovniach nádorového mikro- a makroprostredia, prípadne môžu ovplyvňovať rôzne mechanizmy a dráhy a ich účinnosť môže pretrvávajúť rôznu dobu,



Obr. 2. Schematické znázornenie intervencií, ktoré tvoria základ Protokolu Synergy. HRV – variabilita srdcovej frekvencie

je možné predpokladať, že kombinácia viacerých intervencií bude vykazovať synergické pôsobenie. Na základe tohto predpokladu bol vytvorený Protokol Synergy, ktorého cieľom je minimalizovať negatívne pôsobenie stresu na organizmus onkologického pacienta a to prostredníctvom kombinácie viacerých nefarmakologických postupov (obr. 2).

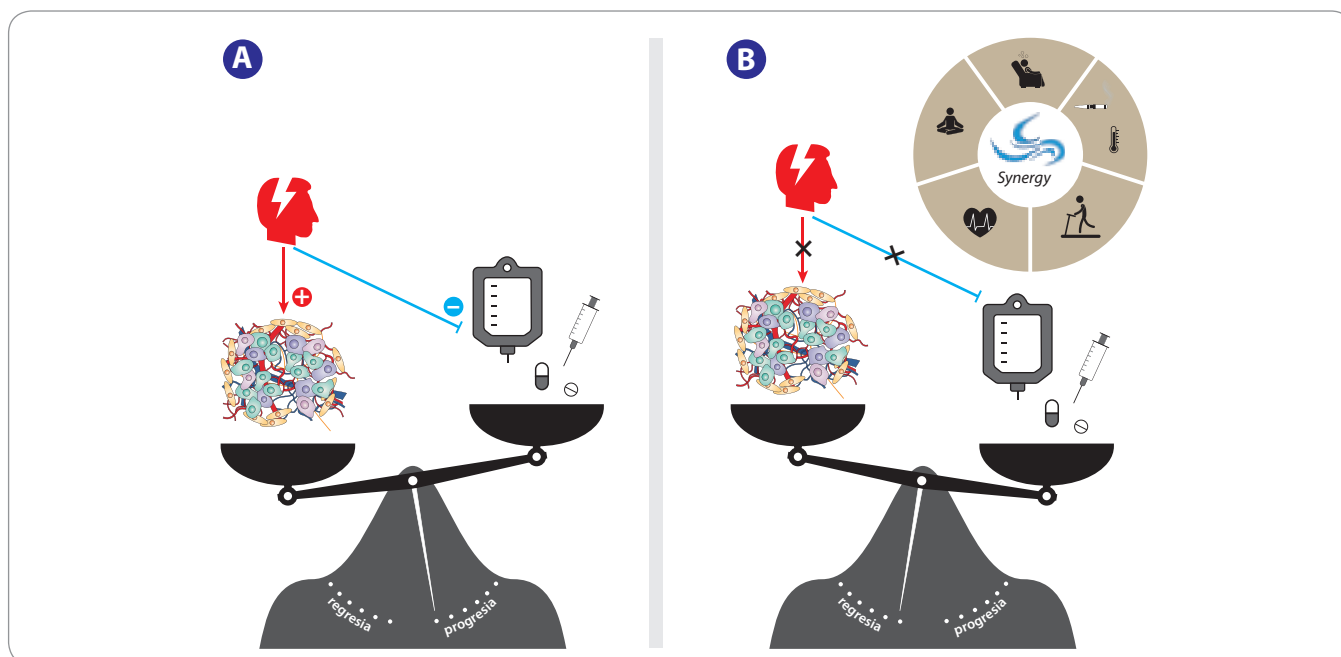
### Protokol Synergy

Tento nefarmakologický doplnok štandardnej onkologickej liečby vytvára podklad nie len pre obmedzenie progresie nádorovej choroby, ale aj pre zvýšenie účinnosti štandardnej onkologickej liečby (obr. 3). Protokol zahŕňa niekoľko postupov:

- **Oboznámenie pacienta s negatívnym pôsobením stresu na nádorovú chorobu:** Pacient získa základný vhľad do problematiky negatívneho pôsobenia stresu na jeho organizmus a tým aj motiváciu zameranú na obmedzenie tohto pôsobenia. Prvotnú informáciu poskytne onkológ a to aj vo forme informačného letáku, ktorý obsahuje

potrebné informácie o protokole. Je pritom potrebné primerane akcentovať nepriaznivé dôsledky pôsobenia psychosociálnych faktorov (stresu), depresie a úzkosti na nádorovú chorobu, nakoľko sa zdá, že pacienti tento faktor podceňujú [49].

- **Psychoterapia:** u onkologických pacientov by sa mala zamerať na redukcii vplyvu stresu a jeho zlepšené zvládanie, ako aj na zníženie miery úzkosti a depresie, ktoré so stresovou reakciou úzko súvisia. Pre dosiahnutie tohto cieľa je možné využiť rôzne psychoterapeutické metódy (napr. kognitívno-behaviorálne, interpersonálne a iné), pričom na dosiahnutie primeraného účinku sú potrebné viaceré psychoterapeutické sedenia [50–53]. Cieľom psychoterapeutických sedení by okrem iného malo byť aj odstránenie nepriaznivých podmienených reakcií, ktoré sa aktivujú napríklad pri návšteva onkológa, pred terapeutickými zákrokmi, pri aplikácii chemoterapie, a pri čakaní na výsledky kontrolných vyšetrení, nakoľko tieto vyvolávajú



Obr. 3. Štandardná onkologická liečba nie vždy vedie k regresii nádorovej choroby. Okrem iných faktorov sa môže na nepriaznivej prognóze podieľať aj pôsobenie stresu, ktorý potencuje nádorový rast a zároveň znižuje účinnosť štandardnej onkologickej liečby (A). U určitých pacientov, hlavne tých, ktorí vykazujú vysokú mieru stresu, môže kombinácia intervencií, ktoré obmedzujú stimulačný vplyv stresu na nádorovú chorobu, zvýšiť účinnosť štandardnej onkologickej liečby, ako aj potencovať protinádorové pôsobenie imunitného systému organizmu pacienta, a tým vytvoríť podmienky pre regresiu nádorovej choroby (B).

naučenú (podmienenu) stresovú reakciu. Zámerom má byť vedomé obmedzenie tejto reakcie a to aj prostredníctvom náviku (relaxačné metódy a HRV-biofeedback) pozitívneho emočného nastavenia a autosugescie.

- **Relaxačné techniky:** vzhľadom na personálnu a časovú náročnosť psychoterapie je potrebné na zníženie miery stresu využívať aj techniky, ktoré je pacient schopný realizovať denne v domácom ale aj iných prostrediach. Tieto techniky tak napomáhajú vytvoriť podmienenú reakciu, ktorú je pacient schopný využívať počas stresových situácií a tým ich zvládať bez neprimerane intenzívnej aktivácie stresovej reakcie. Medzi tieto techniky patria napríklad meditácia, joga a autogénny tréning [54].
- **Biofeedback založený na sledovaní variability srdcovej frekvencie:** variabilita srdcovej frekvencie (heart rate variability – HRV) je významný marker zdravotného stavu jedinca. Vo všeobecnosti sú vyššie hodnoty HRV ukazovateľom lepšieho zdravia, zatiaľ čo nižšie hodnoty poukazujú na zníženú flexibilitu regulačných systé-

mov organizmu (autonómneho nervového systému) a tým aj na vyššie riziko vzniku choroby alebo rýchlejšiu progresiu už prítomnej choroby. Viaceré klinické štúdie pritom preukázali, že vyššie hodnoty HRV sú spojené s lepšou prognózou onkologických pacientov [55,56]. Jedna štúdia dokonca preukázala, že aktívne, ciele zvýšenie hodnôt HRV malo u onkologických pacientov priaznivý účinok na hladiny onkomarkera [47]. Ciele zvýšenie hodnôt parametrov HRV je možné dosiahnuť pomocou metódy HRV-biofeedback. Táto metóda využíva monitorovanie a zobrazenie aktuálnej hodnoty HRV na obrazovke mobilného telefónu alebo iného elektronického zariadenia, pričom hodnota sa zobrazuje v reálnom čase, čím sa ju pacient môže naučiť ovplyvňovať (zvyšovať) pomocou relaxácie založenej napríklad na príjemných predstavách. Nakoľko HRV vo veľkej miere odráža vplyv dýchania na činnosť srdca, ciele zvýšenie HRV je možné docieľiť aj použitím správnych techník dýchania. Využitie HRV-biofeedback metódy predstavuje jednu z kľúčových zložiek

protokolu, nakoľko umožňuje objektivizovať mieru stresu, ktorý je u pacienta prítomný a umožňuje mu naučiť sa efektívne potláčať negatívny vplyv stresu na jeho organizmus.

- **Pravidelná fyzická aktivita (cvičenie):** primeraná fyzická aktivita potencuje účinnosť protinádorovej imunity, znižuje úbytok svalovej hmoty a zlepšuje celkovú zdatnosť onkologických pacientov [57]. Tento komplexný účinok cvičenia tak zlepšuje kvalitu života a môže prospešne pôsobiť aj na účinnosť protinádorovej liečby. Zaujímavým je pritom fakt, že aj keď fyzická aktivita aktivuje sympatikoadrenálny systém, je v tomto prípade jeho zvýšená aktivita prospešná. Je to dané tým, že fyzická aktivita vyvoláva eustres, ktorý aj prostredníctvom mediátorov sympatikoadrenálneho systému, paradoxne, pôsobí na nádorový proces inhibične [58]. Základný protokol by mal zahŕňať aeróbne cvičenie v rozsahu cca 30 min aspoň 2× týždenne, a to vo forme odporového/posilňovacieho cvičenia zameraného na posilnenie svalových skupín horných a dolných končatín, chrbta, hrudníka

a brucha. Posilňovacie cviky by mali pozostávať z cvičení so záťažou (napr. 3 série po 8–12 opakovaní).

- **Vonkajšie faktory a faktory životného štýlu:** ďalšou náplňou protokolu je zmena životného štýlu. Onkologickí pacienti by sa nemali zbytočne exponovať intenzívnejšiemu a dlhšie trvajúcemu chladu. Chlad totiž predstavuje stresor, ktorý významne zvyšuje aktivitu sympatiko-adrenálneho systému a tak môže potencovať nádorový proces [59]. Podobne, stimulačne na sympatiko-adrenálny systém pôsobí aj nikotín, a to či už inhalovaný z cigariet, alebo absorbovaný z nikotínových náplastí alebo nikotínových žuvačiek [60]. Aby sa u onkologických pacientov minimalizoval stimulačný vplyv mediátorov sympatiko-adrenálneho systému na nádor, mali by sa preto onkologickí pacienti vyhýbať pôsobeniu chladu a v prípade, že fajčia alebo používajú prípravky obsahujúce nikotín, mali by sa expozícii nikotínom vyhnúť.

### Pre ktorých onkologických pacientov je protokol určený

Protokol je určený pre onkologických pacientov v rôznych štádiách nádorovej choroby aj v rôznych štádiách liečby, prípadne aj pacientom, ktorí už absolvovali úspešnú liečbu. Ako najefektívnejšie sa ale javí využitie tohto protokolu u novodiagnostikovaných onkologických pacientov ako aj pacientov, ktorí podstupujú onkologickú liečbu.

U novodiagnostikovaných pacientov je miera stresu, depresie a úzkosti pomerne vysoká. To má za následok zvýšenú aktivitu sympatiko-adrenálneho systému, čo následne môže podporovať progresiu nádorovej choroby. Preto je vhodné začať s využitím nefarmakologických intervencií čo najskôr (obr. 4).

U pacientov, ktorí už podstupujú protinádorovú liečbu sa okrem obmedzenia stimulačného pôsobenia stresu na nádorovú chorobu môže uplatniť aj obmedzenie inhibičného vplyvu stresu na účinnosť štandardnej onkologickej liečby. Stres môže obmedzovať účinnosť ako chirurgického odstránenia primárneho nádorového tkaniva a to prostredníctvom stimulácie tvorby mikro-metastáz,

tak aj účinnosť chemoterapie, rádioterapie a biologickej liečby.

Protokol Synergy má opodstatnenie aj u onkologických pacientov, ktorí absolvovali úspešnú liečbu, nakoľko znížením pôsobenia stresu nie len že zvyšuje kvalitu ich života, ale môže v určitej miere obmedzovať aj vznik recidívy.

### Aplikovateľnosť Protokolu Synergy v bežnej onkologickej praxi

Protokol Synergy je založený na postupoch, ktorých účinnosť preukázali viaceré klinické štúdie. Pre jeho použitie u onkologických pacientov je ale nevyhnutné, aby pacienti striktno dodržiavali pokyny svojho onkológa a podstupovali štandardnú onkologickú liečbu.

Vzhľadom na to, že protokol nezahŕňa podávanie žiadnych farmák, nemalo by byť schválenie jeho použitia príslušnou etickou komisiou problematické. Na druhej strane ale tento protokol zahŕňa postupy, ktoré sú personálne, časovo ako aj materiálne náročné.

Personálne, časovo a finančne najnáročnejšiu zložku predstavuje psychoterapia. Psychoterapiu by mal zabezpečovať psychológ so skúsenosťami s prácou s onkologickými pacientami, pričom by mal zodpovedať aj za koordináciu a kontrolu aplikácie protokolu na danom onkologickom pracovisku. V ideálnom prípade by mal zabezpečiť aj úvodné a priebežné určovanie hodnôt HRV a vyhodnocovanie dotazníkov určujúcich mieru stresu. Vzhľadom na limítácie týkajúce sa využitia psychoterapie je možné uvažovať aj nad využitím mobilnej aplikácie, ktorá by výrazne znížila záťaž psychológov. Príkladom je Mobilní aplikace MOÚ MindCare [49]. Psychológ by sa potom mohol sústrediť na vysvetlenie významu protokolu a na priebežné určovanie parametrov HRV u pacientov.

Finančne náročnú zložku predstavuje zakúpenie prístroja pre HRV biofeedback. Na druhej strane, v prípade zakúpenia sofistikovaného zariadenia, ktoré sa využíva aj v rámci klinických štúdií (napr. HeartMath Inner Balance™ Coherence Plus) je zabezpečená objektivizácia určovania miery stresu a relatívne jednoduchý nácvik zvyšovania HRV, čo slúži na obmedzenie pôsobenia stresu.

Prístroj Inner Balance™ Coherence Plus tiež umožňuje využívať on-line aplikácie, ktoré nie len vysvetľujú jeho použitie ale obsahujú aj viaceré inštruktáži zameraných na znižovanie miery stresu. Tento prístroj tiež ukladá údaje o parametroch HRV počas jeho používania, čo umožňuje neskoršie posúdenie pokrokov pacienta pri znižovaní vplyvu stresu na jeho organizmus.

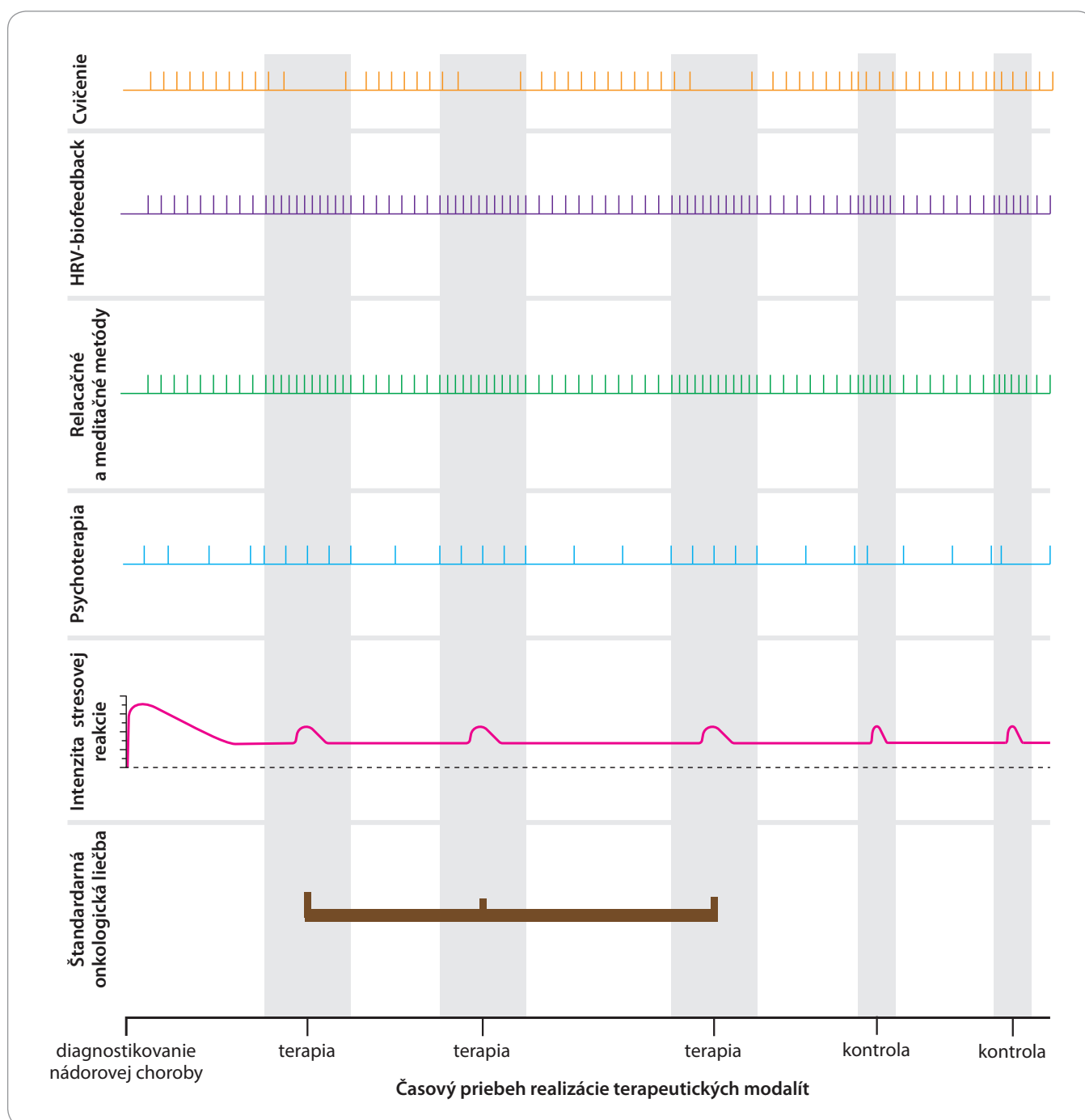
Keďže protokol je personálne a časovo náročný, nie je možné očakávať, že by bol aplikovaný u všetkých onkologických pacientov. Preto bude vhodné rezervovať ho pre tých pacientov, u ktorých bude vykazovať najvyššiu mieru efektívnosti. Prednostne by preto mal byť určený pre tých pacientov, ktorí vykazujú vysokú mieru stresu, príkladom sú sociálne izolovaní pacienti [61]. Pri výbere pacientov, ktorí vykazujú vysokú mieru stresu je možné v klinickej praxi využiť viaceré metódy, napríklad psychologické dotazníky, určenie hodnôt HRV alebo kožnej vodivosti.

Vzhľadom na vyššie uvedené je možné predpokladať, že prvotné využitie postupov Protokolu Synergy bude v súčasnosti skôr doménou klinických štúdií s dostatočnou grantovou finančnou podporou. Pre širšie využitie tohto protokolu v onkologickej starostlivosti budú potom potrebné zmeny týkajúce sa úhrady nákladov súvisiacich s aplikáciou protokolu a to na úrovni zdravotných poisťovní.

### Praktický postup

Pre aplikáciu protokolu v bežnej klinickej praxi bude potrebná v prvom rade edukácia onkológov, psychológov, fyzioterapeutov ako aj ďalších pracovníkov, ktorí sa podieľajú na starostlivosti o onkologických pacientov. Koordinátorom protokolu by mal byť psychológ, ktorý bude vyhodnocovať aj jeho účinnosť.

Onkológ odporučí novodiagnostikovanému pacientovi vstup do protokolu a poskytne mu v rámci vyšetrenia stručnú informáciu o význame obmedzenia pôsobenia stresu z pohľadu nádorovej choroby a leták obsahujúci základné informácie a odkaz na príslušnú webovú stránku (príloha 1). Na tejto stránke by sa mali nachádzať podrobnejšie informácie o možnostiach



**Obr. 4. Schematické znázornenie miery stresu u onkologického pacienta po diagnostikovaní nádorovej choroby a počas terapeutických intervencií, ako sú napríklad chirurgické odstránenie nádoru, chemoterapia alebo rádioterapia, ako aj pri čakaní na výsledok kontrolného vyšetrenia. Znáznorená je tiež odporúčaná frekvencia nefarmakologických intervencií.**

HRV – variabilita srdcovej frekvencie

nefarmakologického obmedzenia pôsobenia stresu, so zdôraznením významu týchto intervencií pre onkologického pacienta a kontakt na psychológa a fyzioterapeuta. Na stránke by sa mali nachádzať aj informácie o negatívnom vplyve faktorov ako sú chlad a nikotinizmus.

Psychológ zaradí pacienta do protokolu a v rámci prvého sedenia určí pomocou dotazníkov kvalitu života, mieru súčasného a minulého stresu a mieru sociálnej podpory (napr. dotazníkmi PROMIS-29 Profíle v2.1, PSS-10 (Perceived Stress Scale), MSPSS (Multidimensio-

nal Scale of Perceived Social Support)). Mieru aktuálneho stresu určí aj pomocou hodnotenia parametrov HRV zo 6-minútového 2- alebo 3-zvodového EKG záznamu v kľude, v ležiacej polohe. Využiť je možné napríklad prístroj PowerLab 15T (ADInstruments) s následným sprá-



covaním záznamu v programe Kubios HRV Scientific (referenčné hodnoty HRV vid' príloha 2). Pacienta tiež oboznámi s metódou HRV-biofeedback a s používaním príslušného prístroja ako aj s relaxačnými a meditačnými postupmi (napr. autogénny tréning). Pre praktizovanie HRV-biofeedback metódy je možné odporučiť napríklad prístroj HeartMath Inner Balance™ Coherence Plus, ktorý má primeranú vzorkovaciu frekvenciu a preto údaje, ktoré poskytuje možno považovať za relevantné. Nasledovať by mali psychoterapeutické sedenia, pričom tieto by sa mali realizovať hlavne pred štandardnými terapeutickými intervenciami, ako sú odstránenie tkaniva nádoru, chemoterapiou, rádioterapiou alebo biologickou liečbou [62,63]. Psychológ by mal poskytnúť pacientovi Príručku pre pacienta (príloha 3), do ktorej si pacient bude denne zaznamenávať praktizovanie relaxačných a meditačných aktivít, fyzickej aktivity a psychoterapeutické sedenia (počet a trvanie). Vzhľadom na vyťaženosť psychológov je možné odporučiť po prvom individuálnom sedení, v rámci ktorého bude pacient oboznámený s protokolom, využiť v nasledujúcom období hlavne skupinové psychoterapeutické sedenia. V časovom horizonte 6, 12 a 24 mesiacov psychológ u pacienta určí hodnoty HRV pomocou EKG, čím sa overí efektívnosť psychoterapeutických intervencií ako aj HRV-biofeedbacku.

Pacient by mal tiež súbežne s psychoterapiou začať s návštevou fyzioterapeuta, ktorý ho usmerní ohľadom vhodnej fyzickej aktivity. Fyzioterapeut navrhne primeranú zostavu cvikov a rozsah fyzickej aktivity, ktorý musí reflektovať zdravotný stav pacienta.

### Prvotné skúsenosti s Protokolom Synergy

Na Slovensku sme Protokol Synergy začali využívať v roku 2024 v rámci Podporného onkologického programu v poliklinike Medante. Naše prvotné skúsenosti poukazujú na záujem onkologických pacientov o tento program a ich spokojnosť s poskytnutými intervenciami. Vyhodnotenie účinnosti programu ale bude vyžadovať dlhšie časové obdobie. Je tiež potrebné podotknúť, že vzhľadom na to,

že ide pre pacientov o finančne náročný program, je jeho širšie využitie u onkologických pacientov zatiaľ obmedzené.

### Záver

Po storočiach úvah o negatívnom vplyve stresu na nádorový proces máme k dispozícii dostatočné dôkazy o stimulačnom vplyve stresu na nádorové choroby, ako aj dôkazy o redukcii účinnosti štandardných liečebných intervencií v dôsledku pôsobenia stresu. Významné sú tiež zistenia dokladajúce prospešné účinky intervencií, ktoré obmedzujú pôsobenie stresu na organizmus onkologického pacienta. Vzhľadom na tieto fakty nastal čas na širšiu implementáciu podporných metód v liečbe onkologických pacientov. Okrem štandardnej terapie je vhodné v liečbe onkologických pacientov využiť aj nefarmakologické podporné postupy, ktoré zvýšia kvalitu starostlivosti o onkologických pacientov a u určitých pacientov vytvoria predpoklad aj pre zlepšenie ich prežívania. Avšak vzhľadom na personálnu a časovú náročnosť týchto nefarmakologických intervencií, bude potrebné zabezpečiť, aby boli hradené zdravotnými poisťovňami. Argumentom, pre ich úhradu je fakt, že náklady aj vzhľadom na možnosť využitia moderných informačných technológií, budú dosahovať v porovnaní so štandardnou liečbou iba zlomok, ale môžu zlepšiť nie len kvalitu života onkologických pacientov, ale taktiež zvýšiť účinnosť štandardnej onkologickej terapie. Zaradenie týchto intervencií do onkologickej praxe tak môže onkologickú starostlivosť posunúť na vyššiu úroveň.

### Literatúra

1. Karamanou M, Tzavellas E, Laios K et al. Melancholy as a risk factor for cancer: a historical overview. *J BUON* 2016; 21(3): 756–759.
2. Mravec B. Neurobiology of cancer: role of the nervous system in cancer etiopathogenesis, treatment, and prevention. Switzerland: Springer 2024.
3. Magnon C, Hall SJ, Lin J et al. Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression. *Science* 2013; 341(6142): 1236361. doi: 10.1126/science.1236361.
4. Magnon C, Hondermarck H. The neural addiction of cancer. *Nat Rev Cancer* 2023; 23(5): 317–334. doi: 10.1038/s41568-023-00556-8.
5. Ondicova K, Mravec B. Role of nervous system in cancer aetiopathogenesis. *Lancet Oncol* 2010; 11(6): 596–601. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70337-7.
6. Eckerling A, Ricon-Becker I, Sorski L et al. Stress and cancer: mechanisms, significance and future directions. *Nat*

7. Ayala GE, Wheeler TM, Shine HD et al. In vitro dorsal root ganglia and human prostate cell line interaction: redefining perineural invasion in prostate cancer. *Prostate* 2001; 49(3): 213–223. doi: 10.1002/pros.1137.
8. Entschladen F, Palm D, Lang K et al. Neoneurogenesis: tumors may initiate their own innervation by the release of neurotrophic factors in analogy to lymphangiogenesis and neoangiogenesis. *Med Hypotheses* 2006; 67(1): 33–35. doi: 10.1016/j.mehy.2006.01.015.
9. Mravec B, Blasko F. Neurobiology of cancer – the role of cancer tissue innervation. *Klin Onkol* 2022; 35(3): 208–214. doi: 10.48095/ccko2022208.
10. Ben-Eliyahu S, Shakhar G, Page GG et al. Suppression of NK cell activity and of resistance to metastasis by stress: a role for adrenal catecholamines and beta-adrenoceptors. *Neuroimmunomodulation* 2000; 8(3): 154–164. doi: 10.1159/000054276.
11. Mravec B, Tibenský M, Horváthová L. Psychoneuroimmunology of cancer – recent findings and perspectives. *Klin Onkol* 2018; 31(5): 345–352. doi: 10.14735/amko2018345.
12. Schuller HM, Cole B. Regulation of cell proliferation by beta-adrenergic receptors in a human lung adenocarcinoma cell line. *Carcinogenesis* 1989; 10(9): 1753–1755. doi: 10.1093/carcin/10.9.1753.
13. Huang XY, Wang HC, Yuan Z et al. Norepinephrine stimulates pancreatic cancer cell proliferation, migration and invasion via beta-adrenergic receptor-dependent activation of P38/MAPK pathway. *Hepatogastroenterology* 2012; 59(115): 889–893. doi: 10.5754/hge11476.
14. Lackovicova L, Banovska L, Bundzikova J et al. Chemical sympathectomy suppresses fibrosarcoma development and improves survival of tumor-bearing rats. *Neoplasma* 2011; 58(5): 424–429. doi: 10.4149/neo\_2011\_05\_424.
15. Yang EV, Kim SJ, Donovan EL et al. Norepinephrine up-regulates VEGF, IL-8, and IL-6 expression in human melanoma tumor cell lines: implications for stress-related enhancement of tumor progression. *Brain Behav Immun* 2009; 23(2): 267–275. doi: 10.1016/j.bbi.2008.10.005.
16. Park SY, Kang JH, Jeong KJ et al. Norepinephrine induces VEGF expression and angiogenesis by a hypoxia-inducible factor-1alpha protein-dependent mechanism. *Int J Cancer* 2011; 128(10): 2306–2316. doi: 10.1002/ijc.25589.
17. Yang EV, Sood AK, Chen M et al. Norepinephrine up-regulates the expression of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase (MMP)-2, and MMP-9 in nasopharyngeal carcinoma tumor cells. *Cancer Res* 2006; 66(21): 10357–10364. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2496.
18. Sood AK, Bhattar R, Kamat AA et al. Stress hormone-mediated invasion of ovarian cancer cells. *Clin Cancer Res* 2006; 12(2): 369–375. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1698.
19. Cole SW, Nagaraja AS, Lutgendorf SK et al. Sympathetic nervous system regulation of the tumour micro-environment. *Nat Rev Cancer* 2015; 15(9): 563–572. doi: 10.1038/nrc3978.
20. Sloan EK, Priceman SJ, Cox BF et al. The sympathetic nervous system induces a metastatic switch in primary breast cancer. *Cancer Res* 2010; 70(18): 7042–7052. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0522.
21. Palm D, Lang K, Niggemann B et al. The norepinephrine-driven metastasis development of PC-3 human prostate cancer cells in BALB/c nude mice is inhibited by beta-blockers. *Int J Cancer* 2006; 118(11): 2744–2749. doi: 10.1002/ijc.21723.
22. Tjioe KC, Cardoso DM, Oliveira SHP et al. Stress hormone norepinephrine incites resistance of oral cancer cells to chemotherapy. *Endocr Relat Cancer* 2022; 29(4): 201–212. doi: 10.1530/ERC-20-0460.
23. Chen M, Qiao G, Hylander BL et al. Adrenergic stress constrains the development of anti-tumor immunity and

- abscopal responses following local radiation. *Nat Commun* 2020; 11(1): 1821. doi: 10.1038/s41467-020-15676-0.
24. Deng GH, Liu J, Zhang J et al. Exogenous norepinephrine attenuates the efficacy of sunitinib in a mouse cancer model. *J Exp Clin Cancer Res* 2014; 33(1): 21. doi: 10.1186/1756-9966-33-21.
25. Chida Y, Hamer M, Wardle J et al. Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival? *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5(8): 466–475. doi: 10.1038/nconc1134.
26. Udumyan R, Montgomery S, Fang F et al. Stress resilience in late adolescence and survival among cancer patients: a Swedish register-based cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019; 28(2): 400–408. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0451.
27. Chen FX, Chen XS, Guo JC et al. Serotonin transporter-linked polymorphic region genotypes in relation to stress conditions among patients with papillary thyroid carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2019; 12(3): 968–977.
28. Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC et al. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 1989; 2(8668): 888–891. doi: 10.1016/s0140-6736(89)91551-1.
29. Fawzy FI, Fawzy NW, Hyun CS et al. Malignant melanoma. Effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50(9): 681–689. doi: 10.1001/archpsyc.1993.01820210015002.
30. Xia Y, Tong G, Feng R et al. Psychosocial and behavioral interventions and cancer patient survival again: hints of an adjusted meta-analysis. *Integr Cancer Ther* 2014; 13(4): 301–309. doi: 10.1177/1534735414523314.
31. Mirosevic S, Jo B, Kraemer HC et al. „Not just another meta-analysis“: sources of heterogeneity in psychosocial treatment effect on cancer survival. *Cancer Med* 2019; 8(1): 363–373. doi: 10.1002/cam4.1895.
32. Chang PY, Chung CH, Chang WC et al. The effect of propranolol on the prognosis of hepatocellular carcinoma: a nationwide population-based study. *PLoS One* 2019; 14(5): e0216828. doi: 10.1371/journal.pone.0216828.
33. Barron TI, Connolly RM, Sharp L et al. Beta blockers and breast cancer mortality: a population-based study. *J Clin Oncol* 2011; 29(19): 2635–2644. doi: 10.1200/JCO.2010.33.5422.
34. Chang H, Lee SH. Beta-adrenergic receptor blockers and hepatocellular carcinoma survival: a systemic review and meta-analysis. *Clin Exp Med* 2023; 23(3): 853–858. doi: 10.1007/s10238-022-00842-z.
35. Lofling LL, Stoer NC, Sloan EK et al. Beta-blockers and breast cancer survival by molecular subtypes: a population-based cohort study and meta-analysis. *Br J Cancer* 2022; 127(6): 1086–1096. doi: 10.1038/s41416-022-01891-7.
36. De Giorgi V, Grazzini M, Benemei S et al. Propranolol for off-label treatment of patients with melanoma: results from a cohort study. *JAMA Oncol* 2018; 4(2): e172908. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.2908.
37. National Library of Medicine. Studies with propranolol. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/search?cond=cancer&intr=Propranolol>.
38. Hiller JG, Cole SW, Crone EM et al. Preoperative beta-blockade with propranolol reduces biomarkers of metastasis in breast cancer: a phase II randomized trial. *Clin Cancer Res* 2020; 26(8): 1803–1811. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2641.
39. Haldar R, Berger LS, Rossene E et al. Perioperative escape from dormancy of spontaneous micro-metastases: a role for malignant secretion of IL-6, IL-8, and VEGF, through adrenergic and prostaglandin signaling. *Brain Behav Immun* 2023; 109: 175–187. doi: 10.1016/j.bbi.2023.01.005.
40. Tang J, Li Z, Lu L et al. Beta-adrenergic system, a backstage manipulator regulating tumour progression and drug target in cancer therapy. *Semin Cancer Biol* 2013; 23(6 Pt B): 533–542. doi: 10.1016/j.semcancer.2013.08.009.
41. Powe DG, Voss MJ, Zanker KS et al. Beta-blocker drug therapy reduces secondary cancer formation in breast cancer and improves cancer specific survival. *Oncotarget* 2010; 1(7): 628–638. doi: 10.18632/oncotarget.197.
42. Lemeshow S, Sorensen HT, Phillips G et al. Beta-blockers and survival among Danish patients with malignant melanoma: a population-based cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20(10): 2273–2279. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0249.
43. Spera G, Fresco R, Fung H et al. Beta blockers and improved progression-free survival in patients with advanced HER2 negative breast cancer: a retrospective analysis of the ROSE/TRIO-012 study. *Ann Oncol* 2017; 28(8): 1836–1841. doi: 10.1093/annonc/mdx264.
44. Udumyan R, Montgomery S, Fang F et al. Beta-blocker drug use and survival among patients with pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res* 2017; 77(13): 3700–3707. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0108.
45. Cavalu S, Saber S, Amer AE et al. The multifaceted role of beta-blockers in overcoming cancer progression and drug resistance: extending beyond cardiovascular disorders. *FASEB J* 2024; 38(13): e23813. doi: 10.1096/fj.202400725RR.
46. Kotouček P, Enright R, Gregor Sorgerova S et al. Neurobiology of multiple myeloma and its therapeutical use – results of the pilot study with a control arm. *Klin Onkol* 2023; 37(4): 287–299.
47. Gitler A, Vanacker L, De Couck M et al. Neuromodulation applied to diseases: the case of HRV biofeedback. *J Clin Med* 2022; 11(19): 5927. doi: 10.3390/jcm11195927.
48. Zhu C, Ma H, He A et al. Exercise in cancer prevention and anticancer therapy: efficacy, molecular mechanisms and clinical information. *Cancer Lett* 2022; 544: 215814. doi: 10.1016/j.canlet.2022.215814.
49. Barešová Z, Lékárová M, Světlák M et al. EHealth support for mental health of oncology patients – is there patient interest? Summary of the first year with the MOÚ MindCare mobile application. *Klin Onkol* 2023; 36 (Suppl 1): 119–122. doi: 10.48095/cccko2023S119.
50. Pennington KP, Schlumbrecht M, McGregor BA et al. Living well: protocol for a web-based program to improve quality of life in rural and urban ovarian cancer survivors. *Contemp Clin Trials* 2024; 144: 107612. doi: 10.1016/j.cct.2024.107612.
51. Laing EM, Heinen JM, Acebo de Arriba R et al. Adaptations of interpersonal psychotherapy in psycho-oncology and its effects on distress, depression, and anxiety in patients with cancer: a systematic review. *Front Psychol* 2024; 15: 1367807. doi: 10.3389/fpsyg.2024.1367807.
52. Pessin H, Dustin A, Behrens MR et al. Meaning-centered psychotherapy training program for cancer care clinicians: efficacy and impact of the first 5 years. *Transl Behav Med* 2024; 14(9): 561–570. doi: 10.1093/tbm/ibae026.
53. Mehnerdt A, Koranyi S, Philipp R et al. Efficacy of the managing cancer and living meaningfully (CALM) individual psychotherapy for patients with advanced cancer: a single-blind randomized controlled trial. *Psychooncology* 2020; 29(11): 1895–1904. doi: 10.1002/pon.5521.
54. Magan D, Yadav RK. Psychoneuroimmunology of meditation. *Ann Neurosci* 2022; 29(2–3): 170–176. doi: 10.1177/09272531221109117.
55. Gidron Y, De Couck M, Schallier D et al. The relationship between a new biomarker of vagal neuroimmunomodulation and survival in two fatal cancers. *J Immunol Res* 2018; 2018: 4874193. doi: 10.1155/2018/4874193.
56. De Couck M, Marechal R, Moorthamers S et al. Vagal nerve activity predicts overall survival in metastatic pancreatic cancer, mediated by inflammation. *Cancer Epidemiol* 2016; 40: 47–51. doi: 10.1016/j.canep.2015.11.007.
57. Jensen AWP, Carnaz Simoes AM, Thor Straten P et al. Adrenergic signaling in immunotherapy of cancer: friend or foe? *Cancers (Basel)* 2021; 13(3): 394. doi: 10.3390/cancers13030394.
58. Wackerhage H, Christensen JF, Ilmer M et al. Cancer catecholamine conundrum. *Trends Cancer* 2022; 8(2): 110–122. doi: 10.1016/j.trecan.2021.10.005.
59. Mravec B, Tibensky M. Increased cancer incidence in „cold“ countries: an (un)sympathetic connection? *J Tem Biol* 2020; 89: 102538. doi: 10.1016/j.jtherbio.2020.102538.
60. Mravec B, Tibensky M, Horvathova L et al. E-cigarettes and cancer risk. *Cancer Prev Res (Phila)* 2020; 13(2): 137–144. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-19-0346.
61. Mirosevic S, Jo B, Kraemer HC et al. „Not just another meta-analysis“: sources of heterogeneity in psychosocial treatment effect on cancer survival. *Cancer Med* 2019; 8(1): 363–373. doi: 10.1002/cam4.1895.
62. Chen Y, Ahmad M. Effectiveness of adjunct psychotherapy for cancer treatment: a review. *Future Oncol* 2018; 14(15): 1487–1496. doi: 10.2217/fon-2017-0671.
63. Hanalis-Miller T, Ricon-Becker I, Sakis N et al. Peri-operative individually tailored psychological intervention in breast cancer patients improves psychological indices and molecular biomarkers of metastasis in excised tumors. *Brain Behav Immun* 2024; 117: 529–540. doi: 10.1016/j.bbi.2024.02.009.

Prílohy 1–3 nájdete v online verzii článku na [www.linkos.cz/casopis-klínicka-onkologie/](http://www.linkos.cz/casopis-klínicka-onkologie/).

# Colorectal carcinoma – epidemiology, risk factors, prognostic biomarkers

## Kolorektálny karcinóm – epidemiológia, rizikové faktory, prognostické biomarkery

Hančinová M.<sup>1</sup>, Ondruš D.<sup>1</sup>, Ondrušová M.<sup>2,3</sup>, Mriňáková B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 1<sup>st</sup> Department of Oncology, Comenius University Faculty of Medicine, St. Elisabeth Cancer Institute, Bratislava, Slovakia

<sup>2</sup> Department of Preventive & Clinical Medicine, Faculty of Public Health, Slovak Medical University, Bratislava, Slovakia

<sup>3</sup> Department of Epidemiology & Statistics, Pharm-In, Ltd., Bratislava, Slovakia

### Summary

**Background:** In terms of epidemiology, colorectal carcinoma (CRC) represents one of the most prevalent tumors worldwide. Progress in research has translated into reduced mortality of the disease, but the trend of early onset CRC troubles most of the developed countries. Identification and validation of effective prognostic biomarkers are crucial for improving diagnostic accuracy and treatment outcomes. **Purpose:** The objective of the work is to analyze the latest data on the epidemiology and risk factors of CRC. A narrative review also aims to summarize current knowledge about various prognostic biomarkers in the treatment of CRC, including indicators of performance status, nutritional, and inflammatory markers. **Conclusion:** CRC pose major health problem in most of the countries and the tumor biomarkers as well as patients pre-treatment condition are crucial to establish prognosis of the disease. Nutritional and performance status indicators play an essential role in assessing the patient's condition and influence treatment decisions, with a potential impact on treatment outcomes. Inflammatory markers have demonstrated significant prognostic value, correlating with the patient's immune response to the tumor and inflammatory processes that may promote disease progression. Despite promising predictive capabilities, these biomarkers are not yet routinely used in clinical practice due to the need for further research validation. The integration of new biomarkers into clinical practice could lead to more personalized treatment decisions and improved treatment outcomes. For a more comprehensive assessment of the validity of these biomarkers and their application in regular clinical practice, further research is necessary.

### Key words

colorectal carcinoma – epidemiology – risk factors – TNM classification – protooncogenes – inflammation – nutrition

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.



doc. RNDr. PhDr. Martina  
Ondrušová, PhD., MPH  
Department of Preventive  
and Clinical Medicine  
Faculty of Public Health  
Slovak Medical University  
Limbová 12  
833 03 Bratislava  
Slovak Republic  
e-mail:  
martina.ondrusova@hotmail.com

Submitted/Obdržané: 22. 10. 2024

Accepted/Prijaté: 3. 1. 2025

doi: 10.48095/ccko202516

## Súhrn

**Východiská:** Z hľadiska epidemiológie predstavuje kolorektálny karcinóm (KRK) celosvetovo jeden z najčastejšie sa vyskytujúcich nádorov. Pokrok vo výskume sa premietol do zníženia úmrtnosti na toto ochorenie, avšak zníženie veku vzniku KRK vytvára obavy vo väčšine rozvinutých krajín. Identifikácia a validácia účinných prognostických biomarkerov sú kľúčové pre zvýšenie presnosti diagnostiky a individualizáciu liečby. **Cieľ:** Cieľom práce je analyzovať najnovšie údaje o epidemiológii a rizikových faktoroch KRK. Naratívny prehľad sa zameriava aj na zhrnutie súčasných poznatkov o rôznych prognostických biomarkeroch pri liečbe KRK, vrátane ukazovateľov výkonnostného stavu, nutričných a zápalových markerov. **Záver:** KRK predstavuje závažný zdravotný problém vo väčšine krajín a nádorové biomarkery, ako aj stav pacienta pred liečbou, sú rozhodujúce pre určenie prognózy ochorenia. Ukazovatele nutričného a výkonnostného stavu zohrávajú zásadnú úlohu pri hodnotení stavu pacienta a ovplyvňujú rozhodnutia o liečbe, s potenciálnym dopadom na jej výsledky. Zápalové markery sa javia ako významný prognostický faktor, korelujúci s imunitnou odpoveďou pacienta na nádor a zápalovými procesmi, ktoré môžu viesť k progresii ochorenia. Napriek ich sľubnej prediktívnej sile sa tieto biomarkery zatiaľ bežne nepoužívajú v klinickej praxi z dôvodu potreby ďalšej vedeckej validácie. Integrácia nových biomarkerov do klinickej praxe by však mohla viesť k personalizovanejším liečebným stratégiám a tým k zlepšeniu prežívania pacientov. Pre komplexnejšie posúdenie validity týchto biomarkerov a ich aplikácie v bežnej klinickej praxi je potrebný ďalší výskum.

## Kľúčové slová

kolorektálny karcinóm – incidencia – mortalita – rizikové faktory – TNM klasifikácia – protoonkogény – zápal – výživa

## Introduction

This narrative review aims to provide a comprehensive overview of colorectal carcinoma (CRC) by analyzing the epidemiological data and risk factors associated with CRC, summarizing current knowledge of prognostic biomarkers, and exploring their implications for personalized treatment strategies. These objectives are particularly relevant given CRC's substantial global burden, ranking as one of the most prevalent and lethal malignancies worldwide. The review also highlights the increasing incidence of early-onset CRC and its significant regional variations, underscoring the need for improved understanding and management strategies.

The scope of this review includes a detailed analysis of epidemiological trends and risk factors, categorized into modifiable (e.g., lifestyle-related factors) and non-modifiable (e.g., genetic predispositions) categories. Additionally, it examines prognostic biomarkers with a focus on indicators of tumor biology, such as proto-oncogenes, tumor-infiltrating lymphocytes, and tumor budding, alongside patient-specific factors like nutritional status and inflammatory markers. The prognostic utility of these biomarkers is critically evaluated in terms of their ability to predict treatment outcomes and guide clinical decision-making.

The review methodology involves a structured search of relevant scientific databases, including PubMed, Sco-

pus, and Web of Science, to identify high-quality epidemiological datasets, peer-reviewed journal articles, and current clinical guidelines. Sources were selected based on their relevance and rigor to provide a synthesized understanding of the topic. By integrating existing knowledge, this article emphasizes the potential of validated biomarkers to enhance diagnostic precision, stratify patients more effectively, and improve prognostic assessments. Ultimately, this review seeks to contribute to the advancement of personalized treatment strategies for CRC by advocating for the integration of comprehensive biomarker evaluation into clinical practice.

## Epidemiology

CRC poses a global public health challenge since it is the third most common and the second most deadly malignancy worldwide. Data show there are 1.9 million new cases and 0.9 million deaths to CRC every year. Statistics predict incidence rising to 3.2 million new cases in 2040 [1].

In Slovakia, the most recent statistically processed and nationally published hard data on CRC incidence (ICD-10 diagnoses C18 – colon, C19 – colorectal junction, C20 – rectum, and C21 – anus and anal canal) are from 2014 [2]. At that time, there were a total of 3,915 newly diagnosed cases (2,268 C18 cases; 431 C19 cases; 1,169 C20 cases; and 58 C21 cases): 2,256 cases in males (1,226 C18; 239 C19; 769 C20; and

22 C21) and 1,659 in females (1,042 C18; 181 C19; 400 C20; and 36 C21). This corresponds to a standardized incidence rate (ASR-W) of 40.2 per 100,000 in both females and males; 55.2 per 100,000 in males (30.0 per 100,000 for C18; 5.8 per 100,000 for C19; 18.9 per 100,000 for C20; and 0.5 per 100,000 for C21) and 29.1 per 100,000 in females (18.0 per 100,000 for C18; 3.2 per 100,000 for C19; 7.3 per 100,000 for C20; and 0.6 per 100,000 for C21) [2]. The CRC incidence prediction for 2024 published by the National Cancer Registry of the Slovak Republic (NCR SR) is 5,126 cases for both females and males combined (N = 3,043 in males, ASR-W 56.1 per 100,000, and N = 2,083 in females, ASR-W 29.5 per 100,000) [3]. In males, 24.9% of patients were diagnosed at clinical stage I in the year 2014, 23.3% at stage II, 29.9% at stage III, 21.3% at stage IV, and the clinical stage was unknown in 0.6% of cases. In females, 21.0% of patients were diagnosed at stage I, 22.9% at stage II, 31.9% at stage III, 22.8% at stage IV, and the clinical stage was unknown in 1.4% of cases [2].

Data on CRC mortality are published annually by the Statistical Office of the Slovak Republic [4]. In 2023, CRC caused a total of 1,724 deaths (1,021 in males and 703 in females), corresponding to an ASR-W mortality rate of 13.8 per 100,000 (19.8 per 100,000 in males and 9.3 per 100,000 in females) [4].

The prevalence of the disease was latest published for the year 2012, in males it was higher than in females, ac-



counting for 12,308 cases in males and 10,288 cases in females [5].

The incidence of CRC varies between countries and regions, across age groups [6]. According to the International Agency for Research on Cancer of the World Health Organization (IARC WHO) estimates, the global ASR-W incidence in 2022 was 18.4 per 100,000 (15.2 per 100,000 in females and 21.9 per 100,000 in males), making CRC the fourth most common newly diagnosed malignancy in females and males combined. In Europe, the number of newly diagnosed CRC cases in 2022 was estimated to be 538,532, corresponding to an ASR-W incidence of 30.5 per 100,000 (24.8 per 100,000 in females and 37.7 per 100,000 in males). The highest incidence worldwide was estimated in Denmark (48.1 per 100,000), Norway (45.3 per 100,000), and Hungary (44.2 per 100,000). Due to the unavailability of local hard data, IARC WHO estimated the CRC incidence in Slovakia to be 35.7 per 100,000 (4,219 cases), ranking it on the 9<sup>th</sup> place globally [6]. The number of incident cases estimated by IARC WHO is significantly lower than the NCR SR prediction (4,945) [6]. The incidence of CRC in the Czech Republic was estimated to be 30.5 per 100,000, in Poland 30.9 per 100,000, in Austria 21.8 per 100,000, and in Ukraine 24.2 per 100,000. According to IARC WHO estimates, CRC caused 247,784 deaths worldwide in 2022, with an ASR-W of 12.1 per 100,000 (9.4 per 100,000 in females and 15.7 per 100,000 in males), making it the third most common cause of death from malignancy [6]. Worldwide, the highest mortality rates were estimated in Hungary (20.2 per 100,000), Croatia (18.5 per 100,000), Brunei (17.4 per 100,000), and Slovakia (17.2 per 100,000) [6]. Compared with the IARC WHO estimate, the actual ASR-W mortality in Slovakia in 2022 was lower, at 14.27 per 100,000 [4]. In neighboring countries, the IARC WHO estimated CRC mortality rates varied: Poland 15.6 per 100,000, Ukraine 12.3 per 100,000, Czech Republic 12.1 per 100,000, and Austria 8.4 per 100,000 [6].

CRC presents a significant global public health challenge. Each year, there are 1.9 million of new cases and

900,000 deaths attributed to CRC. In less developed countries, CRC incidence is increasing due to westernization, which leads to greater exposure to risk factors and increased life expectancy. Projections estimate that the number of new cases will rise to 3.2 million by 2040 [1].

### Risk factors

The risk factors for CRC can be categorized into modifiable and non-modifiable types. Modifiable risk factors primarily involve lifestyle choices, such as diet, physical activity, and substance use (smoking, alcohol, drugs). Non-modifiable risk factors include factors such as age, sex, race, and genetic predisposition.

#### Non-modifiable risk factors

##### Sex

Cancer statistics in the United States show interesting sex disparities in CRC incidence. Although lifetime risk is similar for both men and women (4.4% in men, 4.1% in women), the age-standardized incidence of CRC is 31% higher in men due to their shorter life expectancy [1]. This trend is even more distinctive in rectal cancer with a 75% higher incidence in men than in women. However, there has been a multinational cohort study performed in multiple European countries which demonstrated a higher prevalence of proximal colon cancer in women [7]. One of the potential explanations is the shift to more proximal CRC location with age subsequently leading to a higher incidence in women due to their longevity [8,9].

##### Age

CRC is considered a disease of the elderly with a significant increase in incidence after the age of 50 years. This is due to the accumulation of DNA mutations and prolonged exposure to carcinogenic risk factors. However, one of the most challenging topics is the current rise in incidence of early-onset CRC. Screening programs in most developed countries target subjects aged 50 years old and above, making the detection of an early onset CRC difficult. Data from a multinational European study analyzing incidence of subjects younger than 50 years

showed an increase in incidence, specifically 7.9% per year among people aged 20–29, 4.9% per year in the 30–39 age group and 1.6% per year in the 40–49% age group [8]. The cause of this trend remains unknown. This increase in incidence in the younger population has led to the American Cancer Society recommendation to start screening at age 45 years instead of 50 years [10]. Current European guidelines remain unchanged (recommendation for screening starts at 50 years of age).

#### Genetic risk factors

Most cases of CRC (60–65%) are considered sporadic without known family history and without discovered genetic alterations [11]. The remaining 35–40% of cases may be driven by hereditary components (family history, IBD, hereditary cancer syndromes (such as familial adenomatous polyposis or Lynch syndrome)) [12]. Patients with hereditary CRC tend to be younger at the age of the diagnosis (40 years old compared to 68 in cases of sporadic CRC). It is important to note that even in patients with a family history of genetic burden, environmental factors and lifestyle choices may still have a major influence on CRC development.

#### Modifiable risk factors

The incidence and mortality of CRC greatly depend on modifiable risk factors, such as low physical activity, obesity, poor diet, drug intake and alcohol consumption. A sedentary lifestyle increases CRC incidence by 25–50% when the risk for inactive people was compared to those physically active [13]. Obesity increases the incidence by 50% in men and 10% in women [14]. High consumption of processed food, red meat and a low calcium diet increase the risk of CRC [15]. Alcohol is a well-known carcinogen causing damage to colorectal mucosa and leading to epigenetic alterations which increase CRC incidence [16]. Other potential risk factors not yet deeply examined but suspected in the potentially increased risk of developing CRC are arterial hypertension, chronic kidney disease, hypovitaminosis (especially in vitamin D) and occupational exposure to organic dusts [17].



### Prognostic factors

The prognosis and survival of CRC patients vary dramatically, ranging from 90% to 10% related to a five-year survival rate, depending on stage and other factors [18]. This leads to an urgent need of further prognostic and predictive markers in order to implement the character and biology of each tumor, which would help guide the clinician in an increasingly personalized decision-making process. Prognostic factors are clinical, pathological, or molecular characteristics that provide information about the likely course and outcome of CRC independent of treatment. These factors are crucial in guiding medical decisions, as they help stratify patients based on their risk profiles, predict disease progression, and inform the choice of therapeutic strategies. Patients with favorable prognostic indicators may be candidates for less aggressive treatment or even surveillance. Patients with poor prognostic factors may require more intensive treatment to improve outcomes. The use of prognostic factors is crucial for predicting recurrence, guiding treatment decisions, enabling personalized treatment, considering patient-specific factors, and enhancing shared decision-making to optimize outcomes.

Predictive markers, on the other hand, indicate the likely benefit from a specific therapy, such as the *RAS* mutation predicting resistance to anti-EGFR therapy, guiding clinicians to use the most accurate treatment for each patient.

The TNM classification is currently the most widely used staging tool and a potent prognostic factor in CRC [19]. However, it does not account for the molecular subtypes of tumors, which can result in significant discrepancies in clinical outcomes among patients with the same clinical-pathological TNM stage. This limitation highlights the need for further risk and prognostic stratification to identify high-risk patients more accurately. Such stratification is crucial for guiding clinical management and predicting survival outcomes effectively.

In addition to TNM staging, patient comorbidities represent another important prognostic factor. Additional diseases or

conditions coexisting with CRC, such as cardiovascular disease, diabetes, chronic kidney disease, and obesity can have major influence on disease outcome. Comorbidities can significantly affect a patient's ability to tolerate treatment, influencing both surgical and systemic therapy approaches. For instance, patients with multiple comorbidities may face increased risks of morbidity during or after surgery. Similarly, aggressive chemotherapy regimens may be unsuitable for such patients due to the heightened risk of adverse effects, further complicating treatment planning.

This underscores an unmet need in clinical practice for more comprehensive and multifactorial evaluation systems that can enable better stratification of patients and more tailored treatment approaches, combining established fundamental factors with emerging molecular and genetic advancements.

### TNM classification

This staging classification was introduced to define the local and distant extent of malignancy and from its introduction in 1968 by the American Joint Committee on Cancer (AJCC). This classification remains the gold standard for assessing the stage of most of the solid tumors. It helps to determine prognosis and tailor further treatment. The TNM classification has the strongest prognostication in stage I and IV; in stage II and III the heterogeneity of the disease requires further stratification to assess prognosis and the best therapeutic approach. TNM staging is highly associated with a five-year overall survival in CRC, ranging from 92% in stage I to 11% in stage IV [20].

### Tumor staging

Tumor staging ("T" in the TNM classification) explains the extent of invasion of the intestinal wall by the tumor. Higher T stage is associated with worse overall survival as well as disease-free survival and relapse [21]. Tsikitis et al. [22] found a three-fold increased risk of recurrence in T4 tumors compared to T3 tumors. The T-stage is causally linked to nodal involvement and distant metastases – higher T is directly proportional to higher nodal and distant metastases.

### Nodal staging

Nodal staging ("N" in the TNM classification) describes the number of regional lymph nodes affected by malignancy. The current consensus states that in colon cancer it is necessary to collect and examine at least 12 lymph nodes for the staging to be reliable [23]. Regional lymph node involvement is a negative prognostic factor, with five-year overall survival in the range of 30–60% in patients with positive regional lymph nodes involved, compared to 70–90% in patients with negative lymph node findings [24]. The recurrence rate is also higher in cases with nodal positivity, approximately 35%, with most recurrences happening within the first three years after surgery [25]. Nodal staging plays a crucial role in determining the need for adjuvant treatment, with nodal involvement being one of the key indicators for such therapy. Adjuvant treatment in lymph-node positive disease reduces the risk of distant metastases, decreases the risk of death by 10–20% and the risk of recurrence by 40% [23,25].

### Metastasis staging

The occurrence of distant metastasis ("M" in the TNM classification) is a key prognostic factor in CRC, significantly contributing to poor outcomes. Approximately 35–50% of patients present with distant metastases at the time of diagnosis, which is a major driver of the high mortality rate in CRC [26]. In such cases, systemic therapy with palliative intent is typically administered, extending the median survival from 5 to 18 months [27]. The liver is the most common site of metastasis in CRC due to the lymphatic and portal drainage from the colon through the portal vein. However, because of the anatomical differences in the venous system of the rectum, metastases from rectal cancer may initially appear in the lungs, as the inferior rectal veins drain into the inferior vena cava rather than the portal system [28,29].

### Tumor grade

Tumor/histological grade is defined as the degree of cancer differentiation. A higher grade has been proven to be

a poor prognostic factor in CRC in all stages of the disease, independent of T and N stages [30]. This worsening is seen in overall survival, disease-free survival as well as recurrence rate. Ueno et al. calculated the five-year disease-free survival rates to be 96%, 85%, and 59% for G1, G2, and G3, respectively [31]. A higher histological grade is associated with deeper tumor invasion, positive lymph nodes, and lymphovascular and perineural invasion. A limitation of tumor grading is the subjectivity of its assessment. Pathologists do not have unanimous agreement on whether the histological grade should be based on the predominant pattern of differentiation or on the cells with the least differentiation, even if the latter are present in only a small amount [30]. Similar to some other poor prognostic factors, patients with high-grade tumors are more likely to be eligible for adjuvant systemic treatment.

#### Tumor budding

Tumor budding was first described in 1954 as “sprouting” of the invasive carcinoma leading to more rapid tumor growth [32]. Nowadays it is believed to represent an example of epithelial-mesenchymal transition characterized by the loss of cell adhesion molecules and the ability to degrade basement membrane resulting in a process of tumor cell migration – metastasis [33]. These tumor “buds” are clusters of one to four dissociated malignant cells most commonly seen at the invasive front of the tumor. The link between tumor budding and a higher presence of lymphovascular invasion and lymph node involvement has been repeatedly established [34]. Currently it is believed that tumor budding is the sign of acquired tumor capacity to invade lymphatic structures. This has been documented by “budding nests” most commonly found close to lymphatics and some studies even proved that the buds are located in fact in small lymphatic spaces [35]. The relationship between tumor budding and the vascular system has not been documented; it is currently believed to be linked uniquely to the lymphovascularity. In multiple analyses, tumor bud-

ding has been linked with an increased malignant potential of a tumor and understood to be a poor prognostic factor worsening overall survival, disease-free survival and recurrence rate [36]. It is often linked with poor tumor differentiation and other aggressive pathological features. Tumor budding therefore has the potential to distinguish high-risk patients who would benefit from adjuvant systemic treatment. The prognostic value of tumor budding is the most significant in the early stages because after the spread of a tumor to the lymph nodes, the presence of tumor budding near the primary tumor becomes less relevant. Lugli et al. [37] have shown that immune lymphocytic reaction to tumor budding is linked to better prognosis. This reaction may be a sign of patient’s immunocompetence to target the tumor buds, leading to a reduction in the metastatic potential of a tumor.

Like other histological features, the assessment of tumor budding shows considerable inter-observer variability. This variability has been noted in both hematoxylin and eosin staining as well as in immunohistochemistry. The inconsistency in evaluation is one reason it has not been widely adopted in routine pathological reporting. Another challenge is the lack of well-defined evaluation criteria. However, further research in the coming years may help establish a standardized cutoff definition.

#### Inflammation

Cancer-related inflammation is considered one of the hallmarks of cancer [38]. Cancer associated fibroblasts, endothelial cells, tumor-associated macrophages and other pro-inflammatory variables form a pro-cancerous microenvironment leading to tumor growth and aggressiveness. It is the reason why multiple inflammatory markers are studied as potential prognostic markers.

High serum C-reactive protein (CRP) levels correlated with worse survival in patients after primary tumor surgery [39]. Another serum inflammatory marker is the pre-treatment neutrophil to lymphocytes ratio (NLR). The inflammatory state of the patients is believed to determine disease progression [40].

The platelet-to-lymphocytes ratio compares the number of platelets to lymphocytes and a higher value suggests a hypercoagulable state with a lower immune response to the tumor. It seems to be a poor prognostic factor [41].

The lymphocyte to monocytes ratio (LMR) was evaluated in multiple settings. Higher LMR (above 3.11) in chemotherapy-naïve patients with metastatic CRC lead to better prognostic outcomes – better disease-free survival (9.2 vs. 7.6 months) as well as overall survival (19.4 vs. 16.6 months) compared to patients with a lower LMR [42]. The Glasgow prognostic score (GPS) is defined by the presence of elevated CRP level (above 1.0 mg/dL) and hypoalbuminemia (below 3.5 g/dL). With both parameters present, the patient’s score is 2, and with one of them, the score is 1. Patients with a score of 2 have been found to have reduced cancer-specific survival and also lower chemotherapy tolerance [43,44]. The diagnostic value of other serum compounds has been studied. Some of them are the fractional albumin rate ( $FAR = 100 \times \text{fibrinogen/albumin}$ ) and the fibrinogen to pre-albumin ratio (FPR). Their role in CRC is not yet clear. Some studies have shown that NLR, FPR and FAR are increased in the early stage of CRC compared to the healthy population, which may lead to implementing these markers in screening in the future [45].

#### Tumor-infiltrating lymphocytes

Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) are a histopathological feature representing patient’s immunogenicity, which is believed to be the protective factor against tumor progression. Lymphocytes in the tumor activates other immune cells suppressing tumor growth and dissemination, leading to slower tumor progression [46]. A deeper dive into the topic goes beyond the extent of this article, however, we may notice that the tumor-infiltrating leukocytes are a very large cohort of a heterogenous population divided into numerous subsets of immune cells. Results of mouse tumor models revealed that the contribution of individual leukocyte subsets has a different impact on tumor progression (either by

directly affecting tumor cells/immune cells or by influencing tumor microenvironment). It has been documented that different leukocyte populations may correlate with either better or with worse prognoses. For example, the infiltration of the tumor by myeloid cells and some specific regulatory T-lymphocytes seems to correlate with accelerated tumor progression [46,47]. However, the presence of a high density of TILs is an overall positive prognostic factor in CRC, associated with prolonged overall survival and even more favorable histopathological characteristics, such as a lower rate of lymphovascular, vascular and perineural invasion, a lower number of affected lymph nodes and a lower distant metastatic count [48,49]. As we have stated before, tumor-infiltrating lymphocytes are often associated with microsatellite instable (MSI) tumors. Of all lymphocyte subtypes, CD3<sup>+</sup> (and CD8<sup>+</sup> to a lesser extent) seems to possess the strongest association with survival benefit [50,51]. Consistent with some other histopathologic measures, there is currently no standardized method of TILs evaluation, leading to a lack of reproducibility and high interindividual subjectivity [48,50]. The modification in TILs evaluation could lead to the development of new immunological scoring systems like Immunoscore. This approach combines immunohistochemical analysis of two distinct tumor regions – the core and the invasive margin – resulting in more accurate assessments and, consequently, more precise prognostic predictions [52].

### Molecular biomarkers

#### **BRAF**

The *BRAF* (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) is a protooncogene that encodes the B-RAF protein kinase, which is a part of the so-called mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated (MAPK/ERK) pathway [53]. This pathway is a crucial part of physiologic cellular processes and is important for human cancer cell survival, dissemination and resistance to certain anti-cancer drugs. Mutation in this pathway can lead to an alteration of signaling from external growth factors,

stimulations of other cells and an impact on tumor microenvironment. Mutations can occur upstream in membrane receptor genes (e.g. *EGFR*), in signal transducers (RAS) or downstream kinases belonging to the MAPK/ERK pathway (*BRAF*) [53]. *BRAF* mutation occurs in approximately 11% of all CRC. There are around 30 types of *BRAF* mutations, the most common one is *T1799A* transversion in exon 15, which results in a valine amino acid substitution – V600E (around 90% of *BRAF*-mutated tumors). This results in auto-regulatory phosphorylation leading to a 10-fold increase in *BRAF* activity compared to non-mutated tumors. Interestingly, *BRAF*-mutated tumors seem to arise more often from serrated polyps compared to classic adenomatous polyps. Serrated polyps are considered its precursor lesions [54]. The prognostication of patients carrying a *BRAF* mutation is not yet totally clear, most studies lean to classification of this trait as a poor prognostic factor [54]. Patients with *BRAF*-mutated tumors are more frequently older at diagnosis and more often females. There seems to be an association between *BRAF*-mutated CRC and mucinous pathohistology, higher grade and proximal location (which are – as we have seen before – independent poor prognostic factors) [55]. The prognostic value of *BRAF* mutation varies across different stages of the disease and may be influenced by MSI status. However, there is currently no evidence to suggest that *BRAF* mutation impacts the survival of patients in stage I [56]. Most studies on the prognostic value of *BRAF* mutations have been conducted in the metastatic setting of the disease. Patients with *BRAF* mutations generally exhibit worse overall survival and progression-free survival. However, some studies suggest varying outcomes based on the tumor's microsatellite stable (MSS) or MSI status. No significant difference in survival has been observed in *BRAF*-mutated MSI tumors, while worse survival has been noted in *BRAF*-mutated MSS tumors [57,58]. This may be influenced by relatively low frequency of MSI-H *BRAF*-mutated metastatic CRC. The poorer outcomes in patients with *BRAF*-mutated tumors are partly due to the reduced benefit these

tumors derive from treatment with anti-epidermal growth factor receptor antibodies, making it also a predictive biomarker as well as a prognostic one. Unlike certain other malignancies, such as *BRAF*-mutated melanoma, monotherapy with *BRAF* inhibitors in metastatic CRC has shown limited efficacy. Additionally, the pattern of metastasis differs compared to *BRAF*-wild type tumors; *BRAF*-mutated tumors are less likely to affect the liver and lungs and tend to infiltrate the peritoneum more frequently [59]. The accuracy of prognostication should be increased by combining with other biomarkers such as RAS, PIK3CA, MSI and also with overall pathologic staging.

#### **RAS**

The *RAS* gene family encodes four cytoplasmic proteins with GTPase activity: *H-RAS*, *K-RAS4a*, *K-RAS4b* and *N-RAS*. Their function is to transduce extracellular signals into transcription factors and cell cycle proteins in the nucleus for cell growth, differentiation and proliferation. Once activated, *RAS* receives stimuli and subsequently signals from a number of pathways, including MAPK/ERK [60]. It is an upstream gene of the *BRAF* gene in the MAPK/ERK pathway, resulting in certain overlapping characteristics with *BRAF*-mutated tumors, being therefore also a potent predictive biomarker in terms of efficacy of treatment with anti-EGFR therapy. Activating *RAS* mutations have been found in approximately 20–25% of human cancers. These mutations lead to permanently activating state increasing proliferation, angiogenesis, decreased apoptosis and altered cellular metabolism. The most commonly mutated are *K-RAS* (22% of human cancers), *N-RAS* (8%) and *H-RAS* (3%). *K-RAS* mutations are commonly found in gastrointestinal cancers, lung cancer, and biliary tract cancer; *N-RAS* mutations are found in melanoma and hematologic malignancies. *H-RAS* may be present in head and neck cancers and malignancies of the urinary tract [58,60]. *K-RAS* and *N-RAS* are typically mutually exclusive. *RAS* mutations usually precede the development of malignancy [61].

**Microsatellite instability**

Microsatellites are short tandem repeats of DNA sequences located throughout the genome. MSI is the term for a deficient DNA mismatch repair (MMR) system leading to a failure in the correction of these repeating units during replication of the DNA. Mutation in MMR is commonly caused by inactivation of four MMR genes (*MLH1* (around 95% of MSI tumors are due to inactivation of the *MLH1* gene), *MSH2*, *MSH6* and *PMS2*). Reduced expression of these genes classifies the tumor as MSI (or MMR deficient – dMMR). The stable system is classified as MSS or proficient MMR (pMMR). Microsatellite instability is found in approximately 15% of CRC. Out of them, 3% are associated with Lynch syndrome (hereditary non-polyposis CRC) [62]. There has been evidence that the prevalence of MSI tumors is different in different stages of the disease. In stages II and III around 15% are MSI and in stage IV it drops to 4–5% [63]. MSI tumors have some distinctive features – they are more commonly located on the right side of colon, they are more often present with mucin or signers ring cell histology, with higher TILs and less differentiation [64]. Despite these histopathological characteristics (of which some are linked with poor prognosis), MSI-high patients show better prognosis compared to MSS patients [62,65]. They are more often younger, female and diagnosed at an early stage [57]. Similar to *BRAF*-mutated tumors, MSI tumors commonly develop from sessile polyps. In sporadic MSI tumors, the *BRAF* gene is also often mutated (*BRAF* mutation essentially excludes a diagnosis of Lynch syndrome). The exact correlation is unclear since the *BRAF* gene does not contain a coding microsatellite sequence. Some studies propose that the improved prognosis is attributed to the protective role of MSI and the resulting immunogenicity of TILs, which act against tumor dissemination [66]. This would explain the lower prevalence of MSI in a metastatic setting. In metastatic CRC, the data on the prognostic influence of MSI status are not well understood yet. Certain studies demonstrate a worse prognosis in MSI-H metastatic tumors compared

to MSS ones [59,67]. In terms of its predictive value, it is believed that the resistance to 5-fluorouracil (5-FU) therapy observed in MSI-high metastatic CRC may be one of the factors contributing to a worse prognosis [68]. In addition, the stage III CRC patients with Lynch syndrome treated with 5-FU do not demonstrate a five-year survival benefit compared to untreated patients [12]. The better outcome of patients is certainly sustained by the introduction of immunotherapy, which has a substantial effect on patient's prognosis.

**Nutritional prognostic index**

It has been documented that an inflammatory response after tumorigenesis leads to cancer-associated malnutrition [69]. The inflammatory cytokine interleukin 6 plays a key role in regulating albumin production by hepatocytes, which partly explains why chronic inflammation contributes to hypoproteinemia in CRC patients [70]. Patients with gastrointestinal cancers are particularly susceptible to poor nutritional status, and their preoperative nutritional condition is closely linked to their clinical outcomes [69,71]. Several nutritional assessment tools have been developed, including the Onodera's Prognostic Nutritional Index (OPNI). This index uses two serum parameters – albumin and total lymphocyte count – to evaluate both the nutritional and inflammatory status of a patient through a mathematical formula. Research has demonstrated that OPNI is linked to patient prognosis, with those having a higher pretreatment OPNI showing significantly improved overall survival [72].

**Conclusion**

Our investigation into epidemiology, risk factors and prognostic biomarkers provides substantial evidence that a patient's preexisting conditions, along with the immunohistopathological features of their tumor, play a critical role in determining both survival outcomes and treatment efficacy across all stages of CRC. Nutritional status, inflammation, immune response, and the presence of comorbidities are intricately connected

to the progression and prognosis of the disease. These findings reinforce the importance of considering a broad range of biological factors when evaluating patients, as they contribute to variations in clinical outcomes.

As we move further into the era of personalized medicine, where treatment strategies are increasingly tailored to individual patients, the demand for reliable, accessible biomarkers becomes even more pressing. The growing complexity and cost of novel therapeutic options make it crucial to identify biomarkers that can not only guide treatment decisions, but also do so in a way that is both efficient and affordable. In this context, the development of accurate, cost-effective biomarkers has the potential to optimize treatment strategies, improve patient outcomes, and address the financial burden associated with advanced cancer therapies. This underscores the urgent need for ongoing research to establish biomarkers that meet these evolving clinical needs.

**References**

1. Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl Oncol* 2021; 14(10): 101174. doi: 10.1016/j.tranon.2021.101174.
2. National Health Information Center, Cancer incidence in the Slovak Republic 2014. [online]. Available from: [https://www.nczisk.sk/Statisticka\\_vystupy/Tematicke\\_statisticka\\_vystupy/Onkologia/Vystupy\\_NOR\\_SR/Pages/Incidenca-zhubnych-nadorov.aspx](https://www.nczisk.sk/Statisticka_vystupy/Tematicke_statisticka_vystupy/Onkologia/Vystupy_NOR_SR/Pages/Incidenca-zhubnych-nadorov.aspx).
3. National Health Information Center, National Cancer Registry of the Slovak Republic – Presentation of outputs. [online]. Available from: <https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/>.
4. Statistical Office of the Slovak Republic. Source work – causes of death. [online]. Available from: <https://slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/themes/demography/population/indicators>.
5. Safaei Diba C. Cancer incidence in the Slovak Republic 2012. Bratislava: NHIC 2021.
6. Ferlay J, Ervik M, Lam F et al. Global Cancer Observatory: Cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. [online]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>.
7. Murphy N, Ward HA, Jenab M et al. Heterogeneity of colorectal cancer risk factors by anatomical subsite in 10 European countries: a multinational cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17(7): 1323–1331. doi: 10.1016/j.cgh.2018.07.030.
8. Vuik FER, Nieuwenburg SAV, Bardou M et al. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. *Gut* 2019; 68(10): 1820–1826. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317592.
9. Duan B, Zhao Y, Bai J et al. Colorectal cancer: an overview. *Gastrointest Cancers* 2022.
10. American Cancer Society updates its colorectal cancer screening guideline. *Cancer* 2024; 24(18): 3631–3632. doi: 10.1002/cncr.31742.



11. Tian Y, Kharazmi E, Sundquist K et al. Familial colorectal cancer risk in half siblings and siblings: nationwide cohort study. *BMJ* 2019; 364: l803. doi: 10.1136/bmj.l803.
12. Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2008; 135(4): 1079–1099. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.076.
13. Schmid D, Leitzmann MF. Television viewing and time spent sedentary in relation to cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(7): dju008. doi: 10.1093/jnci/dju098.
14. Xue K, Li FF, Chen YW et al. Body mass index and the risk of cancer in women compared with men: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer Prev* 2017; 26(1): 94–105. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000231.
15. Tabung FK, Liu L, Wang W et al. Association of dietary inflammatory potential with colorectal cancer risk in men and women. *JAMA Oncol* 2018; 4(3): 366–373. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.4844.
16. Secretan B, Straif K, Baan R et al. A review of human carcinogens – part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol* 2009; 10(11): 1033–1034. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70326-2.
17. Zheng X, Hur J, Nguyen LH et al. Comprehensive assessment of diet quality and risk of precursors of early-onset colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2021; 113(5): 543–552. doi: 10.1093/jnci/djaa164.
18. O’Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(19): 1420–1425. doi: 10.1093/jnci/djh275.
19. Kim AY. Imaging diagnosis of colorectal cancer. *J Korean Med Ass* 2010; 53(7): 562–568. doi: 10.5124/jkma.2010.53.7.562.
20. Dienstmann R, Mason MJ, Sinicrope F et al. Prediction of overall survival in stage II and III colon cancer beyond TNM system: a retrospective, pooled biomarker study. *Ann Oncol* 2017; 28(5): 1023–1031. doi: 10.1093/annonc/mdx052.
21. Ueno H, Mochizuku H, Akagi Y et al. Optimal colorectal cancer staging criteria in TNM classification. *J Clin Oncol* 2012; 30(13): 1519–1526. doi: 10.1200/JCO.2011.39.4692.
22. Tsikitis VL, Larson DW, Huebner M et al. Predictors of recurrence free survival for patients with stage II and III colon cancer *BMC Cancer* 2014; 14(1): 336. doi: 10.1186/1471-2407-14-336.
23. Argilés G, Tabernero J, Labianca R et al. Localised colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31(10): 1291–1305. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.022.
24. Ong MLH, Schofield JB. Assessment of lymph node involvement in colorectal cancer. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8(3): 179–192. doi: 10.4240/wjgs.v8.i3.179.
25. Sargent D, Sobrero A, Grothey A et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2009; 27(6): 872–877. doi: 10.1200/JCO.2008.19.5362.
26. Zacharakis M, Xynos ID, Lazaris A et al. Predictors of survival in stage IV metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res* 2010; 30(2): 653–660.
27. Goldberg RM, Rothenberg ML, Van Cutsem E et al. The continuum of care: a paradigm for the management of metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2007; 12(1): 38–50. doi: 10.1634/theoncologist.12-1-38.
28. Holch JW, Demmer M, Lamersdorf C et al. Pattern and dynamics of distant metastases in metastatic colorectal cancer. *Visc Med* 2017; 33(1): 70–75. doi: 10.1159/000454687.
29. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist J et al. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci Rep* 2016; 6(1): 29765. doi: 10.1038/srep29765.
30. Derwinger K, Kodeda K, Bexé-Lindskog E et al. Tumour differentiation grade is associated with TNM staging and the risk of node metastasis in colorectal cancer. *Acta Oncol* 2010; 49(1): 57–62. doi: 10.3109/02841860903334411.
31. Ueno H, Kajiwaraya Y, Shimazaki H et al. New criteria for histologic grading of colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2012; 36(2): 193–201. doi: 10.1097/PAS.0b013e318235edee.
32. Imai T. The growth of human carcinoma: a morphological analysis. *Fukuoka Igaku Zasshi* 1954; 45: 72–102.
33. Acloque H, Adams MS, Fishwick K et al. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease. *J Clin Invest* 2009; 119(6): 1438–1449. doi: 10.1172/JCI38019.
34. Shinto E, Jass JR, Tsuda H et al. Differential prognostic significance of morphologic invasive markers in colorectal cancer: tumor budding and cytoplasmic podia. *Dis Colon Rectum* 2006; 49(9): 1422–1430. doi: 10.1007/s10350-006-0595-1.
35. Ohtsuki K, Koyama F, Tamura T et al. Prognostic value of immunohistochemical analysis of tumor budding in colorectal carcinoma. *Anticancer Res* 2008; 28(3B): 1831–1836.
36. Hase K, Shatney C, Johnson D et al. Prognostic value of tumor “budding” in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1993; 36(7): 627–635. doi: 10.1007/BF02238588.
37. Lugli A, Karamitopoulou E, Panayiotides I et al. CD8+ lymphocytes/ tumour-budding index: an independent prognostic factor representing a “pro-/anti-tumour” approach to tumour host interaction in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009; 101(8): 1382–1392. doi: 10.1038/sj.bjc.6605318.
38. Diakos CI, Charles KA, McMillan DC et al. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. *Lancet Oncol* 2014; 15(11): e493–e503. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70263-3.
39. Nozoe T, Matsumata T, Kitamura M et al. Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator for prognosis in colorectal cancer. *Am J Surg* 1998; 176(4): 335–338. doi: 10.1016/S0002-9610(98)00204-9.
40. Maeda K, Shibutani M, Otani H et al. Inflammation-based factors and prognosis in patients with colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2015; 7(8): 111. doi: 10.4251/wjgov7.i8.111.
41. Kwon HC, Kim SH, Oh SY et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers* 2012; 17(3): 216–222. doi: 10.3109/1354750X.2012.656705.
42. Facciorusso A, Del Prete V, Crucinio N et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio predicts survival after radiofrequency ablation for colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol* 2016; 22(16): 4211–4218. doi: 10.3748/wjg.v22.i16.4211.
43. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K et al. Inflammation-based prognostic system predicts survival after surgery for stage IV colorectal cancer. *Am J Surg* 2013; 205(1): 22–28. doi: 10.1016/j.amjsurg.2012.04.012.
44. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer* 2011; 47(17): 2633–2641. doi: 10.1016/j.ejca.2011.03.028.
45. Sun F, Tan YA, Gao QF et al. Circulating fibrinogen to pre-albumin ratio is a promising biomarker for diagnosis of colorectal cancer. *J Clin Lab Anal* 2019; 33(1): e22625. doi: 10.1002/jcla.22635.
46. Lo Presti E, Dieli F, Meraviglia S. Tumor-Infiltrating  $\gamma\delta$  T lymphocytes: pathogenic role, clinical significance, and differential programming in the tumor microenvironment. *Front Immunol* 2014; 5: 607. doi: 10.3389/fimmu.2014.00607.
47. Sasada T, Suekane S. Variation of tumor-infiltrating lymphocytes in human cancers: controversy on clinical significance. *Immunotherapy* 2011; 3(10): 1235–1251. doi: 10.2217/imt.11.106.
48. Ko YS, Pyo JS. Clinicopathological significance and prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal cancer. *Int J Biol Markers* 2019; 34(2): 132–138. doi: 10.1177/1724600818817320.
49. Alexander PG, McMillan DC, Park JH. The local inflammatory response in colorectal cancer – type, location or density? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2020; 83: 101949. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.101949.
50. Idos GE, Kwok J, Bonthala N et al. The prognostic implications of tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2020; 10(1): 3360. doi: 10.1038/s41598-020-60255-4.
51. Eriksen AC, Sørensen FB, Lindebjerg J et al. The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in stage II colon cancer. A nationwide population-based study. *Transl Oncol* 2018; 11(4): 979–987. doi: 10.1016/j.tranon.2018.03.008.
52. Malka D, Lièvre A, André T et al. Immune scores in colorectal cancer: where are we? *Eur J Cancer* 2020; 140: 105–118. doi: 10.1016/j.ejca.2020.08.024.
53. Burotto M, Chiou VL, Lee JM et al. The MAPK pathway across different malignancies: a new perspective. *Cancer* 2014; 120(22): 3446–3456. doi: 10.1002/cncr.28864.
54. French AJ, Sargent DJ, Burgart LJ et al. Prognostic significance of defective mismatch repair and BRAF V600E in patients with colon cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(11): 3408–3415. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1489.
55. Chen D, Huang JF, Liu K et al. BRAFV600E mutation and its association with clinicopathological features of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(3): e90607. doi: 10.1371/journal.pone.0090607.
56. Bourhis A, De Luca C, Cariou M et al. Evaluation of KRAS, NRAS and BRAF mutational status and microsatellite instability in early colorectal carcinomas invading the submucosa (pT1): towards an in-house molecular prognostication for pathologists? *J Clin Pathol* 2020; 73(11): 741–747. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206496.
57. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 2014; 20(20): 5322–5330. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0332.
58. Samowitz WS, Sweeney C, Herrick J et al. Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers. *Cancer Res* 2005; 65(14): 6063–6069. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0404.
59. Tran B, Kopetz S, Tie J et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2011; 117(20): 4623–4632. doi: 10.1002/cncr.26086.
60. Prior IA, Lewis PD, Mattos C. A comprehensive survey of ras mutations in cancer. *Cancer Res* 2012; 72(10): 2457–2467. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2612.
61. Bos JL, Fearon ER, Hamilton SR et al. Prevalence of ras gene mutations in human colorectal cancers. *Nature* 1987; 327(6120): 293–297. doi: 10.1038/327293a0.
62. Guinney J, Dienstmann R, Wang X et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015; 21(11): 1350–1356. doi: 10.1038/nm.3967.
63. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342(2): 69–77. doi: 10.1056/NEJM200001133420201.
64. Raut CP, Pawlik TM, Rodriguez-Bigas MA. Clinicopathologic features in colorectal cancer patients with microsatellite instability. *Mutat Res* 2004; 568(2): 275–282. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2004.05.025.



65. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(10): 919–932. doi: 10.1056/NEJMra012242.
66. Toh JWT, Phan K, Reza F et al. Rate of dissemination and prognosis in early and advanced stage colorectal cancer based on microsatellite instability status: systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2021; 36(8): 1573–1596. doi: 10.1007/s00384-021-03874-1.
67. Kim CG, Ahn JB, Jung M et al. Effects of microsatellite instability on recurrence patterns and outcomes in colorectal cancers. *Br J Cancer* 2016; 115(1): 25–33. doi: 10.1038/bjc.2016.161.
68. Gelsomino F, Barbolini M, Spallanzani A et al. The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: a review. *Cancer Treat Rev* 2016; 51: 19–26. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.10.005.
69. Delmore G. Assessment of nutritional status in cancer patients: widely neglected? *Support Care Cancer* 1997; 5(5): 376–380. doi: 10.1007/s005200050095.
70. Fujii T, Sutoh T, Morita H et al. Serum albumin is superior to prealbumin for predicting short-term recurrence in patients with operable colorectal cancer. *Nutr Cancer* 2012; 64(8): 1169–1173. doi: 10.1080/01635581.2012.718034.
71. Nozoe T, Kimura Y, Ishida M et al. Correlation of pre-operative nutritional condition with post-operative complications in surgical treatment for oesophageal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28(4): 396–400. doi: 10.1053/ejso.2002.1257.
72. Nozoe T, Kohno M, Iguchi T et al. The prognostic nutritional index can be a prognostic indicator in colorectal carcinoma. *Surg Today* 2012; 42(6): 532–535. doi: 10.1007/s00595-011-0061-0.

# Hodnocení kvality života pacientů v radioterapii

## Quality of life assessment in radiotherapy

Procházková K.<sup>1</sup>, Kazda T.<sup>1,2</sup>, Šlampa P.<sup>1</sup>, Selingerová I.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ Brno

<sup>2</sup>Výzkumné centrum aplikované molekulární onkologie (RECAMO), MOÚ Brno

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

### Souhrn

**Východiska:** Kvalita života pacienta je nedílnou součástí hodnocení protinádorové léčby. S jejím hodnocením se můžeme setkat zejména v rámci klinických studií a výzkumných projektů, ale stále častěji je zařazováno také do rutinního provozu. V radioterapii je třeba tento ukazatel hodnotit zejména s nástupem nových frakcionačních režimů, které mají zajistit lepší klinické výsledky, ale rovněž stejnou či lepší kvalitu života pacientů oproti jinému frakcionačnímu schématu. Způsobů, jak kvalitu života měřitelně zhodnotit, je několik. Nejčastěji jsou využívány dotazníky vyplňované pacienty, a jedná se tedy o subjektivní přístup. Nezbytné je zvolit správnou metodiku, zejména typ a formu dotazníků s ohledem na specifickou situaci (diagnózu, léčbu apod.). **Cíl:** V tomto edukačním přehledovém článku je definována kvalita života a její role v léčbě pacienta radioterapií. Dále jsou podrobně popsány vybrané způsoby hodnocení kvality života v radioterapii. Důraz je pak kladen zejména na dostupná dotazníková šetření, generická či specifická. Mezi nejběžněji používané dotazníky kvality života patří dotazníky od skupiny EORTC, FACIT dotazníky a dotazníky EQ-5D, SF-36, WHOQOL-100 a WHOQOL-BREF. Všeobecný dotazník EORTC QLQ-C30, který je také často používán v radioterapii, je použit pro demonstraci vyhodnocení dotazníku na jednom vyplněném dotazníku konkrétním pacientem. **Závěr:** Kvalita života onkologického pacienta se řadí mezi nejdůležitější hodnocení výstupů péče (Patient Reported Outcomes Measures – PROMs) a sběr dat k jejímu hodnocení by měl být součástí běžné praxe také v radiační onkologii, zejména pak u zavádění nového frakcionačního režimu. Tento přehledový článek má za cíl poukázat na různorodé možnosti hodnocení kvality života, různé typy generických a specifických dotazníků a také zdůraznit určitá doporučení a postupy nutné pro kvalitní vyhodnocení těchto dotazníků.

### Klíčová slova

kvalita života – radioterapie – onkologie

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

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

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

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



**Ing. Kateřina Procházková**

Klinika radiační onkologie

LF MU a MOÚ Brno

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: katerina.polachova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 8. 2024

Přijato/Accepted: 25. 10. 2024

doi: 10.48095/ccko202525

## Summary

**Background:** The patient's quality of life is an integral part of the evaluation of anticancer treatment. We can meet its evaluation mainly within the framework of clinical studies and research projects, but it is increasingly included in routine clinical practice as well. In radiotherapy, this indicator needs to be evaluated especially with the advent of new fractionation regimes, which are supposed to ensure better clinical results, but also the same or better quality of life for patients compared to another fractionation scheme. There are several ways to measurably evaluate the quality of life. Questionnaires filled in by patients are most often used, so this is a subjective approach. It is essential to choose the right methodology, especially the type and form of questionnaires with regard to the specific situation (diagnosis, treatment, etc.). **Aim:** In this educational review article, quality of life and its role in the treatment of a patient with radiotherapy are defined. Next, selected methods of quality of life assessment in radiotherapy are described in detail. Emphasis is placed especially on available questionnaire surveys, generic or specific. Among the most commonly used quality of life questionnaires are those from the EORTC group, FACIT questionnaires and the EQ-5D, SF-36, WHOQOL-100 and WHOQOL-BREF questionnaires. The general EORTC QLQ-C30 questionnaire, which is also often used in radiotherapy, is used to demonstrate the assessment on one specific example of a questionnaire completed by a patient. **Conclusion:** The quality of life of an oncology patient ranks among the most important evaluations of care outcomes (patient reported outcomes measures), and data collection for its evaluation should be part of routine clinical practice in radiation oncology as well, especially when introducing a new fractionation regimen. The purpose of this educational review article is to point out the various possibilities for evaluating the quality of life, different types of generic and specific questionnaires, and also to emphasize certain recommendations and procedures necessary for quality evaluation of questionnaires.

## Key words

quality of life – radiotherapy – oncology

## Úvod

Kvalita života (quality of life – QoL) je pojem, který je Světovou zdravotnickou organizací (World Health Organization – WHO) definován jako individuální vnímání své pozice v životě v kontextu kultury a hodnotových systémů, ve kterých pacient žije, a ve vztahu ke svým cílům, očekáváním, standardům a zájmům [1]. Kvalita života je velice subjektivní veličinou, kterou se snažíme pomocí různých nástrojů objektivně vyjádřit. Definuje nám poté v měřitelných a statisticky zpracovatelných hodnotách, jak pacient individuálně vnímá vliv své nemoci a její léčby na svůj život a jeho fyzické, psychické, sociální a kulturní aspekty. Ona subjektivita pro tuto veličinu je úzce spjatá i s Maslowovou pyramidou potřeb (základní tělesné a fyziologické potřeby, potřeba bezpečí a jistoty, potřeba lásky, přijetí a sounáležitosti, potřeba uznání a úcty a také potřeba seberealizace) [2] a vlastní posloupností životních hodnot. Kvalitu života ovlivňuje nejen samotná nemoc a její léčba, ale i mnoho dalších faktorů, jako je věk, pohlaví, rodinné zázemí, vzdělání či ekonomická situace [3,4]. Často se můžeme setkat i s pojmem tzv. health-related quality of life (HRQoL), který popisuje kvalitu života navázanou na zdravotní stav pacienta a měřitelně určuje individuálně vnímaný zdravotní stav a jeho vliv na fungování jedince v běžném životě. Toto pojmenování je ve své pod-

statě přesnější a odpovídá lépe definici tohoto důležitého ukazatele, jak jej používáme u onkologických pacientů [5].

Cílem tohoto edukačního přehledového článku je shrnout obecné aspekty hodnocení kvality života pacientů podstupujících radioterapii a sumarizovat data o nejčastěji používaných dotaznících kvality života v radioterapii. Na příkladu dotazníku Quality of Life Questionnaire C30 (QLQ-C30) pak prezentujeme postup hodnocení se statistickou analýzou.

### Způsoby hodnocení kvality života

Pro zhodnocení kvality života je nejčastěji využívána forma dotazníku. Dotazníky mohou být buď generické, tedy všeobecné, nebo specifické. V průběhu let bylo vytvořeno mnoho dotazníků pro tyto účely.

### Generické dotazníky

Standardně se mezi nejčastější generické dotazníky řadí dotazník v pěti dimenzích EQ-5D od skupiny EuroQoL, dotazníky WHOQOL-100 o 100 položkách a WHOQOL-BREF o 26 položkách od WHO a dotazník Short Form SF-36 o 36 položkách vytvořený autorským kolektivem Ware et al. v roce 1992 [6]. V prostředí onkologické léčby se můžeme v dnešní době setkat se všemi uvedenými generickými dotazníky kvality života, častěji se však využívají speci-

fické dotazníky [1,4,7–9]. Generické dotazníky a jejich klinické využití shrnuje tab. 1 [10–21].

### EQ-5D

Dotazník EQ-5D, celým názvem EQ-5D-5L, byl vytvořen skupinou EuroQoL v roce 2009 jako efektivnější verze dotazníku EQ-5D-3L, který obsahoval pouze tři úrovně potíží. Skládá se z jedné stránky, kde pacient hodnotí pět aspektů kvality života – mobilita, sebeobsluha, obvyklá činnost, bolest/obtíže a úzkost/deprese – a hodnotí je v pěti možných úrovních – žádné potíže, lehké potíže, střední potíže, více potíží a extrémní potíže. Na druhé straně je pak vizuální analogová škála s vyznačenými hodnotami 0–100. Na této škále pak dotazovaný ohodnotí svůj zdravotní stav s tím, že 0 je nejhorší a 100 nejlepší. Hodnocení by mělo být vždy aktuální pro daný den dotazování. Tato forma je velice jednoduchá a stručná, a pacient tak může snadno ohodnotit svůj subjektivně vnímaný zdravotní stav, aniž by byl výrazně časově zatěžován. Zároveň lze kvalitu života velice dobře kvantitativně zhodnotit a použít tuto hodnotu pro další analýzy [10].

### WHOQOL-100 a WHOQOL-BREF

Dotazník WHOQOL-100 obsahuje 100 otázek v šesti doménách, které pacient hodnotí odpověďmi v kategoriích vůbec ne, trochu, středně, hodně, maximálně. Domény jsou rozděleny na fy-

Tab. 1. Přehled generických dotazníků kvality života.

Název dotazníku	Zdroj dotazníku	Zahájení používání	Krátká charakteristika	Vhodné klinické situace
EQ-5D-5L [10]	<a href="https://euroqol.org/information-and-support/euroqol-instruments/eq-5d-5l/">https://euroqol.org/information-and-support/euroqol-instruments/eq-5d-5l/</a>	2009	Hodnotí se 5 položek, mobilita, sebeobsluha, obvyklá činnost, bolest/obtíže a úzkost/deprese. Tyto aspekty se hodnotí v 5 úrovních. Dále pacient na VAS hodnotí svůj zdravotní stav od 0 do 100.	Pro následné analýzy nákladové efektivity, pro nahrazení QLQ-C30, pro větší soubor pacientů jako jsou např. publikace real world evidence [11–14].
WHOQOL-100 [15]	<a href="https://www.who.int/tools/whoqol/whoqol-100">https://www.who.int/tools/whoqol/whoqol-100</a>	1994	Kvalita života je hodnocena v 100 položkách, rozdělených do 6 domén (fyzická, psychologická, sociální prostředí, úroveň nezávislosti a duchovno).	V minulosti byl dotazník využíván i v klinické praxi v onkologii, nyní se využívá spíše pro socioekonomické a politické studie týkající se subjektivního vnímání kvality života a zdravotního stavu. Byl rovněž kritizován pro svou délku.
WHOQOL-BREF [16]	<a href="https://www.who.int/tools/whoqol/whoqol-bref">https://www.who.int/tools/whoqol/whoqol-bref</a>	1998	Kvalita života je hodnocena v 26 položkách, které jsou členěny do 4 domén (fyzická, psychologická, sociální a prostředí) a je stručnější verzí WHOQOL-100.	V minulosti byl dotazník využíván i v klinické praxi v onkologii, nyní se využívá spíše pro socioekonomické a politické studie týkající se subjektivního vnímání kvality života a zdravotního stavu. Je využíván hojněji než WHOQOL-100 pro uživatelsky praktickou délku a vyhodnocení.
SF-36 [17]	<a href="https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form.html">https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form.html</a>	1992	Kvalita života je hodnocena v 36 položkách, rozdělených do 3 domén – fyzická role, emocionální role a sociální funkce.	Podobně jako dotazník EQ-5D má tento dotazník široké využití napříč klinickou praxí. V onkologii a konkrétně radioterapii pak dobře doplní specifické dotazníky pro danou diagnózu a snadno se z něj vyhodnotí celkové skóre kvality života i pro ekonomické analýzy [18–21].

VAS – vizuální analogová škála

zickou, psychologickou, na úroveň nezávislosti, sociální vztahy, prostředí a duchovno. Jelikož jde o poměrně obsáhlý dotazník, který je časově náročný, vytvořila WHO stručnější verzi ve formě WHOQOL-BREF. Ten se člení pouze na čtyři domény (fyzickou, psychologickou, sociální vztahy a prostředí) a dvě zcela samostatné otázky, které hodnotí celkové vnímání kvality života jednotlivcem a celkové vnímání vlastního zdraví jednotlivcem [22–25].

### SF 36

Společnost RAND vytvořila generický dotazník SF-36, který je obsahově poměrně krátký a umožňuje subjektu zhodnotit jeho zdravotní stav. Je určen jako všechny generické dotazníky pro obec-

nou populaci. Dotazník můžeme rozdělit na fyzickou aktivitu, omezení fyzické aktivity, omezení způsobené emočními problémy, vitalitu, celkové psychické zdraví, společenskou aktivitu, tělesnou bolest, celkové vnímání zdraví a změnu zdraví. Měřítka jsou rozvinuta do 36 otázek. Na každou otázku je pět možných slovních odpovědí hodnocených skórem 1–5, které se při finálním vyhodnocení mění dle skórovacího algoritmu na finální hodnotu v rozmezí 0–100, kdy 100 je perfektní zdraví [26–28].

### Specifické dotazníky pro onkologii (k použití v radioterapii)

Onkologická diagnóza má pro každého jedince velký vliv na jeho kvalitu

života. Radioterapie je častou modalitou v rámci léčby maligních onemocnění, přičemž se jedná o léčbu časově náročnou a také nákladnou. Ozáření je často spojeno s každodenním docházením ambulantního pacienta na ozařovnu. Dochází k narušení jeho pracovního a rodinného života i každodenní rutiny. Radioterapie také způsobuje řadu nepříjemných nežádoucích účinků, jako jsou kožní reakce, reakce na sliznicích, a toxicitu gastrointestinálního či urogenitálního traktu, jako jsou průjemy, sexuální potíže a potíže při močení. Nejen pro možnost minimalizace rizika rozvoje těchto nežádoucích účinků je podstatné systematicky hodnotit kvalitu života těchto pacientů. Jelikož kvalita života onkologického pacienta má svá speci-

Tab. 2. Přehled specifických dotazníků kvality života FACIT a EORTC QLQ [30,31].

Název dotazníku	Cílová diagnóza	Počet otázek
FACT-G	onkologická onemocnění	27
FACT-B	nádory prsu	37
FACT-BI	nádory močového měchýře	39
FACT-Br	nádory mozku	50
FACT-C	kolorektální nádory	36
FACT-CNS	nádory CNS	39
FACT-CTCL	T-buněčné lymfomy	46
FACT-Cx	nádory děložního čípku	39
FACT-E	nádory jícnu	44
FACT-En	nádory endometria	43
FACT-Ga	nádory žaludku	46
FACT-HN	nádory hlavy a krku	39
FACT-Hep	nádory jater a žlučníku	45
FACT-L	nádory plic	36
FACT-Leu	leukemie	44
FACT-Lym	lymfomy	42
FACT-M	melanomy	51
FACT-MM	mnohočetné myelomy	41
FACT-NP	nádory nazofaryngu	43
FACT-O	nádory vaječníku	39
FACT-P	nádory prostaty	39
FACT-V	nádory vulvy	46
EORTC QLQ-C30	onkologická onemocnění	30
EORTC QLQ-BN20	nádory mozku	20
EORTC QLQ-BR42	nádory prsu	42
EORTC QLQ-BRCX24	nádory děložního čípku	24
EORTC QLQ-CR29	kolorektální nádory	29
EORTC QLQ-STO22	nádory žaludku	22
EORTC QLQ-HN43	nádory hlavy a krku	43
EORTC QLQ-HCC18	nádory jater	18
EORTC QLQ-HL27	Hodgkinovy lymfomy	27
EORTC QLQ-LC29	nádory plic	29
EORTC QLQ-MEL38	melanomy	38
EORTC QLQ-OES18	nádory jícnu	18
EORTC QLQ-OV28	nádory vaječníku	28
EORTC QLQ-PAN26	nádory slinivky	26
EORTC QLQ-PR25	nádory prostaty	25

fika, je vhodnější používat specifické dotazníky. Mezi nejrozšířenější v klinické praxi patří FACIT a EORTC QLQ, které

mají jednak všeobecné dotazníky pro pacienty s onkologickým onemocněním, tak i specifické verze dotazníků pro

jednotlivé onkologické diagnózy. Dotazníky pacienti zpravidla vyplňují před zahájením léčby, bezprostředně po léčbě a pak při jejich pravidelném sledování v rámci follow-up.

### FACIT

Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) je všeobecné označení pro mnoho dotazníků kvality života souvisejících se zdravím a zaměřených na zvládnutí chronických onemocnění. Mezi ně se řadí také dotazníky koncipované pro onkologická onemocnění. Pro všechny onkologické pacienty je vytvořen dotazník Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G), který se zaměřuje na obecné hodnocení léčby rakoviny a zdravotního stavu pacientů. Má 27 položek ve čtyřech základních podoblastech kvality života: fyzická pohoda, sociální/rodinná pohoda, emocionální pohoda a funkční pohoda. Skupina FACIT rovněž vyvinula 21 nádorově specifických dotazníků pro jednotlivé onkologické diagnózy, které nám umožní ještě přesnější a objektivnější hodnocení takto subjektivního ukazatele. Tyto specifické dotazníky mají kolem 30–50 otázek. Přehledný rozpis dostupných dotazníků se nachází v tab. 2. Pro všechny dotazníky jsou dostupné skórovací algoritmy pro jejich správnou interpretaci. Tyto dotazníky využívají častěji země mimo Evropu [29,30].

### EORTC QLQ

Evropská společnost EORTC vytvořila skupinu, která se zabývá kvalitou života onkologických pacientů a zejména také vyvíjením dotazníků pro její správné hodnocení. V Evropě se tak hojně využívají dotazníky vytvořené touto skupinou. Hlavním a všeobecným dotazníkem pro všechny onkologické pacienty je dotazník QLQ-C30, který se skládá z 30 otázek se čtyřmi možnými odpověďmi (vůbec ne, trochu, dost opravdu hodně) a u dvou otázek je odpověď ve formě škály o 1–7 bodech, kdy číslo 1 je velmi špatné a 7 vynikající hodnocení. Knihovna těchto dotazníků skýtá více než 75 dotazníků, které jsou nádorově specifické (a zahrnují oficiální překlady do několika jazyků, vč. češtiny). Všechny tyto dotazníky obsahují 20–43 otázek



zek. Přehledný rozpis nejčastěji užívaných dostupných dotazníků se nachází v tab. 2. Většinou se využívají dohromady s všeobecným dotazníkem QLQ-C30, a pacient má tedy vyplnit okolo 70 otázek. Jejich vyplnění v praxi zabere kolem 30 min [31–34].

Příklad možného hodnocení dotazníku kvality života je prezentován na oficiálním postupu pro jeden z nejčastěji využívaných dotazníků v onkologii – EORTC QLQ-C30. Skórovací manuály pro tento a jiné dotazníky jsou volně dostupné na internetových stránkách skupiny EORTC [35]. Jednotlivé otázky často nejsou hodnoceny samostatně, ale jsou seskupovány do tzv. škál, které jsou definovány v příslušném manuálu. Škály jsou děleny na dva typy – funkční a symptomatické. Samostatně je pak hodnocen celkový zdravotní stav (general health state – GHS). Pro dané škály jsou následně určena numerická skóre v rozmezí 0–100. Vyšší numerické skóre na funkční škále či GHS je spojeno s lepší kvalitou života, naopak vyšší skóre na symptomatické škále znamená vyšší úroveň příznaků nebo problémů, tedy i horší kvalitu života.

Dotazník EORTC QLQ-C30, vhodný pro všechna onkologická onemocnění, obsahuje 30 otázek. Jednotlivé položky lze rozdělit na pět funkčních škál (fyzické – otázky 1–5, sociální – otázky 6 a 7, emocionální – otázky 21–24, kognitivní – otázky 20–25 a schopnosti plnit každodenní aktivity – otázky 26 a 27), tři škály symptomů (únava – otázky 10, 12 a 18, bolest – otázky 9 a 19 a nevolnost/zvracení – otázky 14 a 15), GHS (otázky 29 a 30) a šest jednotlivých symptomatických položek (dušnost – otázka 8, nespavost – otázka 11, ztráta chuti k jídlu – otázka 13, zácpa – otázka 16, průjem – otázka 17 a finanční potíže – otázka 28).

Pro každou škálu se nejprve musí určit tzv. hrubé skóre (rough score – RS). To je vyhodnoceno jako průměr pacientova hodnocení u jednotlivých položek, tedy součet hodnocení jednotlivých položek dělený počtem položek. Toto číslo je pomocí lineární transformace vzorcem definovaným v manuálu přepočteno na skóre S tak, aby všechny škály byly v rozmezí 0–100. Poznamenejme, že vzorec pro výpočet skóre S zahrnuje hodnotu

10.	Potřeboval/a jste si odpočinout?	1	2	3	4			
11.	Měl/a jste potíže se spaním?	1	2	3	4			
12.	Cítil/a jste se slabý/á?	1	2	3	4			
<b>Během minulého týdne:</b>								
		<b>Vůbec ne</b>	<b>Trochu</b>	<b>Dost</b>	<b>Velmi hodně</b>			
17.	Měl/a jste průjem?	1	2	3	4			
18.	Byl/a jste unaven/a?	1	2	3	4			
19.	Narušovala bolest Vaše každodenní aktivity?	1	2	3	4			
20.	Měl/a jste obtíže soustředit se na takové věci jako je čtení novin nebo sledování televize?	1	2	3	4			
21.	Cítil/a jste napětí?	1	2	3	4			
22.	Cítil/a jste obavy?	1	2	3	4			
23.	Cítil/a jste podráždění?	1	2	3	4			
24.	Cítil/a jste se být deprimován/a?	1	2	3	4			
25.	Měl/a jste potíže zapamatovat si věci?	1	2	3	4			
26.	Zasahovala Vaše fyzická kondice nebo léčba do Vašeho rodinného života?	1	2	3	4			
27.	Zasahovala Vaše fyzická kondice nebo léčba do Vaší společenské aktivity?	1	2	3	4			
28.	Způsobila Vám Vaše fyzická kondice nebo léčba finanční obtíže?	1	2	3	4			
<b>U následujících otázek prosím zakroužkujte v rozmezí od 1 do 7 tu odpověď, která se pro Vás nejlépe hodí</b>								
29.	Jak byste ohodnotil/a svoje celkové <u>zdraví</u> v průběhu minulého týdne?	1	2	3	4	5	6	7
					Velmi špatné			Vynikající
30.	Jak byste ohodnotil/a svoji celkovou <u>kvalitu života</u> v průběhu minulého týdne?	1	2	3	4	5	6	7
					Velmi špatná			Vynikající

Obr. 1. Ukázka hodnocení testu QLQ-C30.

rozsah (range), což je číslo, které odpovídá rozsahu jednotlivých položek zahrnutých v dané škále. V manuálu, který lze stáhnout na výše uvedeném od-

kazu, je popsán i postup v případě, že některé položky chybí, protože nebyly pacientem zodpovězeny. Avšak pokud celkem chybí více než půlka odpovědí,

nedoporučuje se dotazník k hodnocení zařadit. Pro celkové hodnocení může být vypočítáno souhrnné skóre jako průměr 13 z 15 hodnocených škál QLQ-C30 (GHS a finanční potíže nejsou zahrnuty) [35]. Je nutno upozornit, že pro výpočet souhrnného skóre musí být stupnice symptomatologické škály nejprve obrácena, aby bylo dosaženo stejného směru jednotlivých stupnic všech škál a mohl být počítán průměr. Postup je přehledně popsán na příkladu v následujícím odstavci [36].

V následující části uvádíme konkrétní příklad výpočtů příslušných skóre. Na obr. 1 je ukázka dotazníku QLQ-C30. V dotazníku vidíme zodpovězených pár otázek pacientem. Jedná se o čtyři otázky týkající se emocionální funkční škály, tři otázky ze škály symptomů únavy a otázky pro vyhodnocení GHS, které jsou použity pro demonstraci postupu výpočtů skóre. Následuje výpočet skóre S a vzhled do hodnocení souhrnného skóre.

Emocionální funkční škálu vyhodnotíme z otázek 21–24. Nejprve vypočteme hodnotu RS spočítáním průměrné hodnoty odpovědí pro tyto čtyři otázky jako  $RS = (Q_{21} + Q_{22} + Q_{23} + Q_{24})/4 = (3 + 2 + 3 + 3)/4 = 11/4 = 2,75$ . Pro skóre emocionální funkční škály SEF použijeme vztah z manuálu  $S_{EF} = \{1 - (RS - 1)/\text{rozsah}\} \times 100$ . Rozsah položek je rozdíl mezi možnou maximální a minimální odezvou na jednotlivé položky. V tomto případě je minimální hodnota 1 a maximální 4, což odpovídá rozsahu 3. Po dosazení dostáváme  $SEF = \{1 - (2,75 - 1)/3\} \times 100 = 41,7$ . U funkčních škál je vyšší skóre spojeno s lepší kvalitou života. Vzhledem k tomu, že maximální možná hodnota je 100, vidíme, že skóre pro tohoto pacienta je v dolní polovině této škály.

Symptomatologickou škálu pro únavu vyhodnotíme z otázek 10, 12 a 18. Postup při výpočtu průměrné hodnoty hrubého skóre je stejný,  $RS = (Q_{10} + Q_{12} + Q_{18})/3 = (4 + 2 + 3)/3 = 3$ . Skóre SFA na symptomatologické škále se počítá pomocí vztahu  $S_{FA} = \{(RS - 1)/\text{rozsah}\} \times 100$ . Pro tento konkrétní příklad je tedy  $SFA = \{(3 - 1)/3\} \times 100 = 66,7$ . U symptomatologických škál vyšší skóre znamená horší příznaky a více potíží. U tohoto konkrétního pacienta tedy pozorujeme značnou přítomnost symptomů spo-

jených s únavou. Pokud budeme chtít škálu použít pro výpočet souhrnného skóre, musíme nejprve stupnici obrátit, aby vyšší skóre znamenalo vyšší kvalitu života, stejně jako u funkčních škál, tj.  $100 - 66,7 = 33,3$ .

GHS vypočteme pomocí stejných vztahů jako pro symptomatologické škály, tedy hrubé skóre  $RS = (Q_{29} + Q_{30})/2 = (6 + 5)/2 = 5,5$ . Minimální hodnota těchto otázek je opět 1 a maximální však 7, což odpovídá rozsahu 6. Skóre S pro GHS vypočteme jako  $SGHS = \{(5,5 - 1)/6\} \times 100 = 75$ . Skóre pro GHS se pohybuje opět na škále 0–100, kdy 100 je nejlepší kvalita života. Pro vzorového pacienta má tedy hodnotu 75, což značí vyšší úroveň GHS.  $S_{GHS}$  se nepoužívá pro výpočet souhrnného skóre.

Souhrnné skóre vypočítáme jako průměr všech hodnot jednotlivých škál a symptomatologických položek kromě hodnot skóre GHS a finančního dopadu. Vypočítáme tedy souhrnné skóre S pro kompletně vyplněný dotazník, z něhož jsme vypočítali jako ukázkou jednu funkční a jednu symptomatologickou škálu.  $S = (SPF2 + SRF2 + SEF + SCF + SSF + SFA + SNV + SPA + SDY + SSL + SAP + SCO + SDI)/13 = (87 + 67 + 41,7 + 100 + 83,3 + 33,3 + 66,7 + 66,7 + 100 + 66,7 + 66,7 + 100 + 66,7)/13 = 72,8$ . Souhrnné skóre kvality života pro tohoto pacienta je tedy 72,8, což značí spíše vyšší úroveň celkové kvality života [35].

### Využití dotazníků kvality života v radioterapii nenádorových onemocnění

Hodnocení kvality života lze využít i u radioterapie nenádorového onemocnění, jako je např. ozařování patní ostruhy. Z důvodu vyššího počtu onkologických i neonkologických pacientů, proběhlé pandemie koronaviru SARS-CoV-2 a nákladové efektivity se i u nenádorových pacientů zvažují nové frakcionační režimy. Ty však pacientům musí zajistit adekvátní léčebný účinek a kvalitu života, a proto je třeba i u těchto diagnóz tuto metriku hodnotit. Z dostupných literárních zdrojů a probíhajících klinických studií vyplývají doporučení k využití konkrétních dotazníků kvality života. Mezi ně patří generický dotazník SF, a to buď v krátké verzi SF-12, anebo v delší

SF-36. Jako specifický dotazník pro patní ostruhy lze využít Calcaneodynia score. Tento dotazník se dělí rovněž na pět domén (příznaky bolesti, použití pomůcek, profesionální/pracovní aktivity, denní/volnočasové aktivity a chůze/kulhání). Příznaky bolesti jsou hodnoceny na škále žádná = 6, nepatrná = 4, mírná = 2, těžká = 0. Takto pacient ohodnotí bolest při zátěži, bolest během noci, bolest během dne, bolest v klidu a bolest při zahájení pohybu. Použití pomůcek se vyhodnocuje na škále od žádných přes ortopedické boty, vložky, dále 1 hůlku/berlu a 2 hůlky/berle. Ostatní tři domény pak rozlišujeme v rozsahu, kdy je pacient bez omezení, s nepatrným omezením, s mírným omezením či úplným omezením. Dále pacient může hodnotit bolest na vizuální analogové škále. Kombinace těchto tří způsobů hodnocení pak dává ucelený pohled na kvalitu života pacienta s nenádorovým onemocněním, jako je např. patní ostruha [37,38].

### Závěr

Incidence nádorových onemocnění každoročně roste a roste i tlak na efektivnější léčbu nejen v oblasti radioterapie. Radiční onkologie je rovněž technický a dynamický obor, ve kterém jsou neustále vyvíjeny nové ozařovací techniky, které nám otevírají lepší možnosti ozařování pacienta. Při každé nové technice či novém léčebném frakcionačním schématu je třeba pečlivě zhodnotit i vliv na kvalitu života pacienta. Díky Patient Reported Outcomes Measures (PROMs) se otevřela cesta, jak kvalitu života hodnotit. Jejich zhodnocení nepřispívá pouze ke vhodné volbě léčby s ohledem na subjektivní vnímání zdravotního stavu pacienta, ale také k dalším metrikám, jako jsou nákladová efektivita a finanční zhodnocení léčby. V dnešní době již mají kliničtí a vědeckí pracovníci mnoho možností, jak hodnotit kvalitu života, a často může být i po literární rešerši nejasné, jaké dotazníky jsou pro danou skupinu pacientů nejlepší. Vývoj a množství těchto dotazníků jde totiž rovněž kupředu, a proto bychom se měli opírat o aktuální nabídku a výstupy recentních publikací. V radioterapii se upouští od generických dotazníků a pro přes-

nější zhodnocení kvality života onkologických pacientů jsou doporučovány specifické dotazníky, ať už od skupiny FACT, či EORTC. Ačkoliv se s kvalitou života jako metrikou a ukazatelem setkáváme čím dál častěji, stále se jedná zejména o součást výzkumných projektů a klinických studií. Přínosem pro klinickou praxi by byl systematický sběr dat z těchto dotazníků, ať už ve formě papírové, či elektronické. Přístup k elektronickým dotazníkům se mezi pacienty také mění s postupným nástupem generací, které již mají větší zkušenosti v digitální oblasti. Takto sbíraná data eliminují lidskou chybu a urychlují jejich analýzu. Všechny tyto faktory vedou k tomu, že hodnocení kvality života má být součástí rutinní klinické praxe i v radioterapii.

### Dedikace

Tato práce byla podpořena MZ ČR – RVO (MOU, 00209805) a AZV grantovým projektem NU22-10-00479.

### Literatura

- Kim S. World Health Organization Quality of Life (WHO-QOL) Assessment. Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research 2014; 7260–7261. doi: 10.1007/978-94-007-0753-5\_3282.
- Hagerty MR. Testing Maslow's hierarchy of needs: National Quality-of-Life across time. Soc Indic Res 1999; 46(3): 249–271. doi: 10.1023/A:1006921107298.
- Salajka F. Kvalita života onkologicky nemocných – kritérium úspěšnosti naší péče. Klin Onkol 2001; 14: 27–29.
- Slováček L, Slováčková B, Blažek M et al. Kvalita života onkologických nemocných – definice, koncepce, možnosti hodnocení. Klin Onkol 2006; 19(3): 161–166.
- Karimi M, Brazier J. Health, health-related quality of life, and quality of life: what is the difference? Pharmacoecconomics 2016; 34(7): 645–649. doi: 10.1007/S40273-016-0389-9.
- Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. conceptual framework and item selection. Med Care 1992; 30(6): 473–483.
- Ventegodt S, Merrick J, Andersen NJ. Measurement of quality of life V. How to use the SEQOL, QOL5, QOL1, and other global and generic questionnaires for research. ScientificWorldJournal 2003; 3: 1002–1014. doi: 10.1100/TSW.2003.80.
- Ventegodt S, Merrick J, Andersen NJ. Measurement of quality of life IV. Use of the SEQOL, QOL5, QOL1, and other global and generic questionnaires. ScientificWorldJournal 2003; 3: 992–1001. doi: 10.1100/TSW.2003.78.
- Muller AE, Skurtveit S, Clausen T. Validating the generic quality of life tool "QOL10" in a substance use disorder treatment cohort exposes a unique social construct. BMC Med Res Methodol 2016; 16: 60. doi: 10.1186/S12874-016-0163-X.
- EuroQol. EQ-5D-5L. [online]. Available from: <https://euroqol.org/information-and-support/euroqol-instruments/eq-5d-5l/>.
- Gondi V, Deshmukh S, Brown PD et al. Sustained preservation of cognition and prevention of patient-reported symptoms with hippocampal avoidance during whole-brain radiation therapy for brain metastases: final results of NRG oncology CC001. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2023; 117(3): 571–580. doi: 10.1016/J.IROBP.2023.04.030.
- Monteiro MR, Nunes NCC, Crespo J et al. Patient-centered outcomes in breast cancer: description of EQ-5D-5L and EORTC-QLQ-BR23 measurements in real-world data and their association with survival. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2022; 34(9): 608–616. doi: 10.1016/J.CLON.2022.05.015.
- Sprave T, Gkika E, Verma V et al. Patient reported outcomes based on EQ-5D-5L questionnaires in head and neck cancer patients: a real-world study. BMC Cancer 2022; 22(1): 1236. doi: 10.1186/S12885-022-10346-4.
- Franklin M, Hunter RM, Enrique A et al. Estimating cost-effectiveness using alternative preference-based scores and within-trial methods: exploring the dynamics of the quality-adjusted life-year using the EQ-5D 5-level version and recovering quality of life utility index. Value Health 2022; 25(6): 1018–1029. doi: 10.1016/J.JVAL.2021.11.1358.
- World Health Organization. WHOQOL – 100. [online]. Available from: <https://www.who.int/tools/whoqol/whoqol-100>.
- World Health Organization. WHOQOL – files. [online]. Available from: <https://www.who.int/tools/whoqol/whoqol-bref>.
- RAND Health Care. 36-item short form survey (SF-36). [online]. Available from: [https://www.rand.org/health-care/surveys\\_tools/mos/36-item-short-form.html](https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form.html).
- Kovacs B, Mayinger M, Ehrbar S et al. Dose escalation for stereotactic arrhythmia radioablation of recurrent ventricular tachyarrhythmia – a phase II clinical trial. Radiat Oncol 2023; 18(1): 185. doi: 10.1186/s13014-023-02361-x.
- San A, Rahman RK, Sanmuganathan P et al. Health-related quality of life outcomes in meningioma patients based upon tumor location and treatment modality: a systematic review and meta-analysis. Cancers (Basel) 2023; 15(19): 4680. doi: 10.3390/cancers15194680.
- Pilz MJ, Rothmund M, Lidington E et al. Content comparison of the EORTC CAT core, SF-36, FACT-G, and PROMIS role and social functioning measures based on the International Classification of Functioning, Disability and Health. Psychooncology 2023; 32(9): 1372–1384. doi: 10.1002/pon.6188.
- Lee TJ, Thomas AA, Grandhi NR et al. Cost-effectiveness applications of Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) in spine surgery. Clin Spine Surg 2020; 33(4): 140–145. doi: 10.1097/BSD.0000000000000982.
- World Health Organization. WHOQOL-BREF: introduction, administration, scoring and generic version of the assessment: field trial version, December 1996. [online]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHOQOL-BREF>
- World Health Organization. Programme on mental health: WHOQOL user manual, 2012 revision. [online]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIS-HSI-Rev.2012-3>.
- Harper A, Power M, Orley J et al. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. Psychol Med 1998; 28(3): 551–558. doi: 10.1017/S0033291798006667.
- The development of the World Health Organization Quality of Life Assessment Instrument (the WHOQOL). In: Quality of Life Assessment: International Perspectives. Springer: Berlin Heidelberg.
- Klinika adiktologie. Dotaznik SF 36. [online]. Dostupné z: <https://www.adiktologie.cz/dotaznik-sf-36>.
- Lins L, Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: scoping review. SAGE Open Med 2016; 4: 2050312116671725. doi: 10.1177/2050312116671725.
- Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Ostatní oborové klasifikace a škály. [online]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat-klasifikace-ostatni-oborove-klasifikace-a-skaly#sf-36>.
- Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) measurement system: properties, applications, and interpretation. Health Qual Life Outcomes 2003; 1: 79. doi: 10.1186/1477-7525-1-79.
- FACIT.org. Measures & language availability. [online]. Available from: <https://www.facit.org/measures-language-availability>.
- EORTC – quality of life. Questionnaires. [online]. Available from: <https://qol.eortc.org/questionnaires>.
- Nolte S, Liegl G, Petersen MA et al. General population normative data for the EORTC QLQ-C30 health-related quality of life questionnaire based on 15,386 persons across 13 European countries, Canada and the United States. Eur J Cancer 2019; 107: 153–163. doi: 10.1016/J.EJCA.2018.11.024.
- Fayers P, Bottomley A. Quality of life research within the EORTC – the EORTC QLQ-C30. Eur J Cancer 2002; 38 (Suppl 4): 125–133. doi: 10.1016/S0959-8049(01)00448-8.
- Kaasa S, Bjordal K, Aaronson N et al. The EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30): validity and reliability when analysed with patients treated with palliative radiotherapy. Eur J Cancer 1995; 31A(13–14): 2260–2263. doi: 10.1016/0959-8049(95)00296-0.
- EORTC. Scoring of the QLQ-C30 summary score. [online]. Available from: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>.
- EORTC. Manuals. [online]. Available from: <https://qol.eortc.org/manuals/>.
- Burkon P, Slavik M, Kazda T et al. Heel spur radiotherapy: prospective randomized clinical trial. Radiother Oncol 2024; 194: 1855–1857. doi: 10.1016/S0167-8140(24)01055-7.
- Prokein B, Holtmann H, Hautmann MG et al. Radiotherapy of painful heel spur with two fractionation regimens: results of a randomized multicenter trial after 48 weeks' follow-up. Strahlenther Onkol 2017; 193(6): 483–490. doi: 10.1007/S00066-017-1116-Y.

# Význam cirkulujúcej nádorovej DNA u karcinómu kolorekta

## Importance of circulating tumor DNA in colorectal cancer

Tolmáči B.<sup>1</sup>, Řehulková A.<sup>2,3</sup>, Žuffa P.<sup>1</sup>, Klein J.<sup>1,4,5</sup>

<sup>1</sup> Chirurgické oddělení, Krajská nemocnice T. Bati, Zlín, Česká republika

<sup>2</sup> I. chirurgická klinika LF UP a FN Olomouc, Česká republika

<sup>3</sup> Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP a FN Olomouc, Česká republika

<sup>4</sup> Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc, Česká republika

<sup>5</sup> Fakulta zdravotníctva, Trenčianska univerzita Alexandra Dubčeka v Trenčíne, Slovenská republika

### Súhrn

**Východiská:** V managemente pacientov s kolorektálnym karcinómom (colorectal cancer – CRC) stále existuje priestor pre zlepšenie stratifikácie rizika a tým presnejšie „ušitie“ liečby na mieru. Veľmi sľubným sa v tomto ohľade javia biomarkery získavané prostredníctvom takzvanej tekutej biopsie, čo je neinvazívna metóda odberu telesných tekutín pacienta, najčastejšie periférnej krvi. Analyzujú sa rozličné biomarkery súvisiace s nádorom, ktoré môžu mať ako prognostickú, tak aj prediktívnu hodnotu. Jedným z najviac prebádaných nádorových biomarkerov je práve nádorová cirkulujúca DNA, ktorej spektrum využitia bolo spočiatku len u pokročilých a metastatických karcinómov a spočívalo v molekulárnom profilovaní alebo zisťovaní získanej rezistencie k liečbe. V súčasnosti sa využitie cirkulujúcej nádorovej DNA (ctDNA) posunulo už k skorým štádiám karcinómov, kde okrem iného slúži k identifikácii minimálnej reziduálnej choroby alebo k skoršej diagnostike CRC. Doterajšie štúdie ukazujú veľmi sľubný potenciál týchto biomarkerov, ale k využitiu v klinickej praxi bude potrebné získať viac informácií a počkať na výsledky prebiehajúcich výskumov. **Cieľ:** V tomto prehľadovom článku sa budeme venovať ctDNA, jej aspektom, možnostiam diagnostiky a súčasnému využitiu v rámci CRC.

### Kľúčové slová

kolorektálny karcinóm – minimálna reziduálna choroba – cirkulujúca nádorová DNA – prognóza – dispenzarizácia

### Summary

**Background:** Space still exists in the management of patients with colorectal cancer (CRC) for improving risk stratification and thus the precision of treatment tailoring. Quite promising in this regard are biomarkers acquired via liquid biopsy, which is a non-invasive method of body fluid draw, most commonly peripheral blood. A variety of biomarkers associated with the tumor are analyzed, which can have either prognostic or predictive value. Circulating tumor DNA (ctDNA) is one of the most explored tumor biomarkers. Initially, its utility spectrum was only in advanced or metastatic cancers and consisted of molecular profiling and detecting acquired resistance to treatment. Nowadays, the use of circulating tumor DNA has shifted to earlier cancer stages, where it can identify minimal residual disease or diagnose colorectal cancer early. Existing studies show promising potential of these biomarkers, but more information needs to be gathered and information from ongoing studies needs to be obtained in order to use them in everyday practice. **Aim:** In this review article, we will discuss ctDNA, its aspects, diagnostic possibilities and current use in CRC.

### Key words

colorectal cancer – minimal residual disease – circulating tumor DNA – prognosis – surveillance

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

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

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

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



**MUDr. Benjamín Tolmáči**

Chirurgické oddělení

Krajská nemocnice T. Bati

Havlíčkovo nábřeží 600

762 75 Zlín

e-mail: benjamin.tolmaci@bnzlin.cz

Submitted/Obdržané: 12. 11. 2024

Accepted/Prijaté: 13. 1. 2025

doi: 10.48095/ccko202532



## Úvod

Kolorektálny karcinóm (colorectal cancer – CRC) patrí celosvetovo na popredné priečky v rámci incidencie aj mortality. Toto platí aj napriek tomu, že v rozvinutých krajinách dochádza k poklesu oboch parametrov. Vo svete sa radí na tretiu priečku najčastejšie diagnostikovaných nádorov a na druhé miesto v rámci úmrtnosti spojeného s rakovinou [1]. Česká republika tento svetový trend kopíruje, v roku 2021 bola incidencia 65,7 prípadov na 100 000 osôb, čím CRC predstavuje tretí najčastejšie diagnostikovaný novotvar a mortalita 30,2 úmrtí na 100 000 osôb radí CRC na druhé miesto v rámci úmrtnosti [2]. Prognóza CRC je úzko spojená so štádiom ochorenia. V rokoch 2017–2021 bolo 43 % novo diagnostikovaných CRC v Českej republike zachytených v klinických štádiách I a II (tj. v skorom štádiu) [2]. V Európe je 5-ročné prežitie pre štádium I 89,1 %, pre štádium II 81,2 %, pre štádium III 69,4 % a pre štádium IV 15,4 % [3]. Celkové 5-ročné prežitie predstavuje 65 % [4].

Skorá diagnóza je kľúčová pre úspešnú liečbu CRC, preto sa v Českej republike v roku 2009 zaviedol program na skríning CRC. Vykonáva sa u pacientov od 50. roku života prostredníctvom každoročného testu na okultné krvácanie alebo skrínin-govej kolonoskopie, ktorú pri negatívnom náleze možno opakovať až za desať rokov. Medzi ďalšie skrínin-gové programy v Českej republike patrí program na skríning rakoviny prsníka, ktorý bol zavedený ako prvý a funguje už od roku 2002. Ženy nad 45 rokov sú v dvojročnom intervale pozývané na skrínin-govú mamografiu. Ďalším programom je skríning rakoviny krčku maternice vykonávaný gynekologickými pracoviskami a nové skrínin-gové programy zamerané na rakovinu pľúc a rakovinu prostaty. Skríning rakoviny pľúc je projekt ktorý funguje od roku 2022. Cieľovú skupinu tvoria fajčiari nad 55 rokov, ktorí fajčili viac ako 20 balíčok-rokov (počas 20 rokov fajčili jeden balíček, tj. 20 cigariet, za deň). Skríning sa robí pomocou nízкодávkovvej počítačovej tomografie hrudníka (low dose CT). Od 1. 1. 2024 je spustený skríning karcinómu prostaty, pri ktorom sa mužom vo veku 50–69 rokov meria prostatický špecifický antigén (PSA).

Miera rekurencie CRC ostáva vysoká aj napriek zavedeniu skrínin-gového programu a zlepšeniu liečebných modalít vrátane neoadjuvantnej liečby. Celkovo dochádza k lokálnej recidíve alebo vzniku vzdialených metastáz u 20 % pacientov a to aj pri adekvátnej chirurgickej a onkologickej liečbe [5]. Riziko rekurencie sa rovnako ako 5-ročné prežívanie vzťahuje priamo k štádiu ochorenia, pričom sa jedná o priamu úmeru, tj. pre štádium I je riziko 7,4 %, v štádiu II 16 %, v štádiu IIIa + b 33,5 % a v štádiu IIIc 54,5 % [6].

V súčasnosti určujú indikáciu k adjuvantnej liečbe klinicko-patologické charakteristiky. Aj napriek adekvátne poskytnutej liečbe však ostáva riziko rekurencie vysoké, čo znamená, že kritériá určujúce následnú onkologickú liečbu sú nepresné [7]. To ukazuje, že sú potrebné nové markery k personalizácii liečby a k tomu, aby nedochádzalo k podliečeniu alebo naopak nadliečeniu pacientov. Kľúčom k riešeniu môže byť monitorácia tzv. minimálnej reziduálnej choroby (minimal residual disease – MRD). Tento termín označuje prítomnosť nádorových buniek (circulating tumor cells – CTC) alebo komponentov v telesných tekutinách po radikálnej chirurgickej resekcii, ktoré nie sú zistiteľné súčasnými konvenčnými metódami. Okrem samotných CTC alebo ich zhlukov patria medzi ukazovatele odhaľujúce MRD cirkulujúca nádorová DNA (ctDNA), exozómy a nádorom edukované doštičky [8]. Zber týchto biomarkerov sa uskutočňuje prostredníctvom tekutej biopsie (liquid biopsy), takže neinvazívnymi metódami odberu telesných tekutín, najčastejšie periférnej krvi.

Azda najviac informácií a dát je nzbieraných o ctDNA, ktorá je veľmi senzitivným ukazovateľom MRD [9]. V tomto prehľadovom článku sa budeme venovať práve ctDNA, jej aspektom, možnostiam diagnostiky a súčasnému využitiu v rámci CRC. Podobnej problematike sa venovali Ilnát et al. v nedávnej publikácii, v ktorej rozoberali CTC u pacientov s CRC, možnostiam detekcie a takisto ich klinickému významu [10].

## Charakteristika ctDNA

V krvnom obehú sa nachádza voľná cirkulujúca DNA (cfDNA), ktorá je vylučovaná normálnymi aj nádorovými bun-

kami hlavne pri apoptóze a nekróze buniek [11]. Viacero stavov nesúvisiacich s nádorovým ochorením zvyšuje koncentráciu cfDNA v obehú, medzi tieto patria napríklad úrazy, ischémia alebo infekcia [12]. U onkologických pacientov predstavuje ctDNA väčšinou menej ako 1 % z celkovej cfDNA [13]. Jedná sa o jednovláknové alebo dvojevláknové fragmenty DNA neustále vylučované nádorovými bunkami, ktorých polčas v cirkulácii je krátky kvôli rýchlej degradácii nukleázami a následnému vylúčeniu z cirkulácie obličkami alebo pečeňou [14]. Okrem periférnej krvi sa dá ctDNA zachytiť v moči, slinách, spúte, stolici, pleurálnej tekutine a mozgomiešnom moku [15]. Rýchly obrat ctDNA (polčas rozpadu v periférnej krvi je 16 min až 2,5 hod) umožňuje získanie mutačného statusu a nádorovej záťaže v reálnom čase [16,17].

Voľné fragmenty DNA boli po prvýkrát zaznamenané už v roku 1948 Mandelom a Metaisom [18]. Po dlhú dobu sa tomuto objavu neprisudzoval väčší význam a až v roku 1977 Leon et al. zistili, že hladiny cfDNA u onkologických pacientov sú vyššie ako u zdravej populácie [19]. Následne v roku 1989 potvrdil Stroun, že časť cfDNA pochádza z nádorových buniek [20]. Postupné napredovanie výskumu ctDNA vyústilo v roku 2014 prvým schválením ctDNA na detekciu EGFR mutácií u karcinómov Európskou agentúrou pre liečivé prípravky (EMA). Toto označuje prvé použitie ctDNA v klinickej praxi.

## Možnosti detekcie ctDNA

Úspešnosť zachytenia ctDNA je priamo závislá na nádorovej záťaži. Pri generalizovanom CRC je miera detekcie ctDNA skoro 100 %, pri lokalizovanom ochorení klesá približne na 73 % [21]. Do úvahy treba brať aj pokles úspešnosti detekcie po resekcčných výkonoch, kde napr. pri štádiu II CRC klesá detekovateľnosť na 10–15 % [22]. Zároveň dochádza k poklesu frakcie ctDNA z celkovej cfDNA, často až na menej ako 0,1 % [22]. Z týchto dôvodov je potrebné využívať metódy s vysokou mierou senzitivity. Na zvýšenie senzitivity analýz ctDNA sa takisto využíva selekcia fragmentov medzi 90 až 150 bázových párov, keďže ná-



dorové DNA fragmenty sú kratšie ako u zdravých buniek [23]. Na vyšetrenie sa používajú vzorky plazmy pretože sérum obsahuje vysoké množstvo DNA kvôli lýze leukocytov ku ktorej dochádza počas zrážania, táto DNA narúša výsledky vyšetrenia [24].

Súčasný metódy využívané k vyšetreniu ctDNA sa dajú obecné rozdeliť na dve hlavné kategórie a to založené na polymerázovej reťazovej reakcii (polymerase chain reaction – PCR) a založené na sekvenovaní novej generácie (next generation sequencing – NGS). Základným predstaviteľom PCR metód je droplet digitálna PCR, ktorá využíva generátor kvapiek na rozdelenie jednotlivých fragmentov DNA do kvapiek pomocou emulzie oleja a vody, to znamená, že jedna kvapka obsahuje jeden fragment DNA. Cieľové sekvencie každej molekuly sú individuálne analyzované a tým sa detegujú úseky DNA, ktoré sú mutované alebo divokého typu (wild type). Výhodou tejto metódy je, že dokáže zachytiť viaceré mutácie z rovnakého vzorku s vysokou senzitivitou, zároveň je rýchla a lacná, limitáciou je však možnosť vyšetriť iba 5–10 cieľových sekvencií [25]. Ďalším predstaviteľom je tzv. BEAMing metóda, ktorá je založená na PCR analýze jednotlivých molekúl DNA prichytených na magnetické mikročastice v olejovej emulzii s vodou [26]. Táto metóda je však príliš komplexná a ťažko využiteľná v každodennej praxi, a kvôli tomu sa nestala tak populárnou ako droplet digitálna PCR. Vo všeobecnosti sú PCR metódy vhodné na vyšetrenie malého množstva mutácií, ktoré musia byť vopred známe, čím zaniká možnosť na zisťovanie novovzniknutých mutácií [27].

Metódy založené na NGS majú výhodu oproti PCR metódam v tom, že dokážu identifikovať mutácie v rozsiahlych častiach genómu a dokážu pátrať nielen po známych, ale aj neznámych mutáciách [28]. Nevýhodou je, že sú omnoho drahšie a časovo náročnejšie. NGS môžu byť využité v cieľných paneloch na detekciu konkrétnych mutácií s vysokou senzitivitou a špecificitou [29]. Medzi najpopulárnejšie platformy v rámci NGS metód patria platformy s cieľným sekvenovaním, tzv. targeted sequencing platforms. K nim patrí hlboké sekvenovanie

pomocou značených amplicónov (tagged-amplicon deep sequencing – Tam-Seq) [30], systém bezpečného sekvenovania (safe-sequencing system – Safe-SeqS) [31] a personalizované profilovanie hlbokým sekvenovaním (cancer personalized profiling by deep sequencing – CAPP-Seq) [32].

Metódy používané na detekciu ctDNA sa ďalej dajú rozdeliť do dvoch širokých kategórií a to na tumor informované a tumor neinformované platformy. Obe majú svoje výhody, nevýhody a unikátne úlohy.

Tumor informované postupy zahŕňajú sekvenovanie vzorku tumoru od pacienta, čím sa umožní detekcia unikátnych aberácií tumoru a vytvorí sa špecifický podpis tumoru (tzv. tumor-specific signature) [33]. Iničiálne profilovanie sa robí prostredníctvom sekvenovania celého exómu (whole exome sequencing) alebo sekvenovania celého genómu (whole genome sequencing). Tieto stratégie sú založené na metódach NGS. Po tom, ako boli identifikované alterácie genómu sa vytvoria personalizované panely, ktoré môžu byť založené ako na PCR, tak na NGS k seriálovému monitorovaniu ctDNA [9]. Senzitivita u tumor informovaných postupov je vyššia vďaka sústredeniu sa na identifikované alterácie a ich hlbšie pokrytie [33]. Vyššia je aj špecificita, a to redukciou vplyvu sekvenčných chýb alebo prirodzene sa vyskytujúcich klonálnych populácií, akými je klonálna hematopoéza neurčitého potenciálu (tzv. clonal hematopoiesis of indeterminate potential – CHIP) [34]. Medzi limitácie týchto metód patrí dlhší čas získania definitívnych výsledkov v dôsledku sekvenovania genómu/exómu a konštrukcii tumor špecifických sond, čo trvá asi 4 týždne. Testovanie plazmy vytvorenými sondami je rýchlejšie, trvá asi 1–2 týždne, avšak toto oneskorenie môže spôsobiť posunutie podania adjuvantnej liečby s priamym dopadom na prežívanie [35]. Ďalšou limitáciou môže byť neodhalenie všetkých mutácií pri sekvenovaní kvôli vnútrotumorovej heterogenite [36]. Sekvenovanie takisto nezachytí novovznikajúce mutácie v dôsledku terapie [37]. Nesmie sa zabudnúť, že je nutné získať dostatočné množstvo tkaniva k sekvenovaniu a tvorbe sond.

Tumor neinformované platformy využívajú priamo vyšetrenie plazmy bez nutnosti sekvenovania primárneho tumoru. Sú to metódy založené na cieľných NGS paneloch, ktoré využívajú už známe a bežne sa vyskytujúce mutácie u CRC. Výhodami sú rýchlejšie získanie výsledkov, nižšia cena a vyhnutie sa potrebe získať bioptické vzorky tkaniva [33].

Longitudinálna (tj. získaná opakovanými vyšetreniami počas určitého časového obdobia) senzitivita a špecificita tumor informovaných metód na detekciu rekurencie je 88 % a 98 % [38]. Tumor neinformované metódy majú referovanú longitudinálnu senzitivitu a špecificitu k detekcii rekurencie 69 % a 91 % [39]. V oboch prípadoch sú tieto hodnoty omnoho vyššie ako pri monitorovaní hladín karcinoembryonálneho antigénu (CEA), ktorého senzitivita a špecificita je 69 % a 64 % [9].

### Skorá diagnostika CRC

Štandardným skriningovým a diagnostickým vyšetrením u CRC je kolonoskopia. Predstavuje efektívny a presný nástroj k diagnostike, avšak jedná sa o invazívne a pre pacienta nepríjemné vyšetrenie. Ďalšou možnosťou je použitie testov na okultné krvácanie, ktoré sú síce neinvasívne, ale sú zaťažené vysokou mierou falošne pozitívnych výsledkov a limitovanou senzitivitou k detekcii prekancerózných štádií (pokročilých adenómov) [40]. Atraktívnou alternatívou sú vyšetrenia založené na odbere periférnej krvi, čiže neinvasívne a málo rizikové testy, medzi ktoré sa zaraďuje aj vyšetrenie ctDNA. Wang et al. vo svojej metaanalýze potvrdili, že ctDNA je schopné diagnostikovať aj skoré formy CRC a to rôznymi metódami, konštatujú však, že diagnostika prostredníctvom týchto metód má neuspokojivú senzitivitu, ale akceptovateľnú špecificitu [41]. Táto metaanalýza zahŕňa štúdie, ktoré ako biomarker nevyužívajú mutované alebo metylované gény. Avšak práve aberantná metylácia DNA je sľubným biomarkerom pre skorú diagnostiku CRC, keďže jej výskyt bol pozorovaný aj pri premalígnych štádiách [42]. Americká Food and Drug Administration (FDA) povolila využívanie dvoch dia-

gnostických biomarkerov založených na metylovannej DNA.

Prvým schváleným a najpreskúmanejším je *SEPT9*, génový promótor, ktorý patrí do rodiny septínov a riadi bunkový cyklus. Detekcia metylovannej *SEPT9* ctDNA je monogenetické vyšetrenie z plazmy, schválené bolo pod názvom Epi proColon [43]. V apríli 2016 bola schválená druhá generácia *SEPT9* vyšetrenia s názvom Epi proColon 2, ktorá má udávanú senzitivitu 75 % a špecificitu 96 %, čím je považovaná za spoľahlivú metódu [44]. Senzitivita testu na okultné krvácanie je pre porovnanie 58 % [44].

V roku 2014 bol FDA schválený Cologuard test [45]. Jedná sa o vyšetrenie stolice, založené na kombinácii detekcie mutácie *KRAS*, prítomnosti fekálneho hemoglobínu a metylácie génov *NDRG4* a *BMP3*. Imperiale et al. v roku 2014 vyšetřili 9 989 účastníkov štúdie pomocou Cologuard testu a zistil senzitivitu 92 % pri CRC a 42 % pri prekancerózných léziách, špecificita bola 90 % [45].

Inou metódou je CancerSEEK test, ktorý využíva identifikáciu mutácií v 16 nádorových génoch prostredníctvom voľnej cirkulujúcej DNA s meraním cirkulujúcich proteínov. CRC patrí medzi osem nádorových ochorení detekovateľných touto metódou [46]. Cohen et al. referujú detekciu ctDNA u 43 % CRC v štádiu I a 70 % detekciu pri štádiách II–III [46].

Mnohé štúdie ukazujú, že testy zamerané na meranie ctDNA v plazme majú vysokú senzitivitu a špecificitu, čo nasvedčuje, že by mohli byť využiteľné na diagnostiku a skrining CRC. Je však nutné stanoviť klinickú účinnosť prostredníctvom štúdií s väčšími kohortami pacientov, ktoré budú reflektovať skriningovú populáciu.

### Prognóza a detekcia MRD

Viacero štúdií potvrdilo, že ctDNA dokáže určovať prognózu pacientov, väčšinou sa však analyzujú pacienti s metastatickým CRC. Basnet vo svojej meta-analýze sumarizoval výsledky 9 štúdií, ktoré zahrnovali štádiá CRC I–IV a zhodnotil, že ctDNA má značnú prognostickú hodnotu vo vzťahu k prežitiu

bez relapsu (relapse free survival – RFS) a celkovému prežitiu (overall survival – OS) [47]. Po kuratívnej resekcii CRC môžeme pri pooperačnom záchyte ctDNA hovoriť o detekcii MRD. Toto znamená prítomnosť jednotlivých CTC alebo ich zhlukov, ktoré nie sme schopní objaviť klinicky alebo konvenčnými metódami, akými sú radiologické metódy alebo metódy nukleárnej medicíny. MRD predstavuje predpoklad pre rekurenciu ochorenia, či už lokoregionálnu alebo vzdialenú [48].

Výsledky metaanalýzy Basneta potvrdzuje Tie v analýze troch kohortových štúdií zahrnujúcich 485 pacientov (230 v štádiu II, 96 v štádiu III a 159 s lokálne pokročilým karcinómom rekta) [49]. Medzi 4. až 10. pooperačným týždňom odoberali plazmu, percento pacientov s prítomnou ctDNA korelovalo so štádiom ochorenia, pri štádiu II bola detekcia 8,7 %, pri štádiu III 21 %. ctDNA bola detegovaná u 59 (12 %) pacientov, ich 5-ročné prežitie bez recidívy bolo 38,6 % a celkové prežitie 64,6 %, pričom pacienti bez detekcie ctDNA mali 5-ročné prežitie bez recidívy výrazne lepšie, až 85,5 % a celkové prežitie 89,4 %. Zaujímavé je takisto pozorovanie, že ctDNA lepšie predpovedá vzdialené recidívy oproti lokoregionálnym [49]. V ďalšej, tentokrát však prospektívnej štúdií, referujú Reinert et al. o kohorte 125 pacientov s CRC v štádiách I–III so sedemnasobne vyšším rizikom relapsu u pacientov, keď bola ctDNA zistená v 30. pooperačnom dni oproti pacientom bez prítomnosti ctDNA [9].

Okrem detekcie ctDNA v skorom pooperačnom období je ďalším dôležitým prognostickým ukazovateľom detekcia ctDNA po skončení adjuvantnej liečby. Viaceré štúdie ukazujú, že ctDNA pozitivita po skončení adjuvantnej chemoterapie je spojená s vyšším rizikom relapsu [9,50]. Konkrétne Tarazona et al. pozorovali rekurenciu v 85,7 % prípadov u pacientov s preukázateľnou ctDNA po skončení adjuvantnej chemoterapie (šesť zo siedmich pacientov). Pritom traja pacienti nemali nález ctDNA v pooperačných odberoch, avšak po skončení chemoterapie vykazovali ctDNA pozitivitu a všetci traja v čase zrecidivovali [51].

Detekcia ctDNA po liečbe, či už chirurgickej alebo systémovej, by mohla pomôcť selektovať pacientov vhodných k adjuvantnej liečbe alebo jej prolongácii, a to aj napriek tomu, že by pacient podľa klasických klinicko-patologických kritérií nebol kandidátom k jej podaniu. Naopak, pacienti pôvodne indikovaní k adjuvantnej liečbe by pri ctDNA negativite mohli byť ponechaní ku sledovaniu a adjuvantná liečba by bola pozdržaná.

### Dispenzarizácia

Cieľom dispenzarizácie, v tomto prípade sledovania po kuratívnej liečbe, je skoré odhalenie rekurencie a tým možnosť poskytnúť ďalšiu liečbu s kuratívnym zámerom. Recidíva po kuratívnej liečbe CRC vznikne u 5–30 % pacientov, v závislosti od štádia pri diagnóze [35]. Súčasné dispenzárne protokoly využívajú periodické meranie sérového CEA, CT a kolonoskopiu. Záchyt rekurencie je však neskorý a kuratívna liečba je možná iba pri 10–20 % pacientov [52]. ctDNA v kontexte skorého záchytu rekurencie predstavuje perspektívnu metódu, keďže viaceré štúdie preukázali skorší záchyt ako pri štandardných dispenzárnych metódach [9,22,50,51]. Zmienené štúdie preukázali, že v prípade detekcie ctDNA počas sledovania dôjde k relapsu takmer u všetkých pacientov. Dôležitejšie však je, že detekcia ctDNA predchádza radiologický relaps o časový medián v rozsahu 3–11,5 mesiaca. Pacienti s nálezom ctDNA by teda mohli byť kandidátmi k častejším radiologickým vyšetreniam, čo by mohlo viesť k skoršiemu záchytu relapsu a teda k potencionálnemu zvýšeniu liečby s kuratívnym zámerom.

Prebieha viacero prospektívnych štúdií, ktoré sa venujú postaveniu ctDNA v adjuvantnej liečbe a pooperačnom sledovaní pacientov s CRC. Jednou z nich je štúdia TRACC, ktorej observačná časť B sleduje sériové pre- a pooperačné hodnoty ctDNA, pričom už preukázala lepšie RFS v 12 a 24 mesiacoch po operácii u ctDNA negatívnych pacientov [53]. Na časť B nadväzuje TRACC časť C, ktorá má za cieľ zistiť, či je adjuvantná liečba riadená nálezom ctDNA ekvivalentná k štandardnej adjuvantnej liečbe u pacientov v štádiách II a III CRC. Problematiku aplikácie adjuvantnej liečby podľa

hladiny ctDNA skúmala už štúdiá DYNA-MIC II. Ukázala, že nedôjde k zhoršeniu RFS pri deeskalácii alebo úplnom vynechaní adjuvantnej liečby u nízkorizikových pacientov v štádiu II CRC, ktorí sú v pooperačnom období ctDNA negatívni (odber vzoriek 4 týždne po operácii) [54]. Rozsiahlou prospektívnou štúdiou je CIRCULATE-Japan, ktorá sa venuje eskalačným alebo deeskalačným stratégiám u pacientov s CRC na základe výsledku merania ctDNA [55]. Má tri ramená, GALAXY, VEGA a ALTAIR, pričom GALAXY rameno sa venuje pooperačným odberom ctDNA v pravidelných časových intervaloch [56]. Ide o observačné rameno zamerané na pacientov v štádiách II–IV CRC s resekabilným ochorením a sú už známe prvé výsledky. V kohorte 1 039 pacientov s mediánom sledovania 16,74 mesiaca sa ukázalo, že pri detekcii ctDNA mala adjuvantná chemoterapia benefit a pri jej vymiznutí (tzv. ctDNA clearance) v priebehu adjuvantnej liečby sa zlepšili výsledky liečby. U pacientov s resekovaným ochorením v štádiách II a III takisto veľmi dobre korelovalo riziko relapsu ochorenia s ctDNA pozitivitou (4 týždne po operácii). Napokon ešte bolo pozorované, že ctDNA negatívni pacienti nemali benefit z adjuvantnej liečby [56].

## Záver

Koncept tekutej biopsie, ktorý zahŕňa analýzu ctDNA alebo iných nádorových markerov ako CTC alebo mitochondriálna RNA, je veľmi lákavý. Umožňuje rýchle, neinvazívne vyšetrenie, ktoré dokáže v reálnom čase poskytnúť širokú škálu informácií od diagnostiky po liečbu. O ctDNA sa hromadí množstvo štúdií, ktoré preukazujú, že jej využitie v klinickej praxi by mohlo byť nápomocné, hlavne v otázke zlepšenia adjuvantnej liečby a jej správnej indikácie u liečby „šitej na mieru“. Avšak na to, aby vyšetrenie ctDNA mohlo byť zahrnuté do každodennej praxe, je dôležité nielen zvyšovať senzitivitu a špecificitu metód analýzy ctDNA, ale takisto počkať na výsledky rozsiahlych prospektívnych štúdií s veľkými súbormi pacientov, ktoré ukážu, či sa sľubné predbežné výsledky na menších kohortách ozaj potvrdia.

## Literatúra

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. ÚZIS. Novotvary 2019–2021 ČR. [online]. Dostupné z: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.uzis.cz/res/ff/008447/novotvary2019-2021.pdf](https://www.uzis.cz/res/ff/008447/novotvary2019-2021.pdf).
3. Cardoso R, Guo F, Heisser T et al. Overall and stage-specific survival of patients with screen-detected colorectal cancer in European countries: a population-based study in 9 countries. *Lancet Reg Health Eur* 2022; 21: 100458. doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100458.
4. 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.
5. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70(3): 145–164. doi: 10.3322/caac.21601.
6. Storli PE, Dille-Amdam RG, Skjærseth GH et al. Cumulative incidence of first recurrence after curative treatment of stage I–III colorectal cancer. Competing risk analyses of temporal and anatomic patterns. *Acta Oncol* 2023; 62(12): 1822–1830. doi: 10.1080/0284186X.2023.2269644.
7. Böckelman C, Engelmann BE, Kaprio T et al. Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: a systematic review and meta-analysis of recent literature. *Acta Oncol* 2015; 54(1): 5–16. doi: 10.3109/0284186X.2014.975839.
8. Zhou H, Zhu L, Song J et al. Liquid biopsy at the frontier of detection, prognosis and progression monitoring in colorectal cancer. *Mol Cancer* 2022; 21(1): 86. doi: 10.1186/s12943-022-01556-2.
9. Reinter T, Vesterman Henriksen T, Christensen E et al. Analysis of plasma cell-free DNA by ultradeep sequencing in patients with stages I to III colorectal cancer. *JAMA Oncol* 2019; 5(8): 1124–1131. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0528.
10. Ihnát P, Srovnal J, Hrubovčák J et al. Detection and clinical significance of circulating tumour cells in patients with colorectal carcinoma. *Rozhl Chir* 2023; 102(10): 376–380. doi: 10.33699/PIS.2023.102.10.376-380.
11. Sorbini M, Carradori T, Togliatto GM et al. Technical advances in circulating cell-free DNA detection and analysis for personalized medicine in patients' care. *Biomolecules* 2024; 14(4): 498. doi: 10.3390/biom14040498.
12. Schwarzenbach H, Boon DSB, Pantel K. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2011; 11(6): 426–437. doi: 10.1038/nrc3066.
13. Phallen J, Sausen M, Adliff V et al. Direct detection of early-stage cancers using circulating tumor DNA. *Sci Transl Med* 2017; 9(403): eaan2415. doi: 10.1126/scitranslmed.aan2415.
14. Emlen W, Mannik M. Kinetics and mechanisms for removal of circulating single-stranded DNA in mice. *J Exp Med* 1978; 147(3): 684–699. doi: 10.1084/jem.147.3.684.
15. Peng M, Chen C, Hulbert A et al. Non-blood circulating tumor DNA detection in cancer. *Oncotarget* 2017; 8(40): 69162–69173. doi: 10.18632/oncotarget.19942.
16. Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J et al. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. *Nat Rev Cancer* 2017; 17(4): 223–238. doi: 10.1038/nrc.2017.7.
17. Diehl F, Schmidt K, Choti MA et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med* 2008; 14(9): 958–990. doi: 10.1038/nm.1789.
18. Mandel P, Metais P. Nuclear acids in human blood plasma. *C R Seances Soc Biol Fil* 1948; 142(3–4): 241–243.
19. Leon SA, Shapiro B, Sklaroff DM et al. Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy. *Cancer Res* 1977; 37(3): 646–650.
20. Stroun M, Anker P, Maurice P et al. Neoplastic characteristics of the DNA found in the plasma of cancer patients. *Oncology* 1989; 46(5): 318–322. doi: 10.1159/000226740.
21. Bettgowda C, Sausen M, Leary RJ et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med* 2014; 6(224): 224ra24. doi: 10.1126/scitranslmed.3007094.
22. Tie J, Wang Y, Tomasetti C et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med* 2016; 8(346): 346ra92. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf6219.
23. Mouliere F, Chandrananda D, Piskorz AM et al. Enhanced detection of circulating tumor DNA by fragment size analysis. *Sci Transl Med* 2018; 10(466): eaat4921. doi: 10.1126/scitranslmed.aat4921.
24. Lee J, Kim M, Seong M et al. Plasma vs. serum in circulating tumor DNA measurement: characterization by DNA fragment sizing and digital droplet polymerase chain reaction. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58(4): 527–532. doi: 10.1515/cclm-2019-0896.
25. Quan PL, Suazade M, Brouzes E. dPCR: a technology review. *Sensors (Basel)* 2018; 18(4): 1271. doi: 10.3390/s18041271.
26. Diehl F, Li M, He Y et al. BEAMing: single-molecule PCR on microparticles in water-in-oil emulsions. *Nat Methods* 2006; 3(7): 551–559. doi: 10.1038/nmeth898.
27. Alizadeh AA, Aranda V, Bardelli A et al. Toward understanding and exploiting tumor heterogeneity. *Nat med* 2015; 21(8): 846–853. doi: 10.1038/nm.3915.
28. Liu S, Wang J. Current and future perspectives of cell-free DNA in liquid biopsy. *Curr Issues Mol Biol* 2022; 44(6): 2695–2709. doi: 10.3390/cimb44060184.
29. Bai Y, Wang Z, Liu Z et al. Technical progress in circulating tumor DNA analysis using next generation sequencing. *Mol Cell Probes* 2020; 49: 101480. doi: 10.1016/j.mcp.2019.101480.
30. Gale D, Lawson ARJ, Howarth K et al. Development of a highly sensitive liquid biopsy platform to detect clinically-relevant cancer mutations at low allele fractions in cell-free DNA. *PLoS One* 2018; 13(3): e0194630. doi: 10.1371/journal.pone.0194630.
31. Kinde I, Wu J, Papadopoulos N et al. Detection and quantification of rare mutations with massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(23): 9530–9535. doi: 10.1073/pnas.1105422108.
32. Newman AM, Bratman SV, To J et al. An ultrasensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage. *Nat Med* 2014; 20(5): 548–554. doi: 10.1038/nm.3519.
33. Fangman B, Raghav K, Kopetz S. Circulating tumor DNA as a marker of minimal residual disease. *Oncology (Williston Park)* 2022; 36(10): 600–603. doi: 10.46883/2022.25920975.
34. Abbosh C, Swanton C, Birkbak NJ. Clonal haematopoiesis: a source of biological noise in cell-free DNA analyses. *Ann Oncol* 2019; 30(3): 358–359. doi: 10.1093/annonc/mdy552.
35. Chakrabarti S, Peterson CY, Sriram D et al. Early stage colon cancer: current treatment standards, evolving paradigms, and future directions. *World J Gastrointest Oncol* 2020; 12(8): 808–832. doi: 10.4251/wjgv.v12.i8.808.
36. Punt CJA, Koopman M, Vermeulen L. From tumour heterogeneity to advances in precision treatment of colorectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14(4): 235–246. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.171.
37. Nikbakht H, Jessa S, Sukhai MA et al. Latency and interval therapy affect the evolution in metastatic colorectal cancer. *Sci Rep* 2020; 10(1): 581. doi: 10.1038/s41598-020-57476-y.
38. Gong J, Hendifar A, Gangi A et al. Clinical applications of minimal residual disease assessments by tumor-informed and tumor-uninformed circulating tumor DNA in

- colorectal cancer. *Cancers (Basel)* 2021; 13(18): 4547. doi: 10.3390/cancers13184547.
39. Parikh AR, Van Seventer EE, Siravegna G et al. Minimal residual disease detection using a plasma-only circulating tumor DNA assay in patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2021; 27(20): 5586–5594. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0410.
40. Hewiston P, Glasziou P, Watson E et al. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(6): 1541–1549. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01875.x.
41. Wang X, Shi X, Zeng P et al. Circulating cell free DNA as the diagnostic marker for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2018; 9(36): 24514–24524. doi: 10.18632/oncotarget.25314.
42. Danese E, Montagnana M. Epigenetics of colorectal cancer: emerging circulating diagnostic and prognostic biomarkers. *Ann Transl Med* 2017; 5(13): 279. doi: 10.21037/atm.2017.04.45.
43. Payne SR. From discovery to the clinic: the novel DNA methylation biomarker (m)SEPT9 for the detection of colorectal cancer in blood. *Epigenomics* 2010; 2(4): 575–585. doi: 10.2217/epi.10.35.
44. Wu D, Zhou G, Jin P et al. Detection of colorectal cancer using a simplified SEPT9 gene methylation assay is a reliable method for opportunistic screening. *J Mol Diagn* 2016; 18(4): 535–545. doi: 10.1016/j.jmoldx.2016.02.005.
45. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH et al. Multi-target stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Eng J Med* 2014; 370(14): 1287–1297. doi: 10.1056/NEJMoa1311194.
46. Cohen JD, Li L, Wang Y et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science* 2018; 359(6378): 926–930. doi: 10.1126/science.aar3247.
47. Basnet S, Zhang Z, Liao W et al. The prognostic value of circulating cell-free DNA in colorectal cancer: a meta-analysis. *J Cancer* 2016; 7(9): 1105–1113. doi: 10.7150/jca.14801.
48. Luskin MR, Murakami MA, Manalis SR et al. Targeting minimal residual disease: a path to cure? *Nat Rev Cancer* 2019; 18(4): 255–263. doi: 10.1038/nrc.2017.125.
49. Tie J, Cohen JD, Serigne NL et al. Prognostic significance of postsurgery circulating tumor DNA in nonmetastatic colorectal cancer: individual patient pooled analysis of three cohort studies. *Int J Cancer* 2021; 148(4): 1014–1026. doi: 10.1002/ijc.33312.
50. Tie J, Cohen JD, Wang Y et al. Circulating tumor DNA analyses as markers of recurrence risk and benefit of adjuvant therapy for stage III colon cancer. *JAMA Oncol* 2019; 5(12): 1710–1717. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.3616.
51. Tarazona N, Gimeno-Valiente F, Gambardella V et al. Targeted next-generation sequencing of circulating-tumor DNA for tracking minimal residual disease in localized colon cancer. *Ann Oncol* 2019; 30(11): 1804–1812. doi: 10.1093/annonc/mdz390.
52. Elferink MAG, de Jong KP, Klaase JM et al. Metachronous metastases from colorectal cancer: a population-based study in North-East Netherlands. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30(2): 205–212. doi: 10.1007/s00384-014-2085-6.
53. Slater S, Bryant A, Chen H et al. ctDNA guided adjuvant chemotherapy versus standard of care adjuvant chemotherapy after curative surgery in patients with high risk stage II or stage III colorectal cancer: a multi-centre, prospective, randomised control trial (TRACC Part C). *BMC Cancer* 2023; 23(1): 257. doi: 10.1186/s12885-023-10699-4.
54. Tie J, Cohen JD, Lahouel K et al. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer. *N Engl J Med* 2022; 386(24): 2261–2272. doi: 10.1056/NEJMoa2200075.
55. Taniguchi H, Nakamura Y, Kotani D et al. CIRCULATE-Japan: circulating tumor DNA-guided adaptive platform trials to refine adjuvant therapy for colorectal cancer. *Cancer Sci* 2021; 112(7): 2915–2920. doi: 10.1111/cas.14926.
56. Kotani D, Oki E, Nakamura Y et al. Molecular residual disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Nat Med* 2023; 29(1): 127–134. doi: 10.1038/s41591-022-02115-4.



# The metabolomic profile features of some biological fluids in serous ovarian adenocarcinoma patients

Vlastnosti metabolomického profilu některých biologických tekutin u pacientek se serózním adenokarcinomem vaječníků

Kutilin D. S., Filippov F. E., Guskova O. N., Alliluev I. A., Enin Y. S., Maksimov A. Y.

National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

## Summary

**Background:** The search for effective biomarkers for ovarian cancer (OC) early diagnosis is an urgent task of modern oncogynecology. Metabolic profiling by ultra-high performance liquid chromatography and mass spectrometry (UHPLC-MS) provides information on the totality of all low molecular weight metabolites of patient's biological fluids sample, reflecting the processes occurring in the body. The aim of the study was to research blood plasma and urine metabolomic profile of patients with serous ovarian adenocarcinoma by UHPLC-MS. **Material and methods:** To perform metabolomic analysis, 60 blood plasma samples and 60 urine samples of patients diagnosed with serous ovarian carcinoma and 20 samples of apparently healthy volunteers were taken. Chromatographic separation was performed on a Vanquish Flex UHPLC System chromatograph (Thermo Scientific, Germany). Mass spectrometric analysis was performed on an Orbitrap Exploris 480 (Thermo Scientific, Germany) equipped with an electrospray ionization source. Bioinformatic analysis was performed using Compound Discoverer Software (Thermo Fisher Scientific, USA), statistical data analysis was performed in the Python programming language using the SciPy library. **Results:** Using UHPLC-MS, 1,049 metabolites of various classes were identified in blood plasma. In patients with OC, 8 metabolites had a significantly lower concentration ( $P < 0.01$ ) compared with conditionally healthy donors, while the content of 19 compounds, on the contrary, increased ( $P < 0.01$ ). During the metabolomic profiling of urine samples, 417 metabolites were identified: 12 compounds had a significantly lower concentration compared to apparently healthy individuals, the content of 14 compounds increased ( $P < 0.01$ ). In patients with ovary serous adenocarcinoma, a significant change in the metabolome of blood plasma and urine was found, expressed in abnormal concentrations of lipids and their derivatives, fatty acids and their derivatives, acylcarnitines, phospholipids, amino acids and their derivatives, derivatives of nitrogenous bases and steroids. At the same time, kynurenine, myristic acid, lysophosphatidylcholine and L-octanoylcarnitine are the most promising markers of this disease. **Conclusion:** The revealed changes in the metabolome can become the basis for improving approaches to the diagnosis of serous ovarian adenocarcinoma.

## Key words

serous ovarian adenocarcinoma – metabolomic profile – blood plasma – urine – ultra-high performance liquid chromatography and mass spectrometry

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.



Denis Kutilin, PhD  
National Medical Research  
Oncology Center  
14 line str., 63, Rostov-on-Don  
Rostov region  
344037, Russian Federation  
e-mail: k.denees@yandex.ru

Submitted/Obdrženo: 12. 4. 2024  
Accepted/Přijato: 26. 9. 2024

doi: 10.48095/ccko202538



## Souhrn

**Východiska:** Hledání účinných biomarkerů pro včasnou diagnostiku ovariálního karcinomu (ovarian cancer – OC) patří k naléhavým úkolům moderní onkogynekologie. Metabolické profilování pomocí ultra vysokoučinné kapalinové chromatografie a hmotnostní spektrometrie (ultra-high performance liquid chromatography and mass spectrometry – UHPLC-MS) poskytuje informace o souhrnu všech nízkomolekulárních metabolitů vzorku biologických tekutin pacienta, které odrážejí procesy probíhající v těle. Cílem studie bylo prozkoumat metabolický profil krevní plazmy a moči pacientek se serózním ovariálním adenokarcinomem pomocí UHPLC-MS. **Materiál a metody:** K provedení metabolické analýzy bylo odebráno 60 vzorků krevní plazmy a 60 vzorků moči pacientek s diagnózou serózního karcinomu vaječníků a 20 vzorků zdravých dobrovolníků. Chromatografická separace byla provedena na chromatografu Vanquish Flex UHPLC System (Thermo Scientific, Německo). Analýza hmotnostní spektrometrií byla provedena na Orbitrap Exploris 480 (Thermo Scientific, Německo) vybaveném elektrosprejovým ionizačním zdrojem. Bioinformatická analýza byla provedena pomocí Compound Discoverer Software (Thermo Fisher Scientific, USA), statistická analýza dat byla provedena v programovacím jazyce Python pomocí knihovny SciPy. **Výsledky:** Pomocí UHPLC-MS bylo v krevní plazmě identifikováno 1 049 metabolitů různých tříd. U pacientek s OC mělo 8 metabolitů významně nižší koncentraci ( $p < 0,01$ ) ve srovnání se zdravými dárci, zatímco u 19 látek byly zjištěny vyšší hladiny ( $p < 0,01$ ). Během metabolického profilování vzorků moči bylo identifikováno 417 metabolitů: 12 látek mělo významně nižší koncentraci ve srovnání se zjevně zdravými jedinci a u 14 látek byly hladiny vyšší ( $p < 0,01$ ). U pacientek se serózním adenokarcinomem vaječníků byla zjištěna významná změna v metabolomu krevní plazmy a moči, vyjádřená abnormálními koncentracemi lipidů a jejich derivátů, mastných kyselin a jejich derivátů, acylkarnitinů, fosfolipidů, aminokyselin a jejich derivátů, derivátů dusíkatých bází a steroidů. Mezi nejslibnější markery tohoto onemocnění přitom patří kynurenin, kyselina myristová, lysofosfatidylcholin a L-oktanoylkarnitin. **Závěr:** Odhalené změny v metabolomu se mohou stát základem pro zlepšení přístupů k diagnostice serózního ovariálního adenokarcinomu.

## Klíčová slova

serózní ovariální adenokarcinom – metabolický profil – krevní plazma – moč – ultra vysokoučinná kapalinová chromatografie a hmotnostní spektrometrie

## Introduction

Ovarian cancer (OC) is one of the most aggressive gynecological cancers: 7<sup>th</sup> in terms of incidence and 8<sup>th</sup> in terms of mortality among the female population in the world. Every year, more than 225,000 new cases and about 140,000 deaths from this disease are registered [1]. As a rule, OC has virtually no clinical manifestations until late stages, when women usually exhibit nonspecific symptoms [2]. Despite its high prevalence and high mortality, there are still no effective methods for early diagnosis of OC, which is why in most patients (70–90%) the diagnosis is made at stages III–IV, resulting in a 5-year survival rate of only 20–30%. Relapse rates in OC patients are very high. According to the literature, 85% of patients with this disease who achieved complete remission after the first line of therapy experience a relapse [3].

Modern OC diagnosis includes ultrasound examination of the abdominal organs, retroperitoneum, pelvis and cervico-supraclavicular region, chest X-ray, fibroesophagogastroduodenoscopy and fibrocolonoscopy. Typically, the level of tumor antigen CA-125 and human epididymal secretory protein 4 (HE-4) is tested. However, their sensitivity and specificity are often insuf-

ficient to detect the disease at an early stage [4]. Intravital pathological examination is a decisive method in establishing the diagnosis of ovarian cancer and choosing treatment tactics, as well as in diagnosing a possible relapse. However, this method of tumor analysis has certain limitations. Obtaining biological material for histological examination as the most accurate method of morphological verification of OC requires surgical intervention [5].

One of the tasks of modern gynecological oncology is the search for effective biomarkers, objectively measured compounds, changes in the level of which can be used for early diagnosis and predicting the success of planned treatment. A potential biomarker should be as sensitive and specific as possible, and its measurement should be minimally invasive [6].

For this reason, in recent years, liquid biopsy has received increasing attention in precision medicine because it is minimally invasive and can be repeated several times, facilitating real-time disease monitoring. Screening for a tumor marker or a combination of tumor markers with high sensitivity, specificity and prognostic significance for OC, determined in easily accessible biological material – plasma, blood serum or urine – is a pro-

missing area of research [7]. Most research has focused on identifying biomarkers in blood, but the ease of obtaining a biological sample such as urine suggests that this approach may also hold promise for screening patients for OC [7]. Compared to blood, urine is a completely non-invasive sample type and is available in large quantities, and is more stable compared to plasma/serum with respect to pre-analytical processing procedures [8].

Modern biomedical research is characterized by the use of high-performance technological platforms that describe the properties of a biological object at the genome, transcriptome, proteome and metabolome levels. Metabolomic research allows for high-throughput qualitative and quantitative analysis of metabolites of cells, tissues, organs and biological fluids in a given biological system. A metabolome is a collection of all low-molecular-weight biological sample metabolites, being a unique biochemical “fingerprint” reflecting ongoing processes in the body [9].

The metabolome study includes combined chromatographic and mass spectrometric systems used for analytes analyzed together with statistical and bioinformation processing of experimental data array. One of the leading analytical methods used in metabolomics is

high performance liquid chromatography and mass spectrometry (HPLC-MS), which allows for preliminary fractionation of chemical compounds of the analyzed sample, subsequent ionization, ions separation according to the mass-to-charge ratio ( $m/z$ ) and their detection [10].

In recent decades, special attention has been paid to changes in the metabolome as one of the tumors hallmarks. For oncological diseases diagnosis, such compounds are oncometabolites – compounds whose concentration increases markedly in tumors or biological fluids. The key feature of this metabolites group is the existence of a clear mechanism linking the specific characteristics of the tumor with the accumulation of the metabolite and its participation in the development of malignant neoplasms [11].

In this regard, the aim of the research was to study blood plasma and urine metabolomic profile of serous ovarian adenocarcinoma patients using ultra-high performance liquid chromatography and mass spectrometry (UHPLC-MS).

### Materials and methods

To perform metabolomic analysis, blood plasma and urine samples were taken from 100 patients with serous ovarian carcinoma and 30 apparently healthy volunteers. In each case, voluntary informed consent was obtained. Meta/synchronous cancer, mutation in *BRCA1/2*, comorbid pathology, pregnancy, age over 65 years were exclusion criteria from the study.

#### Blood plasma samples preparation

Blood was collected from patients on an empty stomach into tubes with K2EDTA as an anticoagulant (BD Vacutainer, USA). No later than 20 min after the collection procedure, the blood was centrifuged at 1,800 g (room temperature) for 10 min. To remove residual blood cells, an additional centrifugation step was performed at 16,000 g (4 °C) for 10 min. The resulting blood plasma was aliquoted into 1 mL cryotubes. The samples were stored at –75 °C until analysis. To carry out deproteinization, 300 µL of blood plasma was mixed with 900 µL of acetonitrile LC-MS (Merck, Germany) and methanol LC-MS (Merck, Germany) in a ratio of

3 : 1. Next, they were mixed using a vortex and incubated at –20 °C for 12 hours. Then centrifugation was carried out at 16,000 g (4 °C) for 15 min (5430R, Eppendorf, Germany). The supernatant liquid was transferred into 1.5 mL plastic Eppendorf tubes and their contents were evaporated using a SpeedVac vacuum evaporator (Eppendorf, Germany). The dry sediment was dissolved in a mixture of LC-MS acetonitrile (Merck, Germany) and water with 0.1% formic acid (Merck, Germany) in a ratio of 1 : 3.

#### Urine samples preparation

The first morning urine (middle portion) was collected for analysis. No later than 25 min after collection, the urine was centrifuged at 1,600 g (room temperature) for 10 min. Next, subsequent centrifugation was carried out at 16,000 g (4 °C) for 10 min. Then 6 mL of the resulting sample was divided into 3 aliquots of 2 mL each, placing them in plastic cryovials. Samples were stored at –80 °C until metabolomic analysis. To precipitate proteins, 300 µL of urine was mixed with 600 µL of acetonitrile LC-MS (Merck, Germany) and methanol LC-MS (Merck, Germany) solution (ratio 3 : 1). Next, they were mixed using a vortex and incubated at –20 °C for 12 hours. Then, proteins were precipitated at 16,000 g (4 °C) for 15 min (MiniSpin plus centrifuge, Eppendorf, Germany). The supernatant was transferred into clean plastic tubes. The sample was evaporated using a SpeedVac vacuum evaporator (Eppendorf). The resulting dry precipitate was dissolved in a mixture of acetonitrile LC-MS (Merck, Germany) and water (1 : 3) with 0.1% formic acid (Merck, Germany). Next, the samples were centrifuged at 16,000 g for 10 min and the resulting supernatant was used for gas chromatography-mass spectrometric analysis.

#### Sample separation and analysis

Chromatographic separation was carried out on a Vanquish Flex UHPLC System chromatograph (Thermo Scientific, Germany). Mass spectrometric analysis was performed on an Orbitrap Exploris 480 (Thermo Scientific, Germany) equipped with an electrospray ionization source.

Chromatographic separation was carried out on a Hypersil GOLD™ C18 column (1.9 µm, 150 × 2.1 mm) using the following eluents: A – 0.1% formic acid, B – acetonitrile containing 0.1% formic acid. The autosampler temperature was 4 °C. The following elution gradient was used: 0–1 min – 5% eluent A, 1–5 min – linear gradient of eluent B from 5 to 25%, 5–7 min – 25–55% eluent B, 7–13 min – 55–95% eluent B, 13–14 min – 95% eluent B, 0.5 min – change of eluent composition to 5% eluent B, 1 min – 5% eluent B. The column temperature was maintained at 40° C. The eluent flow was 200 µL/min. Mass spectra were obtained over a mass-to-charge ratio range of 80–900. Mass spectrometric peaks to be identified were matched to specific metabolites from the Human Metabolome Database [12]. For this purpose, an accurately measured mass of the chemical compound was used (additionally, the mass spectrum was calibrated using the internal standard EASY-IC fluoranthene).

Bioinformatic analysis was performed using Compound Discoverer Software (Thermo Fisher Scientific, USA), which provides easy interpretation of results using several powerful visualizations, including log2fold change and P-value distribution plots and biochemical pathway analysis using the KEGG PATHWAY Database. Statistical data analysis was carried out in the Python programming language using the SciPy library [13].

### Research results

This study demonstrates the possibility of identifying differences in blood plasma metabolome from serous ovarian adenocarcinoma patients and apparently healthy volunteers using the UHPLC-MS method. To determine the optimal conditions for chromatographic separation and mass spectrometric detection of metabolites in the blood plasma and urine of patients, a review of the literature was carried out and different protocols for sample preparation, chromatographic separation, and mass spectrometry options were compared.

Analysis revealed the  $m/z$  of metabolites, the intensities of which change statistically significantly in the mass spectra. The P-values and Log2Fold-

**Tab. 1. Changes in the plasma metabolome of serous ovarian carcinoma patients relative to conditionally healthy volunteers.**

Compound	Log2FoldChange	P-value
phosphatidylcholine (18 : 2 / 0 : 0)	1.10973	5.70×10 <sup>-4</sup>
3-hydroxy-5-cholenic acid	-0.56711	4.11×10 <sup>-3</sup>
lysophosphatidylcholine (22 : 5 / 0 : 0)	0.63725	6.98×10 <sup>-3</sup>
lysophosphatidylcholine (18 : 2)	2.91042	5.11×10 <sup>-6</sup>
lysophosphatidylcholine (20 : 3)	1.71321	1.98×10 <sup>-5</sup>
lysophosphatidylcholine (20 : 4)	1.81851	6.64×10 <sup>-7</sup>
lisophosphatidylethanolamine (18 : 3)	0.61153	1.87×10 <sup>-3</sup>
myristic acid	1.41312	6.62×10 <sup>-6</sup>
3-oxododecanoic acid	-0.61212	2.60×10 <sup>-4</sup>
hippuric acid	-1.85080	1.91×10 <sup>-4</sup>
L-tryptophan	-0.50164	6.43×10 <sup>-6</sup>
L-phenylalanine	0.52041	2.86×10 <sup>-4</sup>
L-homocitrulline	-0.56390	5.01×10 <sup>-4</sup>
L-thyroxine	0.37025	9.86×10 <sup>-3</sup>
glutamyl-threonine	-1.37341	2.78×10 <sup>-5</sup>
capryloylglycine	-0.42213	2.10×10 <sup>-4</sup>
L-homocysteine	0.69047	1.10×10 <sup>-4</sup>
eicosadienoic acid	0.61892	2.15×10 <sup>-4</sup>
kynurenin	0.97640	1.32×10 <sup>-5</sup>
3-indole propionic acid	0.34142	1.87×10 <sup>-2</sup>
L-octanoylcarnitine	-4.06334	2.01×10 <sup>-9</sup>
3-hydroxybutyrylcarnitine	-0.48712	5.10×10 <sup>-4</sup>
2,6-dimethylheptanoylcarnitine	-1.86441	1.22×10 <sup>-7</sup>
hexanoylcarnitine	-2.01759	2.29×10 <sup>-5</sup>
malonylcarnitine	-0.47096	2.00×10 <sup>-5</sup>
b-aminoisobutyric acid	2.52378	1.47×10 <sup>-4</sup>
hypoxanthine	-0.70919	1.00×10 <sup>-5</sup>

Change were calculated for the intensities of mass spectrometric peaks of these metabolites.

A total of 1,156 metabolites of various classes were identified in blood plasma using UHPLC-MS. It was shown that in ovarian cancer patients 13 metabolites had a significantly lower ( $P < 0.01$ ) concentration compared to conditionally healthy volunteers, the content of 14 compounds, on the contrary, increased ( $P < 0.01$ ) (Tab. 1).

Blood plasma metabolites comparison with their biochemical pathways revealed changes in lipid metabolism

(eicosadienoic acid, lysophosphatidylcholine (20 : 4), lysophosphatidylcholine (18 : 2), lysophosphatidylcholine (20 : 3), lysophosphatidylethanolamine (18 : 3), lysophosphatidylcholine (22 : 5 / 0 : 0), phosphatidylcholine (18 : 2 / 0 : 0), L-octanoylcarnitine, decanoyl-L-carnitine); bile acids (3-hydroxy-5-cholenic acid); amino acids and their derivatives (L-homocysteine, L-tryptophan (L-tryptophan, 3-indolepropionic acid, kynurenine), L-tyrosine (L-thyroxine, L-phenylalanine, hippuric acid), glutamyl-threonine, L-homocitrulline, b-aminoisobutyric acid); nucleotides (hypoxanthine).

During the metabolomic profiling of urine samples, 608 names of metabolites were identified. The m/z of metabolites were identified, the intensities of which in the mass spectra changed statistically significantly. The P-values and Log2FoldChange were determined for these metabolites (Tab. 2).

It was shown that in patients with OC, 14 metabolites (kynurenine, phenylalanyl-valine, lysophosphatidylcholine (18 : 3), lysophosphatidylcholine (18 : 2), alanyl-leucine, lysophosphatidylcholine (20 : 4), L-phenylalanine, phosphatidylinositol (34 : 1), 5-methoxytryptophan, 2-hydroxymyristic acid, 3-oxocholic acid, lysophosphatidylcholine (14 : 0), indoleacrylic acid, lysoosphatidylserine (20 : 4)) had significantly higher concentrations in urine compared to apparently healthy individuals. On the contrary, the concentration of 12 compounds (L-beta-aspartyl-L-phenylalanine, myristic acid, decanoylcarnitine, aspartyl-glycine, malonylcarnitine, 3-hydroxybutyrylcarnitine, 3-methylxanthine, 2,6 dimethylheptanoylcarnitine, 3-oxododecanoic acid, N-acetylproline, L-octanoylcarnitine, capryloylglycine) was decreased.

A comparison of the metabolome of blood plasma and urine of serous ovarian adenocarcinoma patients relative to conditionally healthy individuals showed that the content of 11 compounds was statistically significantly different simultaneously in blood plasma and urine from conditionally healthy volunteers ( $P < 0.01$ ). At the same time, the ratios of the concentrations of kynurenine, myristic acid, lysophosphatidylcholine and L-phenylalanine were statistically significantly different in plasma and urine by 2.8 times, 5.0 times, 1.9 times and 2.7 times respectively ( $P < 0.05$ ) (Tab. 3).

**Discussion**

Changes in metabolite levels contribute to tumor progression through various mechanisms, such as aerobic glycolysis, decreased oxidative phosphorylation and increased formation of biosynthetic intermediates. Discovering the metabolic transformation mechanism may make it possible to diagnose a tumor, or even stop its progression by blocking modified biochemical pathways [14].

One of the mechanisms that contribute to tumor evasion from the immune system is tryptophan metabolism modification. In the present study, the concentrations of several metabolites involved in the metabolism of L-tryptophan were significantly different in patients with ovarian cancer compared to the control group. Tryptophan and its metabolites play a key role in various physiological processes. The decrease in L-tryptophan in ovarian serous carcinoma is likely due to increased degradation of L-tryptophan ( $P < 0.01$ ) catalyzed by indoleamine (2,3)-dioxygenase, as evidenced by an increase in kynurenine ( $P < 0.01$ ). It is possible that altered L-tryptophan metabolism provides a metabolic microenvironment favorable for tumor growth [15,16].

Urinary concentrations of most fatty acid derivatives – 3-hydroxybutyrylcarnitine, 2,6-dimethylheptanoylcarnitine, myristic acid, L-octanoylcarnitine, malonylcarnitine, and decanoylcarnitine – were reduced in patients with ovarian tumors compared to the control group. It is now widely known that cancer cells exhibit significant changes in their lipid and fatty acid metabolism. There is compelling evidence that fatty acid utilization is increased in some types of cancer, while this pathway is suppressed in others. However, changes are not limited only to intrinsic cellular processes, such as membrane synthesis or the role of intracellular second messengers, but also extend to the remodeling of the entire tumor microenvironment through paracrine signaling mechanisms [17].

Myristic acid is involved in several antitumor mechanisms, such as the production of myristoleic acid, which induces apoptosis in tumors, and de novo ceramide synthesis. Plasma myristic acid levels are inversely associated with the risk of colon cancer. The mechanisms underlying this relationship are not fully understood [17].

In patients with ovarian tumors, compared with the control group, there was an increase in lysophosphatidylserine, which may further indicate a disorder of the immune system. In the tumor microenvironment, phosphatidylserine content varies significantly on the sur-

**Tab. 2. Changes in the urine metabolome of serous ovarian carcinoma patients relative to apparently healthy individuals.**

Compound	Log2FoldChange	P-value
kynurenin	2.45720	$1.39 \times 10^{-7}$
indoleacrylic acid	0.44071	$3.11 \times 10^{-2}$
phenylalanyl-valine	0.65042	$2.00 \times 10^{-4}$
L-beta-aspartyl-L-phenylalanine	-1.57310	$2.71 \times 10^{-9}$
L-phenylalanine	0.52714	$2.18 \times 10^{-5}$
alanyl-leucine	0.41570	$1.00 \times 10^{-4}$
aspartyl-glycine	-1.81871	$1.61 \times 10^{-4}$
5-methoxytryptophan	0.51168	$6.54 \times 10^{-11}$
N-acetylproline	-0.92310	$8.15 \times 10^{-4}$
capryloylglycine	-0.47215	$1.20 \times 10^{-3}$
lysophosphatidylcholine (20 : 4)	1.71890	$6.61 \times 10^{-12}$
lysophosphatidylcholine (18 : 3)	1.60112	$1.28 \times 10^{-9}$
lysophosphatidylcholine (18 : 2)	2.79230	$5.01 \times 10^{-12}$
lysophosphatidylcholine (14 : 0)	0.68299	$2.17 \times 10^{-2}$
lysophosphatidylserine (20 : 4)	3.98201	$1.31 \times 10^{-11}$
phosphatidylinositol (34 : 1)	2.71689	$1.25 \times 10^{-10}$
hexanoylcarnitine	-2.09750	$2.29 \times 10^{-9}$
malonylcarnitine	-0.47912	$3.00 \times 10^{-4}$
3-hydroxybutyrylcarnitine	-0.42701	$1.02 \times 10^{-2}$
2,6-dimethylheptanoylcarnitine	-1.91404	$1.82 \times 10^{-8}$
L-octanoylcarnitine	-4.16302	$2.21 \times 10^{-15}$
myristic acid	-1.81812	$6.68 \times 10^{-9}$
2-hydroxymyristic acid	0.31573	$1.24 \times 10^{-2}$
3-oxododecanoic acid	-0.45029	$2.60 \times 10^{-3}$
3-oxocholic acid	0.61741	$1.20 \times 10^{-3}$
3-methylxanthine	-0.73597	$1.00 \times 10^{-4}$

face of tumor cells or tumor cell-derived microvesicles, which have immunosuppressive properties and promote tumor growth and metastasis [18].

Lysophospholipids are secreted by various types of cells, including cancer cells. These chemical compounds play an important role in the development, activation and regulation of the immune system [19]. The concentrations of most phospholipids in the present study increased in patients with ovarian tumors compared with controls. Changes in the composition and content of phospholipids and lysophospholipids have previously been shown in prostate

cancer and are considered as potential biomarkers [20].

Indoleacrylic acid was elevated in patients with ovarian tumors compared to controls. Changes in the content of indoleacrylic acid may contribute to the development of anti-inflammatory reactions [21]. An increase in indoleacrylic acid is accompanied by an increase in kynurenine content. The kynurenine pathway of tryptophan metabolism is intensified in the body of cancer patients; its products have pro-oncogenic and immunosuppressive effects [22]. Changes in the metabolism of another aromatic amino acid, phenylalanine and its deri-



**Tab. 3. Comparison of blood plasma and urine metabolome of serous ovarian adenocarcinoma patients relative to conditionally healthy volunteers.**

Compound	Blood plasma, FoldChange (FC*)	Urine, FoldChange (FC*)
2,6-dimethylheptanoylcarnitine	0.29	0.27
kynurenin	1.97	5.49
myristic acid	1.41	0.28
3-oxododecanoic acid	0.87	0.65
lysophosphatidylcholine (20 : 4)	1.82	3.53
L-phenylalanine	0.53	1.44
3-hydroxybutyrylcarnitine	0.71	0.79
L-octanoylcarnitine	0.13	0.06
hexanoylcarnitine	0.28	0.23
capryloylglycine	0.76	0.74
malonylcarnitine	0.57	0.72

\*FC values are presented – fold difference, FC – metabolite level in the urine or plasma of patients / metabolite level in the urine or plasma of conditionally healthy volunteers

vatives, are also associated with inflammation and immune activation. Neurauter et al. showed that the concentration of phenylalanine in the blood serum of patients with ovarian carcinoma correlates with the concentration of immune activation markers and oxidative stress development [23].

In this study, the xanthine derivatives concentration was reduced in biological samples from cancer patients. 3-methylxanthines (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>) – a class of organic compounds, methyl derivatives of xanthine (3,7-dihydropurine-2,6-dione) – have anticancer effects by inhibiting PI3K/Akt/mTOR and stimulating PTEN, thereby promoting apoptosis and autophagy [24,25].

Thus, based on the results of UHPLC-MS profiling of blood plasma and urine, changes were detected in key cascades and signaling pathways involved in the metabolomic reprogramming of the ovarian tissue.

## Conclusion

Currently, there is no highly effective and minimally invasive diagnostic test for serous ovarian adenocarcinoma accepted in clinical practice, which hinders the detection of the disease at an

early stage. Metabolomic studies are a source of information for bridging the gaps in understanding the mechanisms involved in the progression of ovarian serous carcinoma and valuable markers of this disease. Thus, in ovarian serous carcinoma patients, a significant change in the metabolome of blood plasma and urine was found, expressed in abnormal concentrations of lipids and their derivatives, fatty acids and their derivatives, acylcarnitines, phospholipids, amino acids and their derivatives, derivatives of nitrogenous bases and steroids. At the same time, kynurenine, myristic acid, lysophosphatidylcholine and L-octanoylcarnitine are the most promising markers of this disease. The identified changes in the metabolome can become the basis for improving approaches to the serous ovarian adenocarcinoma diagnosis.

## Disclosure

The work was carried out using scientific equipment of the Center for Shared Use, National Medical Research Center of Oncology.

## References

1. Global Cancer Facts & Figures 3rd Edition. [online]. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/>

global-cancer-facts-and-figures/global-cancer-facts-and-figures-3rd-edition.pdf.

2. Tsandekova MR, Porkhanova NV, Kutilin DS. Molecular characteristics of ovary serous adenocarcinoma: significance for diagnosis and treatment. Available from: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29428>.

3. Paoletti X, Lewsley LA, Daniele G et al. Assessment of progression-free survival as a surrogate end point of overall survival in first-line treatment of ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020; 3(1): e1918939. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.18939.

4. van Nagell Jr JR, Hoff JT. Transvaginal ultrasonography in ovarian cancer screening: current perspectives. *Int J Womens Health* 2013; 6: 25–33. doi: 10.2147/IJWH.S38347.

5. Lalwani N, Prasad SR, Vikram R et al. Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian cancers: implications for diagnosis and treatment. *Radiographics* 2011; 31(3): 625–646. doi: 10.1148/rg.313105066.

6. Tsandekova MR, Porkhanova NV, Kit OI et al. Minimally invasive molecular diagnostics of high-grade and low-grade serous adenocarcinoma of the ovary. *Oncogynecology* 2021; 4: 35. doi: 10.52313/22278710\_2021\_4\_35.

7. Feeney L, Harley IJ, McCluggage WG et al. Liquid biopsy in ovarian cancer: catching the silent killer before it strikes. *World J Clin Oncol* 2020; 11(11): 868–889. doi: 10.5306/wjco.v11.i11.868.

8. Petri AL, Simonsen AH, Yip TT et al. Three new potential ovarian cancer biomarkers detected in human urine with equalizer bead technology. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88(1): 18–26. doi: 10.1080/00016340802443830.

9. Chaleckis R, Meister I, Zhang P et al. Challenges, progress and promises of metabolite annotation for LC-MS-based metabolomics. *Curr Opin Biotechnol* 2019; 55: 44–50. doi: 10.1016/j.copbio.2018.07.010.

10. Saorin A, Di Gregorio E, Miolo G et al. Emerging role of metabolomics in ovarian cancer diagnosis. *Metabolites* 2020; 10(10): 419. doi: 10.3390/metabo10100419.

11. Schmidt DR, Patel R, Kirsch DG et al. Metabolomics in cancer research and emerging applications in clinical oncology. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(4): 333–358. doi: 10.3322/caac.21670.

12. The Human Metabolome Database. [online]. Available from: <http://www.hmdb.ca>.

13. Jones E, Oliphant E, Peterson P. SciPy: open source scientific tools for python. [online]. Available from: <http://www.scipy.org>.

14. Beyoğlu D, Idle JR. Metabolic rewiring and the characterization of oncometabolites. *Cancers* 2021; 13(12): 2900. doi: 10.3390/cancers13122900.

15. Platten M, Nollen EA, Röhrig UF et al. Tryptophan metabolism as a common therapeutic target in cancer, neurodegeneration and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18(5): 379–401. doi: 10.1038/s41573-019-0016-5.

16. Opitz CA, Somarrivas Patterson LF, Mohapatra SR et al. The therapeutic potential of targeting tryptophan catabolism in cancer. *Br J Cancer* 2020; 122(1): 30–44. doi: 10.1038/s41416-019-0664-6.

17. Aglago EK, Murphy N, Huybrechts I et al. Dietary intake and plasma phospholipid concentrations of saturated, monounsaturated and trans fatty acids and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Int J Cancer* 2021; 149(4): 865–882. doi: 10.1002/ijc.33615.

18. Jenke R, Vetter W. Enantioselective analysis of 2- and 3-hydroxy fatty acids in food samples. *J Agric Food Chem* 2008; 56(24): 11578–11583. doi: 10.1021/jf802772a.



19. Hama H. Fatty acid 2-hydroxylation in mammalian sphingolipid biology. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801(4): 405–414. doi: 10.1016/j.bbaliip.2009.12.004.
20. Guo L, Zhang X, Zhou D et al. Stereospecificity of fatty acid 2-hydroxylase and differential functions of 2-hydroxy fatty acid enantiomers. *J Lipid Res* 2012; 53(7): 1327–1335. doi: 10.1194/jlr.M025742.
21. Sun L, Yang X, Huang X et al. 2-hydroxylation of fatty acids represses colorectal tumorigenesis and metastasis via the YAP transcriptional axis. *Cancer Res* 2021; 81(2): 289–302. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-1517.
22. Lemay AM, Courtemanche O, Couttas TA et al. High FA2H and UGT8 transcript levels predict hydroxylated hexosylceramide accumulation in lung adenocarcinoma. *J Lipid Res* 2019; 60(10): 1776–1786. doi: 10.1194/jlr.M093955.
23. Neurauter G, Grahmann AV, Klieber M et al. Serum phenylalanine concentrations in patients with ovarian carcinoma correlate with concentrations of immune activation markers and of isoprostane-8. *Cancer Lett* 2008; 272(1): 141–147. doi: 10.1016/j.canlet.2008.07.002.
24. Shojaei-Zarghani S, Khosroushahi AY, Rafrat M et al. Dietary natural methylxanthines and colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Food Funct* 2020; 11(12): 10290–10305. doi: 10.1039/D0FO02518F.
25. Liu H, Song J, Zhou Y et al. Methylxanthine derivatives promote autophagy in gastric cancer cells targeting PTEN. *Anticancer Drugs* 2019; 30(4): 347–355. doi: 10.1097/CAD.0000000000000724.

# Odlišná exprese genů spojených se signální drahou UPR u pacientů s mnohočetným myelomem a extramedulárním onemocněním

Different expression of genes involved in unfolded protein response in multiple myeloma and extramedullary disease patients

Dostálová A.<sup>1</sup>, Vlachová M.<sup>1</sup>, Růžičková T.<sup>1</sup>, Vaňhara P.<sup>2,3</sup>, Štork M.<sup>4</sup>, Ševčíková S.<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Babákova myelomová skupina, Ústav patologické fyziologie, LF MU Brno

<sup>2</sup> Ústav histologie a embryologie, LF MU Brno

<sup>3</sup> Výzkumné centrum aplikované molekulární onkologie (RECAMO), MOÚ Brno

<sup>4</sup> Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>5</sup> Oddělení klinické hematologie, FN Brno

## Souhrn

**Východiska:** Signální dráha UPR (unfolded protein response, tj. odpověď na chybně složené proteiny) pomáhá myelomovým buňkám vyrovnat se se stresovými podmínkami vzniklými v důsledku nadměrné proteosyntézy, a představuje tak pro myelomové buňky prostředek umožňující jejich přežití. Extramedulární onemocnění je agresivnější forma mnohočetného myelomu, při které myelomové buňky ztrácí svoji závislost na mikroprostředí kostní dřeně a mohou infiltrovat jiné tkáně a orgány. Patogeneze vzniku extramedulárního onemocnění není dosud zcela objasněna. Cílem této studie bylo zjistit, zda existuje rozdíl v expresi genů spjatých s UPR mezi plazmatickými buňkami kostní dřeně od pacientů s mnohočetným myelomem a extramedulárním onemocněním. **Materiál a metody:** Pomocí reverzní transkripce ve spojení s kvantitativní polymerázovou řetězovou reakcí byla analyzována exprese šesti genů spjatých s UPR (*ERN1*, *DDIT3*, *EIF2AK3*, *TUSC3*, *XBP1*, *HSPA5*). Použito bylo celkem 76 vzorků plazmatických buněk kostní dřeně, z toho 44 bylo od pacientů s mnohočetným myelomem a 32 od pacientů s extramedulárním onemocněním. **Výsledky:** Byl pozorován statisticky významný rozdíl v expresi genů *HSPA5*, *DDIT3*, *EIF2AK3* a *ERN1* mezi skupinou mnohočetného myelomu a extramedulárního onemocnění; exprese byla ve všech případech vyšší u vzorků od pacientů s extramedulárním onemocněním. V případě genů *XBP1* a *TUSC3* nebyl pozorován statisticky významný rozdíl. Prokázáno bylo také několik statisticky významných korelací mezi hladinou exprese analyzovaných genů a klinickými daty pacientů. **Závěr:** Výsledky poukazují na možný význam signální dráhy UPR v patogenezi extramedulárního onemocnění. UPR se jeví jako vhodný směr dalšího výzkumu.

## Klíčová slova

mnohočetný myelom – extramedulární onemocnění – signální dráha UPR – plazmatické buňky

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

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

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

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



doc. RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.

Babákova myelomová skupina

Ústav patologické fyziologie,

LF MU Brno

Kamenice 5

625 00 Brno

e-mail: sevcik@med.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 16. 8. 2024

Přijato/Accepted: 30. 10. 2024

doi: 10.48095/ccko202545

## Summary

**Background:** The unfolded protein response (UPR) enables myeloma cells to overcome the stress conditions arising from excessive proteosynthesis and thus provides a survival advantage for myeloma cells. Extramedullary disease is a more aggressive form of multiple myeloma in which myeloma cells lose their dependence on the bone marrow microenvironment and are able to infiltrate other tissues and organs. The pathogenesis of extramedullary disease is not fully elucidated yet. The aim of this study was to determine whether there is a difference in the expression of UPR-related genes between bone marrow plasma cells from multiple myeloma and extramedullary disease patients. **Materials and methods:** Gene expression of six genes involved in UPR (*ERN1*, *DDIT3*, *EIF2AK3*, *TUSC3*, *XBP1*, *HSPA5*) was analyzed by quantitative reverse transcription polymerase chain reaction. In total, 76 bone marrow plasma cell samples were used, of which 44 were from patients with multiple myeloma and 32 from patients with extramedullary disease. **Results:** A statistically significant difference was observed between the multiple myeloma and extramedullary disease groups regarding the expression of *HSPA5*, *DDIT3*, *EIF2AK3*, and *ERN1* genes. However, in the case of *XBP1* and *TUSC3* genes, no statistically significant difference in the expression was found. Several statistically significant correlations between the expression levels of the analyzed genes and the clinical data of the patients were observed as well. **Conclusion:** Our results suggest the importance of UPR in the pathogenesis of extramedullary disease. UPR appears to be a promising avenue for further research.

## Key words

multiple myeloma – extramedullary disease – unfolded protein response – plasma cells

## Úvod

Mnohočetný myelom (MM) je hematologické onemocnění charakterizované klonální proliferací maligního klonu plazmatických buněk v kostní dřeni pacientů. Tyto buňky, označované jako buňky myelomové, produkují monoklonální imunoglobulin prokazatelný v krvi a/nebo moči pacientů. Z klinického hlediska je MM provázen skupinou typických příznaků označovaných souhrnně zkratkou CRAB – hyperkalcemie, renální insuficience, anemie a kostní léze [1,2]. Medián věku pacientů v ČR je v době diagnózy 70 let, přičemž jen přibližně 17 % je v době diagnózy mladších 60 let a necelé 1 % mladší 40 let [3]. Pro MM jsou typické některé chromozomální aberace, které lze rozlišit na hyperdiploidní (obvykle trizomie lichých chromozomů) [4] a nonhyperdiploidní (např. translokace chromozomu 14) [2,5].

Extramedulární onemocnění (extramedullary disease – EMD) je forma MM, při níž dochází ke ztrátě závislosti myelomových buněk na mikroprostředí kostní dřeni [6]. Tato ztráta závislosti má souvislost se sníženou expresí některých adhezivních molekul na myelomových buňkách v případě EMD (zatímco u klasického MM zajišťují tyto molekuly adhezi myelomových buněk v kostní dřeni) [7–9]. Kromě toho se na patogenезi EMD, která však dosud není zcela objasněna, podílejí např. cytokiny [10] či některé mikroRNA [6,11,12]; popsán byl také zvýšený výskyt určitých chromozomálních aberací [13].

Nezávislost myelomových buněk na kostní dřeni umožňuje jejich vycestování a diseminaci v jiných tkáních a orgánech. Vychází-li nádor z původní kostní léze, jedná se o EMD paraskelální. Jsou-li zasaženy měkké tkáně, označuje se jako EMD extraskelální. Dále lze EMD rozdělit také na primární (stanoveno již s prvotní diagnózou MM) a sekundární (stanoveno při relapsu MM) [6,14]. EMD se v porovnání s MM vyznačuje větší agresivitou [6]. Zatímco doba přežití u pacientů s MM se pohybuje od 2 let u těžkých forem onemocnění [15] a může přesáhnout až 8 let u pacientů dobře odpovídajících na léčbu [2], doba přežití pacientů s EMD je kratší [16]. Nedávný systematický přehled udává, že nejhorší prognózu mají pacienti s extraskelálním EMD. Jedna ze zmiňovaných studií zaměřující se na nově diagnostikované pacienty s MM uvádí pro extraskelální EMD medián přežití 27,8 měsíce, zatímco u paraskelálního EMD se jedná o 54,2 měsíce. Je však podstatné podotknout, že závěry jednotlivých studií se liší [17].

Vzhledem k tomu, že myelomové buňky vznikají maligní transformací buněk plazmatických, jejichž hlavní funkcí je tvorba imunoglobulinů, probíhá v myelomových buňkách intenzivní proteosyntéza [18]. Tvorba sekrečních proteinů, mezi které imunoglobuliny patří, je spojena s ribozomy drsného endoplazmatického retikula (ER), v jehož lumen následně dochází ke skládání vznikajících proteinů, které tak získávají správnou terciární strukturu [19,20].

Skládání proteinů je proces náchylný na chyby a při zvýšené proteosyntéze roste také riziko vzniku nesprávně poskládaných proteinů. Takové proteiny jsou v lumen ER zadržovány, může dojít k jejich nahromadění, a tím také k rozvoji stavu označovaného jako stres ER, který může vést až ke smrti buňky [18,21]. Aby buňka dokázala zachovat svou funkčnost, dochází v ní k aktivaci mechanismů, které umožňují obnovit homeostázu v buňce. Takovým mechanismem je aktivace signální dráhy UPR (unfolded protein response, tj. odpověď na chybně složené proteiny). Jedná se o proces, který prostřednictvím transkripčních faktorů ovlivňuje genovou expresi v buňce způsobem vedoucím ke zvýšení kapacity ER skládat proteiny a ke snížení proteinové zátěže [18,21]. Celý proces UPR je umožněn kaskádou reakcí, na jejichž začátku je aktivace některého ze tří transmembránových proteinů IRE1 $\alpha$  (inositol-requiring enzyme 1 $\alpha$ ), PERK (protein kinase R-like ER kinase) či ATF6 (activating transcription factor 6), které slouží jako senzory přítomnosti nesprávně poskládaných proteinů v lumen ER [21,22]. Aktivací i průběhem UPR se detailně zabývá např. Hetz et al. [21]. Vzhledem k intenzivní proteosyntéze (a tedy i zvýšenému riziku rozvoje stresu ER) představuje UPR pro myelomové buňky důležitý nástroj přežití [23]. UPR je ve vztahu k MM zkoumáno také z hlediska možného využití v léčbě, přičemž souvisí s odpovědí na léčbu proteazomovými inhibitory [19].

Cílem této studie bylo vyhodnotit hladinu exprese vybraných genů spjatých s UPR u myelomových buněk pacientů s MM a EMD.

### Materiál a metody

Zpracováno bylo celkem 76 vzorků CD138<sup>+</sup> plazmatických buněk kostní dřene, z toho 44 od pacientů s MM a 32 od pacientů s EMD. Všechny vzorky pocházely od pacientů z Fakultní nemocnice Brno. Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice Brno a zahrnutí pacientů do studie bylo podmíněno podepsáním informovaného souhlasu. Blíží charakteristika souboru pacientů je uvedena v tab. 1.

### Izolace RNA z plazmatických buněk kostní dřene

Ze vzorků byla izolována RNA pomocí miRNeasy Mini Kitu (Qiagen, Německo) a miRNeasy Micro Kitu (Qiagen, Německo) v závislosti na množství buněk. Koncentrace a čistoty všech vzorků byly změřeny pomocí spektrofotometru NanoDrop 1000 (Thermo Fisher Scientific, USA). Následně byla koncentrace změněna prostřednictvím fluorimetru Qubit 4.0 a kitů Qubit RNA HS Assay nebo Qubit RNA BR Assay (Thermo Fisher Scientific, USA).

### Reverzní transkripce ve spojení s kvantitativní PCR (RT-qPCR)

RNA získaná ze vzorků byla transkribována do cDNA pomocí High-Capacity cDNA Reverse Transcription kitu (Thermo Fisher Scientific, USA). cDNA byla následně využita k analýze genové exprese prostřednictvím kvantitativní polymerázové řetězové reakce (quantitative polymerase chain reaction – qPCR). Měřena byla hladina exprese šesti genů spjatých s UPR (*ERN1*, *DDIT3*, *EIF2AK3*, *TUSC3*, *XBP1*, *HSPA5*), jako referenční gen byl použit *RPLP0*. Ke qPCR byly použity TaqMan Gene Expression Master Mix (Thermo Fisher Scientific, USA), TaqMan Gene Expression Assays (Thermo Fisher Scientific, USA) a QuantStudio 3 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, USA).

### Statistické vyhodnocení

Data získaná pomocí qPCR byla vyhodnocena s použitím softwaru MS Excel

Tab. 1. Klinická charakterizace souboru pacientů.

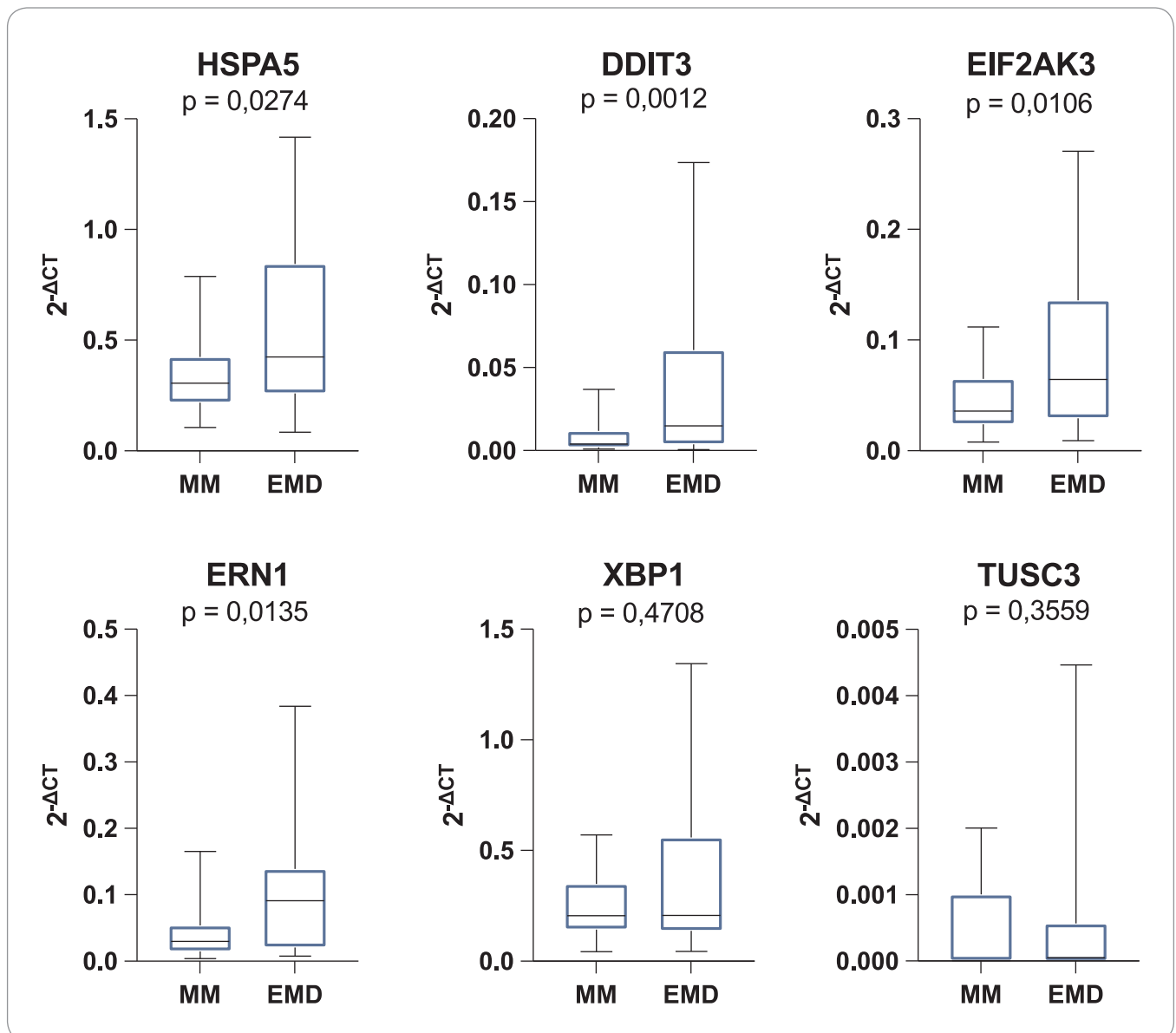
		MM	EMD
počet pacientů		44	32
typ EMD dle doby diagnózy	primární	–	30
	sekundární	–	2
typ EMD dle lokalizace	paraskelální	–	27
	extraskelální	–	5
Pohlaví	žena	16	16
	muž	28	16
věk (roky) medián (min–max)		70 (45–86)	69 (48–83)
R-ISS	I	5	4
	II	16	18
	III	16	8
	neurčeno	7	2
ISS	I	11	7
	II	3	12
	III	30	13
Durie-Salmon stadium	I	2	–
	II	4	4
	III	21	20
	neurčeno	17	8
Durie-Salmon substadium	A	17	18
	B	10	6
	neurčeno	17	8
izotyp imunoglobulinového řetězce	IgG	24	9
	IgA	12	5
	IgM	–	1
	pouze lehké řetězce	7	7
	biklonální	–	1
	neurčeno	1	9
typ lehkého řetězce	kappa	29	17
	lambda	14	6
	neurčeno	1	9

EMD – extramedulární onemocnění, MM – mnohočetný myelom, ISS – mezinárodní stagingový systém, R-ISS – revidovaný mezinárodní stagingový systém

(Microsoft Corporation, USA) a GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, USA). Hodnoty Ct byly normalizovány k hladině referenčního genu *RPLP0* pomocí metody  $2^{-\Delta Ct}$ , přičemž  $\Delta Ct$  je rozdíl Ct hodnoty cílového a referenčního genu. Na základě výpočtu interkvartilového

rozsahu (IQR) byly identifikovány a ze souboru normalizovaných Ct vyřazeny odlehle hodnoty.

Hladiny exprese zkoumaných genů mezi skupinou MM a EMD byly srovnány pomocí Mann-Whitneyho testu. Za statisticky významné byly považovány vý-



Obr. 1. Krabicové grafy expresních hladin zkoumaných genů. Krabicové grafy znázorňují rozpětí hodnot mezi 25. a 75. percentilem (obdélníková část) a medián (úsečka uvnitř obdélníkové části). Úsečky vycházející z grafu představují minimální a maximální hodnotu. Na ose y je vyjádřena normalizovaná expresní hladina cílového genu (vztahovaná k hladině referenčního genu).

sledky s p hodnotou < 0,05. Pokud byl zjištěn statisticky významný rozdíl v expresi, byla pro daný gen provedena také ROC (receiver operating characteristic) analýza, která hodnotí, s jakou senzitivitou a specificitou lze na základě daného parametru odlišit dvě skupiny. Za dobrý biomarker je považován takový parametr, u kterého je hodnota plochy pod křivkou (area under the curve – AUC) > 0,8 [24].

Pomocí Spearmanova korelačního koeficientu byly porovnány hladiny exprese všech zkoumaných genů s klinic-

kými daty pacientů. Korelace byly provedeny zvlášť pro kohortu MM a EMD. Normalizované Ct hodnoty byly korelovány s těmito klinickými parametry pacientů: věk v době stanovení diagnózy, stadium onemocnění dle prognostických systémů ISS (International Staging System) [25], R-ISS (Revised International Staging System) [26], systém dle Durieho a Salmona [27], poměr volných lehkých řetězců imunoglobulinů, hladina monoklonálního proteinu v séru, procentuální zastoupení plazmatických

buněk v kostní dřeni, množství hemoglobinu a trombocytů, sérová hladina vápníku, albuminu, kreatininu, beta-2-mikroglobulinu, laktátdehydrogenázy a C-reaktivního proteinu. Za statisticky významné byly považovány korelace s p hodnotou < 0,05.

### Výsledky

#### Srovnání hladin exprese genů spjatých se signální drahou UPR

Hladiny exprese jednotlivých genů byly srovnány mezi skupinou MM a EMD. Sta-



**Tab. 2. Statisticky významné korelace. Tabulka shrnuje všechny zjištěné statisticky významné korelace, pro každou z nich je uvedena hodnota  $p$  a  $r$ . Negativní korelace jsou vyznačeny modře, zbylé hodnoty představují pozitivní korelace.**

	MM				EMD	
	HSPA5		TUSC3		TUSC3	
	$r$	$p$	$r$	$p$	$r$	$p$
věk	–	–	–	–	0,379	0,033
plazmocyty v kostní dřeni	–	–	0,312	0,039	–	–
hemoglobin	<b>–0,347</b>	<b>0,021</b>	<b>–0,446</b>	<b>0,002</b>	–	–
kreatinin	–	–	0,321	0,033	–	–
beta-2-mikroglobulin	0,38	0,011	0,315	0,037	–	–
C-reaktivní protein	0,308	0,044				

EMD – extramedulární onemocnění, MM – mnohočetný myelom

tisticky významný rozdíl v expresi byl pozorován u genů *HSPA5* ( $p = 0,0274$ ), *DDIT3* ( $p = 0,0012$ ), *EIF2AK3* ( $p = 0,0106$ ) a *ERN1* ( $p = 0,0135$ ). Ve všech případech byla hladina exprese analyzovaného genu vyšší u kohorty EMD. V případě genů *XBP1* a *TUSC3* nebyl rozdíl v expresi statisticky významný. Výsledky jsou znázorněny pomocí krabicových grafů (obr. 1).

### ROC analýza

Pro geny, jejichž rozdíl v expresi mezi oběma skupinami byl statisticky významný (*HSPA5*, *DDIT3*, *EIF2AK3* a *ERN1*), byla provedena také ROC analýza. Žádný z genů nesplňoval kritéria dobrého biomarkeru. Výsledky byly následující: *HSPA5* (AUC = 0,6602), *DDIT3* (AUC = 0,7294), *EIF2AK3* (AUC = 0,6827), *ERN1* (AUC = 0,6817).

### Korelační analýza

V kohortě MM byly pozorovány statisticky významné korelace pouze některých parametrů s hladinami exprese genů *HSPA5* a *TUSC3*. Konkrétně se jednalo o pozitivní korelaci se sérovou hladinou beta-2-mikroglobulinu ( $p = 0,011$ ) a C-reaktivního proteinu ( $p = 0,044$ ) a negativní korelaci s množstvím hemoglobinu ( $p = 0,021$ ), obojí pro gen *HSPA5*. V případě genu *TUSC3* hladina exprese pozitivně korelovala s procentuálním zastoupením plazmatických buněk v kostní dřeni ( $p = 0,039$ ), sérovou hladinou kreatininu ( $p = 0,033$ ) a beta-2-mi-

kroglobulinu ( $p = 0,037$ ) a negativně s množstvím hemoglobinu ( $p = 0,002$ ). Jediná statisticky signifikantní korelace v kohortě EMD byla pozorována mezi hladinou exprese genu *TUSC3* a věkem pacientů ( $p = 0,033$ ). Uvedené výsledky jsou shrnuty v tab. 2.

### Diskuze

Cílem této studie bylo pomocí RT-qPCR analyzovat expresi vybraných genů spjatých s UPR u plazmatických buněk kostní dřene od pacientů s mnohočetným myelomem (MM) a extramedulárním onemocněním (EMD). Geny byly vybrány na základě preliminárních dat. Naší hypotézou byla existence rozdílu v expresi daných genů mezi kohortou MM a EMD. Takový výsledek by mohl poukazovat na význam UPR v patogenezi EMD.

Mezi vybrané geny patří gen *XBP1* (X-box binding protein 1), *DDIT3* (DNA damage-inducible transcript 3), *TUSC3* (tumor suppressor candidate 3), *HSPA5* (heat shock protein family A member 5), *EIF2AK3* (eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 3) a *ERN1* (endoplasmic reticulum to nucleus signaling 1).

Gen *XBP1* kóduje protein, který je štěpen v rámci IRE1 $\alpha$  větve UPR kaskády. Výsledkem štěpení je vznik aktivního transkripčního faktoru, který se podílí na snížení proteinové zátěže a zvýšení schopnosti ER skládat proteiny [21]. V myelomových buňkách byla prokázána zvýšená exprese *XBP1* v po-

rovnání s normálními plazmatickými buňkami [28,29].

Gen *DDIT3* kóduje transkripční faktor CHOP (C/EBP homologous protein), který má proapoptotický účinek. Expresie může být indukována vlivem hyperaktivace PERK větve UPR [30,31].

Gen *TUSC3* kóduje stejnojmenný protein, který se nachází v membráně ER a podílí se na procesu skládání proteinů. Dysfunkce tohoto proteinu může vést k hromadění nesprávně poskládaných proteinů v lumen ER a rozvoji stresu ER [32]. Význam *TUSC3* je u některých nádorových onemocnění pronádorový (např. kolorektální karcinom), u jiných protinádorový (např. karcinom prsu) [33].

Gen *HSPA5* kóduje protein BiP (binding immunoglobulin protein), který se coby chaperon podílí na skládání proteinů v ER [34]. Byla prokázána jeho zvýšená exprese u buněk MM, přičemž nejvyšší exprese byla pozorována u refrakterních myelomových buněk a buněk EMD [35,36].

Gen *EIF2AK3* kóduje transmembránový protein PERK, jeden ze tří proteinů, jejichž aktivací dochází ke spuštění UPR kaskády [22,37]. PERK je exprimován myelomovými buňkami a jeho inhibice měla na myelomové buňky antiproliferativní až proapoptotický účinek [38].

Gen *ERN1* kóduje další z transmembránových proteinů aktivujících UPR – protein IRE1 $\alpha$  [21]. Existují studie prokazující jeho význam pro růst MM [39].

Analýza genové exprese těchto genů na souboru 76 vzorků plazmatických buněk kostní dřene (44 MM a 32 EMD) vedla k následujícím zjištěním. Signifikantně rozdílná exprese mezi MM a EMD byla pozorována u genů *HSPA5*, *DDIT3*, *EIF2AK3* a *ERN1*. Zvýšená exprese genů *HSPA5*, *EIF2AK3* i *ERN1* je u myelomových buněk spojena s pronádorovým účinkem [35,38,39] a u všech těchto genů byla pozorována vyšší exprese u kohorty EMD. Takový výsledek by mohl poukazovat na význam dysregulace UPR pro rozvoj EMD. Zvýšená exprese těchto genů v kohortě EMD v porovnání s MM koresponduje se zjištěními, že při rozvoji EMD dochází k dalšímu hromadění genetických či epigenetických změn a ke změnám v buněčné signalizaci [10,12,13,36,40]. Nicméně zvýšená exprese u EMD v porovnání s MM byla pozorována i v případě genu *DDIT3*, který má u MM protinádorový účinek, a v souladu s předchozí úvahou by tak bylo možné očekávat spíše jeho nižší expresi u EMD ve srovnání s MM.

U genů *XBP1* a *TUSC3* nebyl pozorován signifikantní rozdíl v expresi mezi MM a EMD. Gen *XBP1* byl druhý nejsilněji exprimovaný gen z celé zkoumané skupiny (po genu *HSPA5*). Naproti tomu exprese genu *TUSC3* byla v obou skupinách nízká (ve skupině MM i EMD byl medián Ct hodnoty > 32). Vzhledem k tomuto zjištění by bylo možné uvažovat o tumor supresorové funkci *TUSC3* v patogenezi MM (resp. EMD).

Korelace výsledků analýzy genové exprese s klinickými daty pacientů poukázala na některé statisticky významné vztahy. Ve skupině MM se jednalo o pozitivní korelaci mezi hladinou exprese genu *HSPA5* a sérovou hladinou beta-2-mikroglobulinu a C-reaktivního proteinu a hladinou exprese genu *TUSC3* a procentuálním zastoupením plazmatických buněk v kostní dřeni, sérovou hladinou beta-2-mikroglobulinu a kreatininu. Zvýšená hodnota všech těchto parametrů (procentuální zastoupení plazmatických buněk v kostní dřeni, sérová hladina beta-2-mikroglobulinu, C-reaktivního proteinu a kreatininu) je u MM spojena s těžší formou onemocnění a horší prognózou [26,41–43]. Negativní korelace pak byla pozorována pro hladinu ex-

prese *HSPA5* a *TUSC3* a množství hemoglobinu, přičemž snížená hodnota hemoglobinu (anemie) patří mezi typické projevy MM [2]. Ve skupině EMD byla pozorována jediná statisticky významná korelace, a to pozitivní korelace mezi hladinou exprese *TUSC3* a věkem pacientů.

Limitací této studie je množství vzorků; analýzu by bylo vhodné rozšířit o další vzorky, zejména v kohortě EMD.

## Závěr

Cílem práce bylo zjistit, zda existuje rozdíl v expresi vybraných genů spjatých s UPR mezi skupinou MM a EMD. Statisticky významný rozdíl v expresi byl prokázán u čtyř z šesti zkoumaných genů (*HSPA5*, *DDIT3*, *EIF2AK3* a *ERN1*). V případě genů *XBP1* a *TUSC3* nebyl rozdíl v expresi statisticky významný. Získaná data byla dále srovnána s klinickými daty pacientů. Toto srovnání prokázalo několik statisticky významných korelací.

Výsledky této studie poukazují na možný význam UPR v patogenezi EMD. UPR by potenciálně mohlo představovat vhodný cíl léčby a pomoci zejména v případech, kde stávající léčebné režimy nedosahují dobrých výsledků. UPR se jeví jako vhodný směr dalšího výzkumu v oblasti patogeneze MM a EMD.

## Dedikace

Tato výzkumná práce vznikla za podpory Agentury pro zdravotnický výzkum České republiky (AZV ČR) pod grantovým číslem NU21-03-00076 a projektu Národní ústav pro výzkum rakoviny (Program EXCELES, ID: LX22NPO5102) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.

## Literatura

- van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. *Lancet* 2021; 397(10272): 410–427. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00135-5.
- Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2022; 97(8): 1086–1107. doi: 10.1002/ajh.26590.
- Maisnar V, Minařík J, Štork M et al. Epidemiologie. *Trans Hematol Dnes* 2023; 29 (Suppl 2): 26.
- Furukawa Y, Kikuchi J. Molecular pathogenesis of multiple myeloma. *Int J Clin Oncol* 2015; 20(3): 413–422. doi: 10.1007/s10147-015-0837-0.
- Chesi M, Bergsagel PL. Molecular pathogenesis of multiple myeloma: basic and clinical updates. *Int J Hematol* 2013; 97(3): 313–323. doi: 10.1007/s12185-013-1291-2.
- Sevcikova S, Minarik J, Stork M et al. Extramedullary disease in multiple myeloma – controversies and future directions. *Blood Rev* 2019; 36: 32–39. doi: 10.1016/j.blre.2019.04.002.
- Bansal R, Rakshit S, Kumar S. Extramedullary disease in multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2021; 11(9): 161. doi: 10.1038/s41408-021-00527-y.

- Hathi D, Chanswangphuwana C, Cho N et al. Ablation of VLA4 in multiple myeloma cells redirects tumor spread and prolongs survival. *Sci Rep* 2022; 12(1): 30. doi: 10.1038/s41598-021-03748-0.
- Stessman HAF, Mansoor A, Zhan F et al. Reduced CXCR4 expression is associated with extramedullary disease in a mouse model of myeloma and predicts poor survival in multiple myeloma patients treated with bortezomib. *Leukemia* 2013; 27(10): 2075–2077. doi: 10.1038/leu.2013.148.
- Gregorova J, Vychytilova-Faltejskova P, Krámarova T et al. Proteomic analysis of the bone marrow microenvironment in extramedullary multiple myeloma patients. *Neoplasma* 2022; 69(2): 412–424. doi: 10.4149/neo\_2021\_210527N715.
- Besse L, Sedlarikova L, Kryukov F et al. Circulating serum microRNA-130a as a novel putative marker of extramedullary myeloma. *PloS One* 2015; 10(9): e0137294. doi: 10.1371/journal.pone.0137294.
- Vlachová M, Gregorová J, Vychytilová-Faltejsková P et al. Involvement of small non-coding RNA and cell antigens in pathogenesis of extramedullary multiple myeloma. *Int J Mol Sci* 2022; 23(23): 14765. doi: 10.3390/ijms232314765.
- Besse L, Sedlarikova L, Greslikova H et al. Cytogenetics in multiple myeloma patients progressing into extramedullary disease. *Eur J Haematol* 2016; 97(1): 93–100. doi: 10.1111/ejh.12688.
- Jagosky MH, Usmani SZ. Extramedullary disease in multiple myeloma. *Curr Hematol Malig Rep* 2020; 15(2): 62–71. doi: 10.1007/s11899-020-00568-3.
- D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ et al. Second revision of the international staging system (R2-ISS) for overall survival in multiple myeloma: a European Myeloma Network (EMN) report within the HARMONY project. *J Clin Oncol* 2022; 40(29): 3406–3418. doi: 10.1200/JCO.21.02614.
- Stork M, Sevcikova S, Minarik J et al. Identification of patients at high risk of secondary extramedullary multiple myeloma development. *Br J Haematol* 2022; 196(4): 954–962. doi: 10.1111/bjh.17925.
- Bladé J, Beksac M, Caers J et al. Extramedullary disease in multiple myeloma: a systematic literature review. *Blood Cancer J* 2022; 12(3): 45. doi: 10.1038/s41408-022-00643-3.
- Oakes SA. Endoplasmic reticulum stress signaling in cancer cells. *Am J Pathol* 2020; 190(5): 934–946. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.01.010.
- Dostálová A, Vlachová M, Gregorová J et al. The endoplasmic reticulum and its signaling pathways – a novel target for multiple myeloma treatment. *Klin Onkol* 2023; 37(6): 440–446. doi: 10.48095/ccko2023440.
- Lynes EM, Simmen T. Urban planning of the endoplasmic reticulum (ER): how diverse mechanisms segregate the many functions of the ER. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1813(10): 1893–1905. doi: 10.1016/j.bbamcr.2011.06.011.
- Hetz C, Zhang K, Kaufman RJ. Mechanism, regulation and functions of the unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2020; 21(8): 421–438. doi: 10.1038/s41580-020-0250-z.
- Almanza A, Carlesso A, Chinthia C et al. Endoplasmic reticulum stress signalling – from basic mechanisms to clinical applications. *FEBS J* 2019; 286(2): 241–278. doi: 10.1111/febs.14608.
- Nikesitch N, Lee JM, Ling S et al. Endoplasmic reticulum stress in the development of multiple myeloma and drug resistance. *Clin Transl Immunol* 2018; 7(1): e1007. doi: 10.1002/cti2.1007.
- Polo TCF, Miot HA. Use of ROC curves in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras* 2020; 19: e20200186. doi: 10.1590/1677-5449.200186.
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23(15): 3412–3420. doi: 10.1200/JCO.2005.04.242.

26. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015; 33(26): 2863–2869. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267.
27. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975; 36(3): 842–854. doi: 10.1002/1097-0142(197509)36:3< 842::aid-cncr2820360303>3.0.co;2-u.
28. Munshi NC, Hideshima T, Carrasco D et al. Identification of genes modulated in multiple myeloma using genetically identical twin samples. *Blood* 2004; 103(5): 1799–1806. doi: 10.1182/blood-2003-02-0402.
29. Vincenz L, Jäger R, O'Dwyer M et al. Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response: targeting the Achilles heel of multiple myeloma. *Mol Cancer Ther* 2013; 12(6): 831–843. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0782.
30. Jauhainen A, Thomsen C, Strömbom L et al. Distinct cytoplasmic and nuclear functions of the stress induced protein DDIT3/CHOP/GADD153. *PLoS One* 2012; 7(4): e33208. doi: 10.1371/journal.pone.0033208.
31. Urra H, Dufey E, Lisbona F et al. When ER stress reaches a dead end. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1833(12): 3507–3517. doi: 10.1016/j.bbamcr.2013.07.024.
32. Yu X, Zhai C, Fan Y et al. TUSC3: a novel tumour suppressor gene and its functional implications. *J Cell Mol Med* 2017; 21(9): 1711–1718. doi: 10.1111/jcmm.13128.
33. Vašíčková K, Horak P, Vaňhara P. TUSC3: functional duality of a cancer gene. *Cell Mol Life Sci* 2018; 75(5): 849–857. doi: 10.1007/s00018-017-2660-4.
34. Ibrahim IM, Abdelmalek DH, Elfiky AA. GRP78: a cell's response to stress. *Life Sci* 2019; 226: 156–163. doi: 10.1016/j.lfs.2019.04.022.
35. Ninkovic S, Harrison SJ, Quach H. Glucose-regulated protein 78 (GRP78) as a potential novel biomarker and therapeutic target in multiple myeloma. *Expert Rev Hematol* 2020; 13(11): 1201–1210. doi: 10.1080/17474086.2020.1830372.
36. Rasche L, Menoret E, Dubljevic V et al. A GRP78-directed monoclonal antibody recaptures response in refractory multiple myeloma with extramedullary involvement. *Clin Cancer Res* 2016; 22(17): 4341–4349. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-3111.
37. Saptarshi N, Porter LF, Paraoan L. PERK/EIF2AK3 integrates endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis, oxidative stress and autophagy responses in immortalized retinal pigment epithelial cells. *Sci Rep* 2022; 12(1): 13324. doi: 10.1038/s41598-022-16909-6.
38. Bagratuni T, Patseas D, Mavrianou-Koutsoukou N et al. Characterization of a PERK kinase inhibitor with anti-myeloma activity. *Cancers* 2020; 12(10): 2864. doi: 10.3390/cancers12102864.
39. Harnoss JM, Le Thomas A, Shemorry A et al. Disruption of IRE1 $\alpha$  through its kinase domain attenuates multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019; 116(33): 16420–16429. doi: 10.1073/pnas.1906999116.
40. Bhutani M, Foureau DM, Atrash S et al. Extramedullary multiple myeloma. *Leukemia* 2020; 34(1): 1–20. doi: 10.1038/s41375-019-0660-0.
41. Al Saleh AS, Parmar HV, Visram A et al. Increased bone marrow plasma-cell percentage predicts outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020; 20(9): 596–601. doi: 10.1016/j.clml.2020.03.012.
42. Korbet SM, Schwartz MM. Multiple myeloma. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(9): 2533–2545. doi: 10.1681/ASN.2006020139.
43. Yang J, Liu Z, Liu H et al. C-reactive protein promotes bone destruction in human myeloma through the CD32-p38 MAPK-Twist axis. *Sci Signal* 2017; 10(509): eaan6282. doi: 10.1126/scisignal.aan6282.

## Poděkování recenzentům

Redakce časopisu *Klinická onkologie* děkuje všem laskavým recenzentům, kteří v průběhu roku 2024 posuzovali práce doručené do redakce. Velmi si vážíme Vaší nezištné pomoci a času, který jste věnovali hodnocení příspěvků a snaze zvýšit odbornou úroveň našeho časopisu. Pevně věříme, že Vašich odborných vědomostí a zkušeností budeme moci využívat při přípravě publikací i v dalším období.

### Seznam recenzentů, kteří aktivně spolupracovali s časopisem *Klinická onkologie* v roce 2024:

Zdeněk Adam  
Beatrix Bencsiková  
Tomáš Büchler  
Richard Feranec  
Lenka Gescheidtová  
Peter Grell  
Martin Havel  
Miloš Holánek  
Roma Hrstka

Václav Jedlička  
Tomáš Kazda  
Martin Klabusay  
Ivo Kocák  
Jindřich Kopecký  
Jan Křístek  
Lumír Kunovský  
Radek Lakomý  
Marie Macůrková

Ondřej Májek  
Petr Müller  
Monika Náležinská  
Radim Němeček  
Martina Ondrušová  
Jiří Petera  
Luboš Petruželka  
Denis Princ  
Jana Skříčková

Petra Sládková  
Marek Slávik  
Miroslav Světlák  
Sabina Ševčíková  
Jiří Tomášek  
Dalibor Valík  
Petra Vašíčková

# Real-time MRI-guided radiation therapy for choroidal metastases after hippocampal avoiding whole brain radiotherapy

MR-řízená radioterapie v reálném čase u choroidálních metastáz po hipokampus šetřícím celomozkovém ozáření

Hama Y., Tate E.

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

## Summary

**Background:** Eye tumors are moving targets, but there have been no reports of radiation therapy with real-time monitoring. **Case:** A 54-year-old woman with metastatic breast cancer was referred for treatment of diplopia due to choroidal metastasis after hippocampal avoiding whole brain radiotherapy. Since visual acuity was preserved and long-term survival was expected, real-time MRI-guided intensity-modulated radiation therapy (36 Gy in 20 fractions) was performed. No adverse events occurred during treatment or during the subsequent one-year follow-up period. The patient's diplopia resolved and no choroidal recurrence was observed during the follow-up period. **Conclusion:** MRI-guided radiation therapy may be a safe and effective treatment for choroidal metastases after hippocampal avoiding whole brain radiotherapy.

## Key words

image-guided radiotherapy – choroidal tumor – retinal neoplasms – intensity-modulated radiation therapy

## Souhrn

**Východiska:** Oční nádory jsou pohyblivým cílem léčby, ale v literatuře není žádná zmínka o radioterapii s monitorováním v reálném čase. **Případ:** Žena ve věku 54 let s metastazujícím karcinomem prsu byla odeslána k léčbě diplopie v důsledku choroidální metastázy po hipokampus šetřícím celomozkovém ozáření. Vzhledem k tomu, že zraková ostrost byla zachována a očekávalo se dlouhodobé přežití, byla provedena MR-řízená radioterapie s modulovanou intenzitou v reálném čase (36 Gy ve 20 frakcích). Během léčby ani během následného ročního sledování se nevyskytly žádné nežádoucí příhody. Pacientčina diplopie ustoupila a během sledovacího období nebyla pozorována žádná recidiva nádoru choroidey. **Závěr:** MRI-řízená radioterapie může být bezpečnou a účinnou léčbou choroidálních metastáz po hipokampus šetřícím celomozkovém ozáření.

## Klíčová slova

obrazem řízená radioterapie – nádor choroidey – novotvary sítnice – radioterapie s modulovanou intenzitou

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

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

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

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



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

Submitted/Obdrženo: 20.6.2024

Accepted/Přijato: 24.7.2024

doi: 10.48095/ccko202552



## Introduction

There is no standard treatment for choroidal metastases, but external beam radiation therapy is recommended because of its low toxicity and greater efficacy compared to systemic therapies [1–3]. Although doses of 35.5 Gy or more have been reported to be necessary to achieve adequate therapeutic effects [3], radiation exposure to the optic nerve and lens must be minimized after hippocampal avoiding whole brain radiotherapy (HA-WBRT) to preserve visual acuity. MRI-guided radiation therapy (MRIgRT) can monitor both the planning target volumes (PTV) and the surrounding normal tissues at the same time, instantly avoiding irradiation to organs at risk (OAR). Here, we report a case of breast cancer with choroidal metastases treated with MRIgRT, avoiding irradiation to the optic nerve and the lens after HA-WBR.

## Case report

A 54-year-old woman with cerebellar metastatic luminal A-subtype breast cancer (cT4aN3M1, Stage IV, AJCC, 8<sup>th</sup> ed.) was referred to our department for treatment of diplopia due to choroidal metastasis in the right eye. Aromatase inhibitors and CDK4/6 inhibitors were administered and all metastatic lesions (lymph nodes and lungs) as well as the primary tumor were controlled for the past 3 years. However, 6 months prior to the referral, multiple metastases

in the cerebellum developed, and HA-WBRT was performed. The intraorbital proximal 5 mm of both optic nerves were irradiated with 40 Gy in 20 fractions using helical tomotherapy (Hi-ART system, Accuray, Madison, Wisconsin, United States) (Fig. 1a).

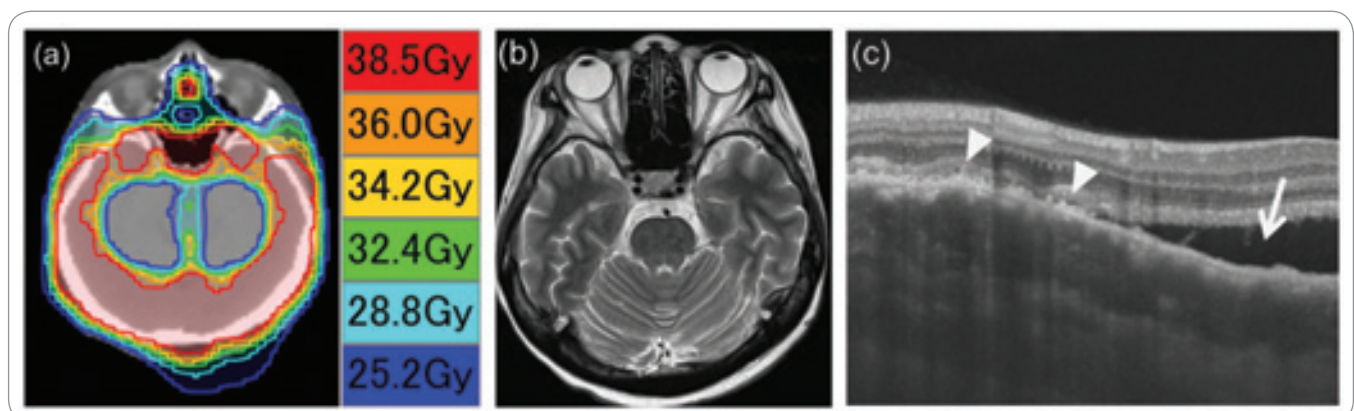
At the time of referral, bilateral visual acuity was normal and no metastases were found on MRI (Fig. 1b). Optical coherence tomography (OCT) of the right eye demonstrated the hyporeflective choroidal nodules of approximately 500–600  $\mu$ m and subretinal fluid (Fig. 1c). OCT of the left eye was normal. Based on the findings of OCT, a diagnosis of choroidal metastasis was made. MRIgRT was performed to prevent the PTV from overlapping the right optic nerve and also to reduce radiation exposure to the lens. All procedures performed in this study were in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Written informed consent was obtained from the patient for the treatment and publication of this case report.

The patient was immobilized using the individually formed mask and underwent MRI simulation on 0.35T MRIgRT system (MRIdian<sup>®</sup> System, ViewRay Inc, Oakwood Village, Ohio, USA). Transverse true fast imaging with steady-state free precession (true FISP) images were used for

the target delineation. The clinical target volume (CTV) was defined as the right whole zona optica retinae, and the PTV was defined as a 5-mm margin expansion from the CTV. A 5-mm brush was not used. The prescribed dose to the D95% of PTV (the dose covering 95% of PTV) was 36 Gy in 20 fractions with a maximum of 40 Gy (Fig. 2). The treatment plan was carried out using intensity-modulated radiation therapy (IMRT). Dose constraints were set so that the radiation dose to the area within 10 mm of the proximal optic nerves was less than 12 Gy in 20 fractions. The mean lens dose was set to be below 7 Gy, since the mean lens dose of 7 Gy was estimated to have a 5-year cataract incidence of 20% and 25% with the logistic and Cox regression models [4]. The patient was treated with real-time MRIgRT system (MRIdian<sup>®</sup> System, ViewRay Inc, Oakwood Village, Ohio, USA) via beam control in the sagittal plane including the right lens at four frames per second. Each MRIgRT session takes approximately 40 min from set-up to completion. Three weeks after the start of MRIgRT, the patient's diplopia resolved and the tumor disappeared on OCT. No adverse events occurred during treatment or during the subsequent one-year follow-up period. No choroidal recurrence was observed during the follow-up period.

## Discussion

Choroidal metastasis is an important factor that reduces the quality of life of pa-



**Fig. 1.** A 54-year-old female with choroidal metastasis of breast cancer in the right eye. (a) Isodose lines of hippocampal avoiding whole brain radiotherapy with corresponding actual radiation dose. The intraorbital proximal 5 mm of both optic nerves were irradiated with a mean dose of 40 Gy in 20 fractions using helical tomotherapy. (b) T2-weighted turbo spin-echo MRI showed no metastatic tumors in the brain or eyes. (c) Optical coherence tomography demonstrated the irregular and undulating anterior surface (arrowheads) with subretinal fluid (arrow).



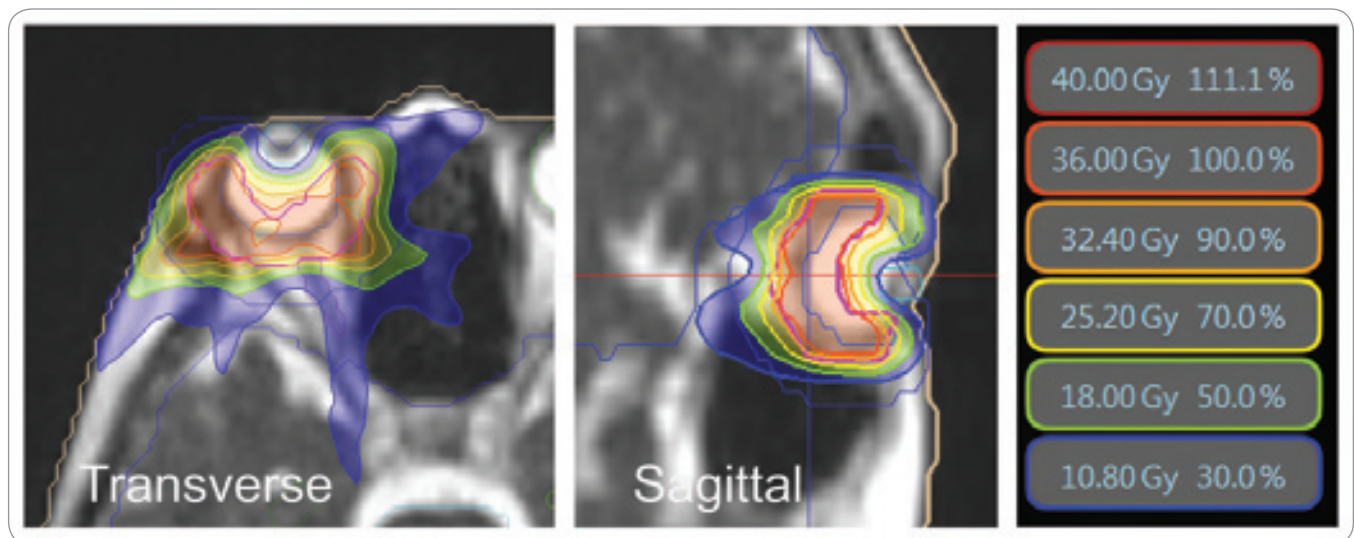


Fig. 2. MRI-guided radiation therapy isodose lines with corresponding actual radiation dose.

tients with metastatic cancer. Radiation therapy is an effective treatment, but real-time monitoring has been difficult with CT-guided radiation therapy due to low tissue contrast, limited temporal resolution, and an increased risk of cataracts due to radiation exposure. MRIgRT has the potential to be an effective treatment, because it allows real-time monitoring of the target and surrounding normal tissue without the use of X-rays and provides higher tissue contrast than CT. To the best of our knowledge, this is the first report of choroidal tumor successfully treated with MRIgRT [5].

This report has several strengths. First, radiation therapy was initiated before vision loss. MRI did not detect choroidal metastases, but OCT clearly identified metastatic foci, suggesting the importance of collaboration with an ophthalmologist. Second, this is the first proof-of-principle for MRIgRT in which eye movements are monitored in real time. If eye movements can be monitored accurately in real time, higher doses of radiation may be delivered to the retinal tumors without increasing adverse events [5–7].

There are several limitations in this study. First, MRI sequence parameters are not optimized for treatment of retinal or choroidal tumors. In our coun-

try, only true FISP sequences are available for radiation treatment planning and real-time MRI monitoring. In addition, only sagittal images are available for real-time monitoring of eye movements during MRIgRT. Since the eyes tend to move laterally, monitoring with two images, a transverse and a sagittal image, is more accurate than monitoring with a sagittal image alone. Second, the treatment period of 4 weeks is a bit long. However, as all lesions except choroidal metastases were controlled and long-term survival was expected, the 4-week treatment period is not a major limitation. Third, if eye movements can be accurately monitored in real time, the CTV and PTV definitions should also be modified and optimized for MRIgRT. However, at present, the CTV and PTV settings for MRIgRT for ocular tumors have not been established and will be the subject of future research. The reason for a 5-mm PTV margin in this case was that the slice thickness for MRIgRT treatment planning was 2.5 mm, and the lesion should have been detected in multiple slices.

### Conclusion

In conclusion, a single case report cannot be generalized to others without further scientific verification, however,

real-time MRIgRT may be a safe and effective treatment for choroidal metastasis after hippocampal avoiding whole brain radiotherapy.

### Author contributions

Yukihiro Hama, Etsuko Tate: patient management, conceptualization of case study, collection of study material, manuscript drafting, and manuscript revision & editing. All authors approved the final version of the manuscript.

### References

- Mathis T, Jardel P, Loria O et al. New concepts in the diagnosis and management of choroidal metastases. *Prog Retin Eye Res* 2019; 68: 144–176. doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.09.003.
- Chik JYK, Leung CWL, Wong KH. Palliative radiation therapy for patients with orbital and ocular metastases. *Ann Palliat Med* 2020; 9(6): 4458–4466. doi: 10.21037/apm.2019.12.02.
- Rosset A, Zografos L, Coucke P, Monney M, Mirmanoff RO. Radiotherapy of choroidal metastases. *Radiother Oncol* 1998; 46(3): 263–268. doi: 10.1016/s0167-8140(97)00209-0.
- Nguyen SM, Sison J, Jones M et al. Lens dose-response prediction modeling and cataract incidence in patients with retinoblastoma after lens-sparing or whole-eye radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 103(5): 1143–1150. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.12.004.
- Marwaha G, Macklis R, Singh AD. Radiation therapy: orbital tumors. *Dev Ophthalmol* 2013; 52: 94–101. doi: 10.1159/000351084.
- Messineo D, Barile G, Morrone S et al. Meta-analysis on the utility of radiotherapy for the treatment of ocular melanoma. *Clin Ter* 2020; 170(1): e89–e98. doi: 10.7417/CT.2020.2195.
- Reisner ML, Viégas CM, Grazziotin RZ et al. Retinoblastoma—comparative analysis of external radiotherapy techniques, including an IMRT technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(3): 933–941. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.09.057.

# Percutaneous thermal segmentectomy using balloon-occluded microwave ablation followed by balloon-occluded transarterial chemoembolization

Perkutánní termální segmentektomie pomocí mikrovlnné ablace s balonkovou okluzí následovaná transarteriální chemoembolizací s balonkovou okluzí

Chlorogiannis D-D<sup>1</sup>, Spiliopoulos S.<sup>2</sup>, Grigoriadis S.<sup>2</sup>, Lucatelli P.<sup>3</sup>, Filippiadis D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston MA, USA

<sup>2</sup> 2<sup>nd</sup> Department of Radiology, University General Hospital „ATTIKON“, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

<sup>3</sup> Vascular and Interventional Radiology Unit, Azienda Ospedaliera Policlinico Umberto I – Sapienza University of Rome, Rome, Italy

## Summary

**Background:** Solitary hepatocellular carcinoma (HCC) with a diameter of 3–5 cm represents a challenging clinical entity, especially for non-surgical candidates due to comorbidities. **Case:** A 74-year-old man with previous history of renal cell carcinoma presented with a new incidental solitary 5 cm liver lesion on MRI. Due to his age and a high risk for post-surgical complications, after multidisciplinary tumor board review the treatment plan consisted of percutaneous thermal segmentectomy using balloon-occluded microwave ablation (b-MWA) followed by balloon-occluded transarterial chemoembolization (b-TACE) with complete tumor necrosis, as evident in subsequent follow-up imaging. This case demonstrates that b-MWA plus b-TACE could be a safe and effective combined therapy for unresectable large HCC lesions, even for those exceeding 3 cm in size. **Conclusion:** Although the presented case is anecdotal and naturally without comparisons or control, it highlights the potential value of percutaneous thermal segmentectomy with a single session combined b-MWA followed by b-TACE for the treatment of large unresectable solitary HCC lesions.

## Key words

hepatocellular carcinoma – balloon occluded chemoembolization – balloon occluded thermal ablation – case report

## Souhrn

**Východiska:** Solitární hepatocelulární karcinom (hepatocellular carcinoma – HCC) o průměru 3–5 cm představuje náročnou klinickou výzvu, zejména u pacientů, u kterých není kvůli komorbiditám vhodná chirurgická léčba. **Případ:** U 74letého muže s renálním karcinomem v anamnéze byla na MR zjištěna nová náhodná solitární léze jater o velikosti 5 cm. Po přezkoumání multidisciplinární komisí a vzhledem k věku a vysokému riziku pooperačních komplikací se léčebný plán skládal z perkutánní termické segmentektomie pomocí mikrovlnné ablace s balonkovou okluzí (balloon-occluded microwave ablation – b-MWA) a následné transarteriální chemoembolizace s balonkovou okluzí (balloon-occluded transarterial chemoembolization – b-TACE), přičemž došlo ke kompletní nekróze nádoru, jak ukázaly následných kontrolní snímky. Tento případ ukazuje, že b-MWA a b-TACE by mohly být bezpečnou a účinnou kombinovanou léčbou velkých nerezekabilních lézí HCC, a to i u lézí s velikostí nad 3 cm. **Závěr:** Ačkoli se jedná o nepodložený případ, kterému přirozeně chybí srovnání nebo kontroly, zdůrazňuje potenciální hodnotu jednoho zákroku v podobě perkutánní termické segmentektomie pomocí b-MWA s následnou b-TACE při léčbě velkých nerezekabilních solitárních lézí HCC.

## Klíčová slova

hepatocelulární karcinom – chemoembolizace s balonkovou okluzí – termální ablace s balonkovou okluzí – kazuistika

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.



David-Dimitris Chlorogiannis, MD  
Department of Radiology  
Brigham and Women's Hospital  
Harvard Medical School  
75 Francis Street 02115  
Boston, Massachusetts, USA  
e-mail:  
dchlorogiannis@bwh.harvard.edu

Submitted/Obdrženo: 4. 5. 2025  
Accepted/Přijato: 13. 8. 2025

doi: 10.48095/ccko202555

## Introduction

Solitary hepatocellular carcinoma tumor with a diameter between of 3–5 cm represents a challenging clinical entity, especially for non-surgical candidates due to comorbidities. Loco-regional treatments in this patient population could include combined approaches of percutaneous ablation and transarterial chemoembolization, multi-apparatus thermal ablation, or yttrium-90 radioembolization. Therapeutic choice should provide the patient with an effective treatment option, which should be governed by low complexity and low financial cost, whenever possible. The present report describes a case of a non-operable (due to co-morbidities) hepatocellular carcinoma of 5 cm

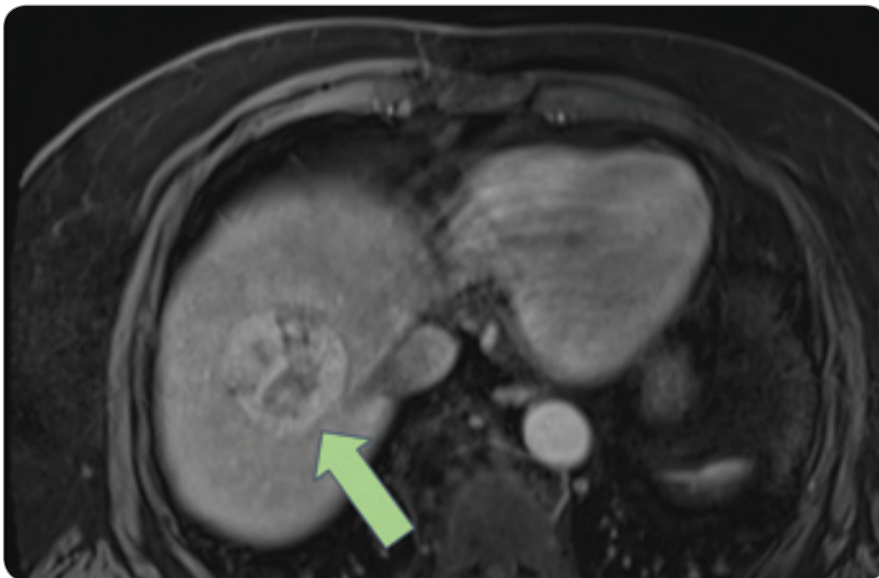
in diameter treated with percutaneous thermal segmentectomy (balloon-occluded microwave ablation (b-MWA) followed by balloon-occluded transarterial chemoembolization (b-TACE)).

## Case description

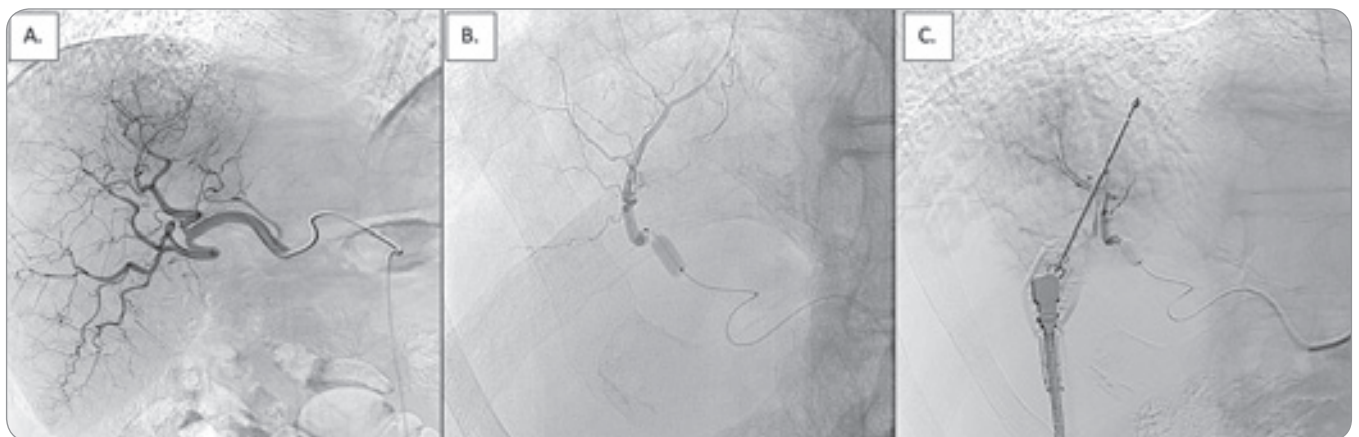
A 74-year-old man with previous history of hepatocellular carcinoma (treated with wedge resection at 2014) and renal cell carcinoma (treated with right nephrectomy in 2016) presented with a new solitary 5 cm liver lesion in segment VIII after evaluation with magnetic resonance imaging (Fig. 1). Initial percutaneous CT-guided needle biopsy confirmed the diagnosis of primary hepatocellular carcinoma (HCC). Due to medical

record and co-morbidities (including arterial hypertension, diabetes mellitus, and cardiac insufficiency) patient was not a surgical candidate, and multidisciplinary board comprising of oncologists, surgeons and interventional radiologists opted for a combined percutaneous and trans-arterial approach. Aiming to create a large enough necrotic ablation zone, percutaneous segmentectomy was chosen, performed in March 2023.

The procedure is a single-step treatment, with appropriate antibiotic prophylaxis and continuous patient monitoring, performed in the angiographic suite. Under local anesthesia (10 cm<sup>3</sup> of 2% lidocaine hydrochloric) on skin and subcutaneous tissues and intravenous analgesia (30 min prior to ablation, 2 mL of tramadol 100 mg) selective hepatic digital subtraction angiography via femoral route was performed to visualize the tumors vasculature (Fig. 2a) and select the optimal position (proximal to all the tumor's feeders) to inflate the balloon microcatheter (Fig. 2b). Subsequent selective coaxial catheterization of the segmental branch for segment VIII was performed by advancing a 0.014-inch hydrophilic guidewire (GT angled, Terumo Tokyo Japan) and a 2.8-Fr microcatheter with an occlusion-balloon on the tip (Occlusafe™, Terumo Tokyo, Japan). Once the balloon was placed in the desired location, it was inflated under continuous arterial pressure measurement at the tip of the microcatheter until there was a pressure drop. Following, ultrasound-guided percutaneous place-

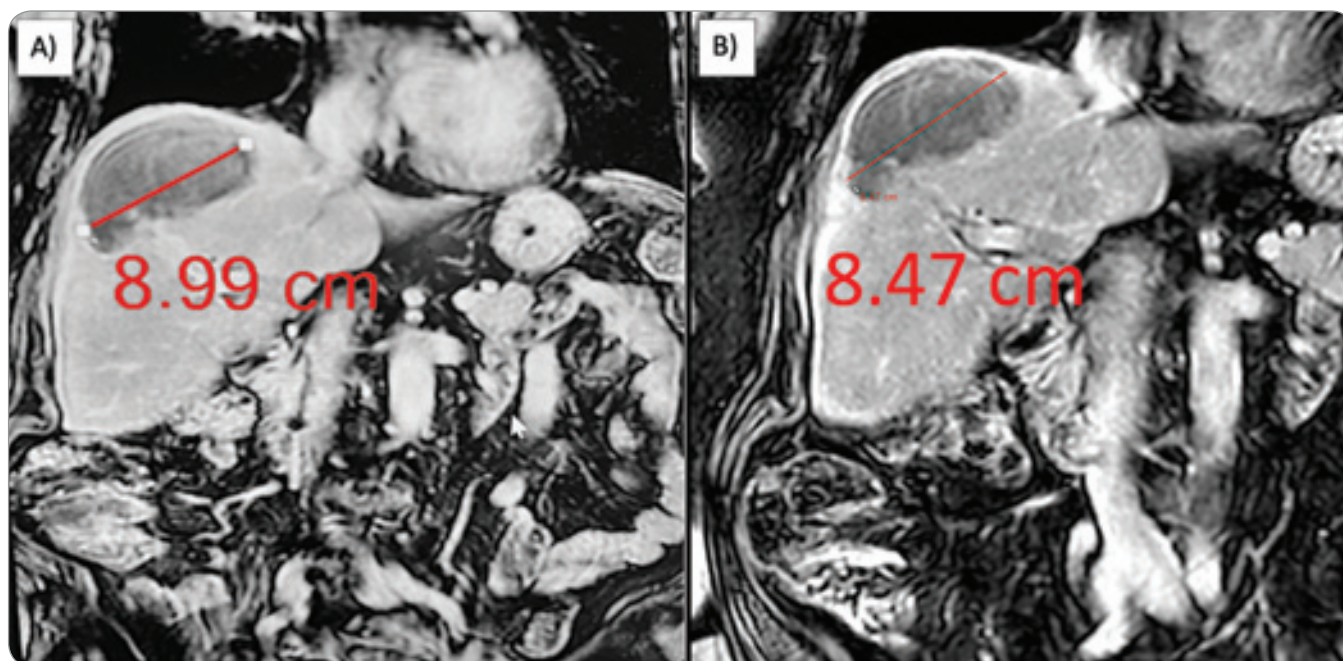


**Fig. 1.** Initial MRI revealing an incidental solitary 5 cm liver lesion (green arrow) in segment VIII.



**Fig. 2.** (A) Selective hepatic digital subtraction angiography visualizing the tumor vasculature; (B) a 2.8-Fr microcatheter with an occlusion-balloon tip inflated; (C) microwave antenna placement visualization.





**Fig. 3.** Post-procedural follow-up imaging in 3-month (A) and 6-month MRI evaluations (B) indicating complete response.

ment of the microwave ablation antenna (EMPRINTTM HP Ablation system with Thermosphere™ technology, Medtronic) in the center of the lesion was performed. Subsequent ablation, with the balloon still inflated, using 150 W of applied power for 8 min ensued (Fig. 2c). At the end of the ablation session with the balloon still inflated, b-TACE was performed using 2 mL of 100- $\mu$ m drug-eluting microspheres loaded with 50 mg doxorubicin. There were no procedural complications from treatment to follow-up of 6 months. The patient was discharged home from the hospital 24 hours post-intervention with instructions concerning a follow-up imaging which revealed no signs of viable tumor, based on the m-RECIST criteria (Fig. 3).

### Discussion

The first reported cases of liver ablation performed during temporary balloon occlusion date back in 2002 (temporary occlusion of hepatic or portal vein branch) by deBaere et al. [1]. In 2020 Iezzi et al. published a technical note upon this combined single-step therapy reporting 5 cases of solitary unresectable large (> 5 cm in diameter) HCC; authors reported no residual tumor or local recurrence registered at a 6-month CT follow-up [2]. In 2022 Lucatelli et al. pro-

vided the proof of concept for thermal segmentectomy; this is the largest multicenter study that evaluated the technical efficacy of the necrotic area, safety, and oncological results of b-MWA followed by b-TACE in patients with liver malignancies of the size exceeding 3 cm [3]. In this retrospective study including 23 patients with primary HCC treated with this technique, the authors commented on the technical success in 22 of 23 cases with the mean volume of the necrotic area 75 cm<sup>3</sup> and no noted complications. The complete response was seen in 85.7% of patients (18/21) with only one patient exhibiting extrahepatic progression at 6 months, highlighting its usage in disease control [3].

The preliminary data upon percutaneous segmentectomy report similar and even larger necrotic ablation volume of those achieved by using multiple thermal ablation antennas simultaneously; this advantage is particularly noteworthy since it mitigates the risk of unsatisfactory placed antennas requiring repositioning, increasing the potential risk for periprocedural complications. However, until now there has been no comparative trial evaluating potential superiority of one technique over the other. Yttrium-90 radiation segmentectomy has also been recently proposed as another

endovascular local therapeutic option for solitary HCC lesions [4]. Nevertheless, percutaneous segmentectomy is characterized by lower complexity and lower direct cost, although comparable data are required to confirm this hypothesis.

### Conclusion

In summary, although the present case is anecdotal and naturally without comparisons or control, it highlights the potential value of percutaneous thermal segmentectomy with a single session combined b-MWA followed by b-TACE for the treatment of large unresectable solitary HCC lesions.

### References

1. de Baere T, Bessoud B, Dromain C et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors during temporary venous occlusion. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178(1): 53–59. doi: 10.2214/ajr.178.1.1780053.
2. Iezzi R, Posa A, Tanzilli A et al. Balloon-occluded MWA (b-MWA) followed by balloon-occluded TACE (b-TACE): technical note on a new combined single-step therapy for single large HCC. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2020; 43(11): 1702–1707. doi: 10.1007/s00270-020-02583-6.
3. Lucatelli P, Argirò R, Crocetti L et al. Percutaneous thermal segmentectomy: proof of concept. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2022; 45(5): 665–676. doi: 10.1007/s00270-022-03117-y.
4. Villalobos A, Arndt L, Cheng B et al. Yttrium-90 radiation segmentectomy of hepatocellular carcinoma: a comparative study of the effectiveness, safety, and dosimetry of glass-based versus resin-based microspheres. *J Vasc Interv Radiol* 2023; 34(7): 1226–1234. doi: 10.1016/j.jvir.2023.02.030.

# Nové léčebné možnosti u generalizovaného HER2-pozitivního karcinomu prsu ve vyšší linii systémové paliativní terapie

New treatment options for generalized HER2-positive breast cancer in higher-line systemic palliative therapy

Špaček J.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

## Souhrn

**Východiska:** HER2-pozitivní karcinom prsu tvoří přibližně 15–20 % ze všech karcinomů prsu. Jedná se o prognostický i prediktivní biomarker. Zavedení anti-HER2 terapie v posledních 20 letech výrazně zlepšilo výsledky dosahované u této podskupiny pacientek, takže jsou nyní srovnatelné, nebo dokonce lepší, než u pacientek s HER2-negativními nádory. U zhruba 5–10 % případů pacientek je karcinom prsu diagnostikován v metastazujícím stadiu. Právě pro tyto pacientky bylo dobrou zprávou, když dne 17. dubna 2020 Úřad pro kontrolu potravin a léčiv schválil tukatinib v kombinaci s trastuzumabem a kapecitabinem pro dospělé pacienty s pokročilým neresekovatelným nebo metastazujícím HER2-pozitivním karcinomem prsu, kteří již dostávali jeden nebo více předchozích režimů na bázi anti-HER2 terapie. Efektivita režimu byla prokázána ve studii HER2CLIMB, do které bylo zařazeno 612 pacientek s HER2-pozitivním metastatickým karcinomem prsu, které byly předtím léčeny trastuzumabem, pertuzumabem nebo trastuzumab emtansinem. Medián celkového přežití u pacientů v rameni s tukatinibem byl 21,9 měsíce (95% CI 18,3–31,0) ve srovnání s 17,4 měsíce (95% CI 13,6–19,9) u pacientů v kontrolním rameni (HR 0,66; 95% CI 0,50–0,87;  $p = 0,00480$ ). **Případ:** Naše pacientka je ženou středního věku bez viscerálního metastatického postižení, ale s rozsáhlým uzlinovým postižením, metastatickým postižením skeletu a levým prsem téměř zcela spotřebovaným nádorem. Tato žena prodělala tři víceméně úspěšné linie anti-HER2 terapie a rok trvající čtvrtou linii systémové terapie cytostatikem eribulinem. Zařazením tukatinibu s trastuzumabem a kapecitabinem v páté linii systémové terapie bylo dosaženo velmi pěkné parciální regrese primárního nádoru bez významné toxicity. **Závěr:** V této kazuistice popisujeme případ vysoce předléčené pacientky s HER-2 pozitivním metastatickým karcinomem prsu.

## Klíčová slova

HER2-pozitivita – karcinom prsu – paliativní bioléčba – vysoce předléčený pacient

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. Jan Špaček, Ph.D.

Onkologická klinika

1. LF UK a VFN v Praze

U nemocnice 2

128 00 Praha 2

e-mail: jendaspacak@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 30. 10. 2024

Přijato/Accepted: 22. 12. 2024

doi: 10.48095/ccko202558



## Summary

**Background:** HER2-positive breast cancer occurs in about 15–20 % of all breast cancers. It is both a prognostic and predictive biomarker and the introduction of anti-HER2 therapy over the last 20 years has significantly improved outcomes in this subset of patients, so that they are now comparable to or better than those of patients with HER2-negative tumors. Approximately 5–10% of patients are diagnosed with metastatic breast cancer. It was good news for these patients when, on April 17, 2020, the FDA approved tucatinib in combination with trastuzumab and capecitabine for adult patients with advanced unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer who had received one or more prior anti-HER2-based regimens in the metastatic setting. The efficacy of the regimen was demonstrated in the HER2CLIMB trial, which enrolled 612 patients with HER2-positive metastatic breast cancer who had previously been treated with trastuzumab, pertuzumab, and/or trastuzumab emtansine. Median overall survival for patients in the tucatinib arm was 21.9 months (95% CI 18.3–31.0) compared with 17.4 months (95% CI 13.6–19.9) for patients in the control arm (HR 0.66; 95% CI 0.50–0.87;  $P = 0.00480$ ). **Case:** Our patient is a middle-aged woman without visceral metastatic involvement, but with extensive nodal involvement, skeletal metastatic involvement and left breast almost completely consumed by tumor. This woman had a more or less successful three lines of anti-HER2 therapy and the fourth line of one-year-long systemic treatment with the cytostatic eribulin. The inclusion of tucatinib with trastuzumab and capecitabine in the fifth line of systemic therapy achieved a very nice partial regression of the primary tumor without significant toxicity. **Conclusion:** In this case report, we describe the case of a highly pretreated patient with HER-2 positive metastatic breast cancer.

## Key words

HER2 positivity – breast cancer – palliative biotherapy – highly pretreated patient

## Úvod

HER2-pozitivní karcinom prsu tvoří přibližně 15–20 % ze všech případů karcinomu prsu. Jedná se o prognostický i prediktivní biomarker. Zavedení anti-HER2 terapie v posledních 20 letech výrazně zlepšilo výsledky dosahované u této podskupiny pacientek, takže jsou nyní srovnatelné, nebo dokonce lepší než u pacientek s HER2-negativními nádory.

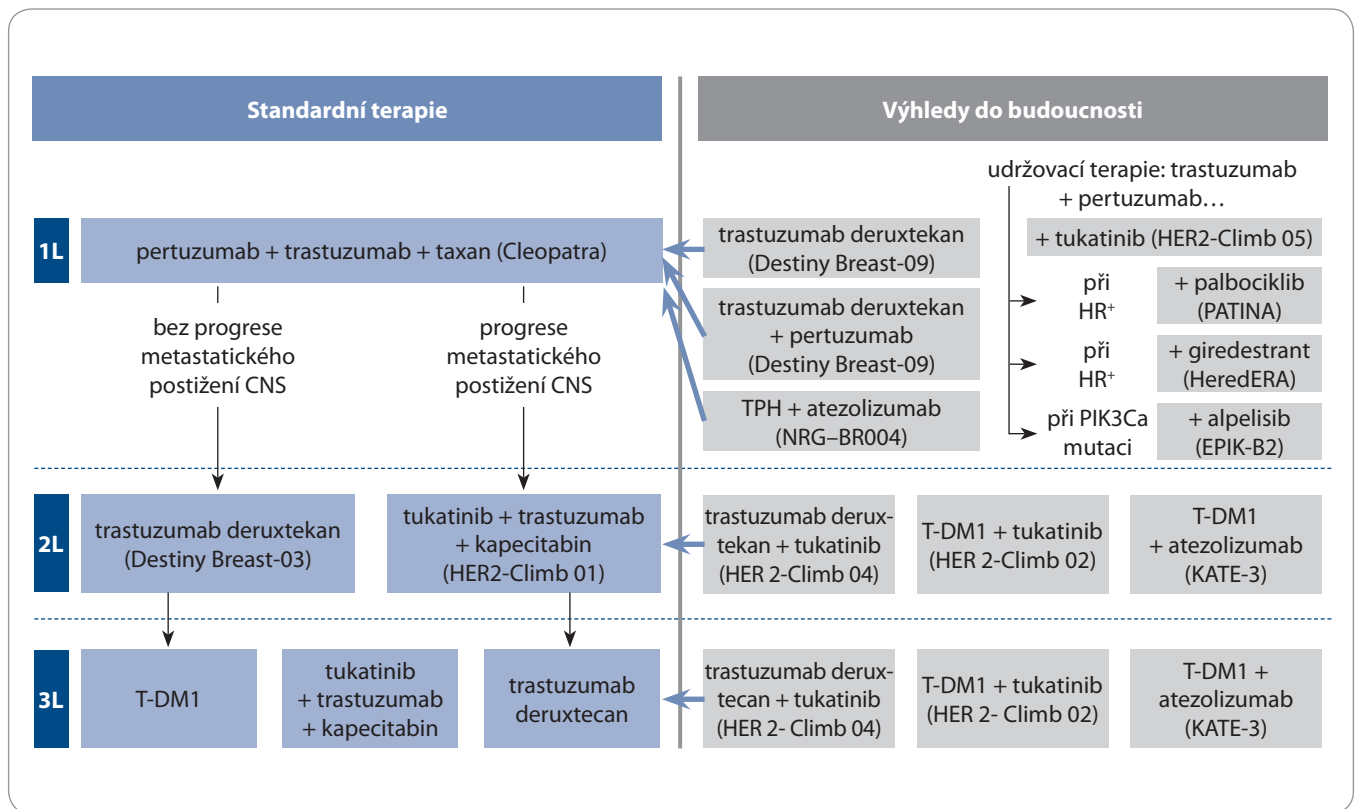
Trastuzumab a pertuzumab jsou dvě monoklonální protilátky cílící na HER2 receptor, které v kombinaci s chemoterapií na bázi taxanů představují standardní léčbu v první linii na základě (dosud) nepřekonaných výsledků studie fáze III CLEOPATRA [1]. Přidání pertuzumabu k trastuzumabu a taxanům prokázalo medián přežití bez progresse (progression free survival – PFS) 18,7 měsíce u neléčeného pokročilého HER2-pozitivního karcinomu prsu a medián celkového přežití (overall survival – OS) 56,5 měsíce. Po progresi základního onemocnění je nyní preferovanou volbou léčby do druhé linie trastuzumab deruxtekan (T-DXd). T-DXd je konjugát protilátka-léčivo, který obsahuje humanizovanou monoklonální protilátku anti-HER2 IgG1 se stejnou sekvencí aminokyselin jako trastuzumab, produkovanou savčími buňkami (z ovarií čínské křečičky), s kovalentní vazbou na deruxtekan (derivát exatekanu a inhibitor topoizomerázy I). Tato látka byla

nedávno schválena na základě působivých výsledků klinické studie fáze III DestinyBreast-03. Tento konjugát protilátka-léčivo druhé generace se ukázal být lepším než konjugát první generace Kadcyly (T-DM1) [2]. T-DXd byl dokonce účinnější než kombinace trastuzumabu nebo lapatinibu s kapecitabinem, s mediánem PFS 17,8 vs. 6,9 měsíce a mediánem OS 39,2 vs. 26,5 měsíce [3]. Třetí léčebná strategie, použitelná zejména v druhé/třetí linii u pacientů s progresivním onemocněním mozku, spočívá v kombinaci inhibitoru tyrozinkinázy tukatinibu s trastuzumabem a kapecitabinem. Tato trojkombinace prokázala svou účinnost v klinické studii fáze III HER2Climb-01, kde dosáhla delšího PFS a OS ve srovnání s trastuzumabem s kapecitabinem. Výsledky byly lepší nejen v celkové populaci (medián PFS = 7,6 vs. 4,9 měsíce a medián OS = 24,7 vs. 19,2 měsíce), ale také v kohortě pacientek s mozkovými metastázami (medián OS = 18,1 měsíce), což pro tuto skupinu pacientek představuje obrovský krok vpřed [4]. V možnostech léčby třetí linie systémové terapie jsou stále určité nejasnosti, které nám snad vyřeší aktuálně probíhající klinické studie fáze III (schéma 1).

## Výhledy do budoucna

V současnosti schválený algoritmus léčby metastazujícího HER2-pozitivního karcinomu prsu bude pravděpo-

dobně brzy zpochybněn, jakmile budou k dispozici výsledky klíčových probíhajících studií. Konjugáty protilátka a léčiva se zdají být nejslibnější skupinou, která může do léčebného algoritmu významně zasáhnout. Probíhající klinická studie fáze III DestinyBreast-09 porovnává kombinaci T-DXd s pertuzumabem nebo bez něj s režimem CLEOPATRA, a to v první linii u pacientek s neléčeným metastazujícím HER2-pozitivním karcinodem prsu. Po působivých výsledcích studie DestinyBreast-03, které ukázaly delší PFS ve druhé linii než v první linii léčby CLEOPATRA, je velmi pravděpodobné, že by se T-DXd mohl brzy stát novým standardem léčby v první linii. Ve druhé linii léčby jsou v současné době velmi dobré výsledky dosahované přípravkem T-DXd v monoterapii nebo kombinované terapii tukatinibu s trastuzumabem a kapecitabinem zpochybňovány léčebnou kombinací T-DXd a tukatinibu. Tato nová kombinace je testována v probíhající klinické studii HER2Climb-04. Intenzivní výzkumná aktivita kolem T-DXd tlačí na to, aby se konjugát protilátka-léčivo první generace T-DM1 stal možností léčby v pozdějších liniích. T-DM1 je v současné době testován v kombinaci s tukatinibem v klinické studii HER2Climb-02 a v kombinaci s atezolizumabem v klinické studii KATE3. Je zajímavé, že výsledky studie fáze III HER2Climb-02 prezentované na konferenci SABCS 2023 ukázaly, že při-



**Schéma 1. Standardní péče a budoucí perspektivy léčby HER2-positivního pokročilého karcinomu prsu [5].**  
 HR<sup>+</sup> – hormonálně pozitivní, T-DM1 – konjugát protilátka-léčivo první generace, TPH – taxan + pertuzumab + trastuzumab

dání tukatinibu statisticky významně zlepšilo medián PFS přibližně o 2 měsíce, přičemž relativní riziko se snížilo o 24 % (HR 0,76). Pozoruhodný je silný trend ke zlepšení PFS u pacientů s mozgovými metastázami.

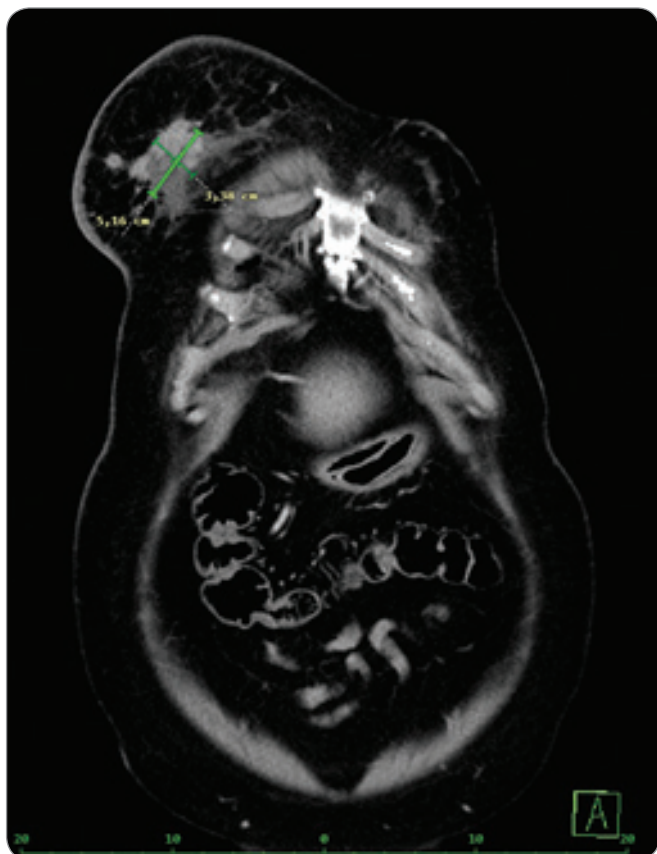
Pokud se v rámci projektu Destiny-Breast-09 nepodaří prosadit léčebné variantě T-DXd (+/- pertuzumab), bude jako udržovací léčba v první linii po indukční chemoterapii prosazena některá z variant na téma trastuzumab a pertuzumab. Kromě duální blokády HER2 receptoru se jako udržovací léčba pokročilého HER2-positivního karcinomu prsu testuje několik dalších léků: atezolizumab, tukatinib, palbociklib, u nádorů s pozitivními estrogenovými receptory giredestrant a u nádorů s mutací PIK3CA alpelisib. Jestliže budou v blízké budoucnosti schváleny účinné léky (jako je například T-DXd) pro časné stadium, bude to mít samozřejmě dopad na terapii i v pokročilém stadiu. Možnost opětovného nasazení těchto léků v pozdějších liniích léčby může záviset na

dostupnosti jiných nových efektivních léčebných postupů a na času do relapsu onemocnění [5].

**Popis případu**

Naše pacientka byla narozena dne 24. 6. roku 1958. Jedná se o celoživotní nekuřačku bez významných komorbidit, která se v čase onkologické diagnózy léčila pro arteriální hypertenzi. Její klinické potíže charakteru bolestivosti levého prsu započaly v říjnu roku 2016. Následující měsíc v listopadu již pozorovala změnu kvality kůže na levém prsu a zároveň si na levé straně nahmatala zvětšené lymfatické uzliny v podpaží. Následně podstoupila mamografické vyšetření s nálezem tumorózních změn levého prsu charakteru infiltrace kůže a bradavky s uzlinovým postižením v axile. Při klinickém vyšetření byl levý prs prakticky spotřebován tumorem a bylo silné podezření na lentikulární postižení rovněž i u pravého prsu. Pacientka byla vstupně vyšetřována v zahraničí, kde proběhlo i vstupní CT vyšetření trupu. Na tomto

snímku bylo vysloveno podezření na metastatické postižení obratlového těla v oblasti Th5 (scintigrafii skeletu však pacientka neabsolvovala). Klinický staging byl tedy uzavřen jako cT4cN2M1 (skelet). Dle bioptického nálezu se jednalo o hormonálně negativní (ER0, PR0) a HER2-positivní nádor s poměrně vysokou proliferací (Ki67 35 %). V zahraničí zahájila specifickou onkologickou terapii v režimu trastuzumab plus cytostatika docetaxel a karboplatina. Vzhledem k hematologické toxicitě této léčby pokračovala dále jen v bioléčbě trastuzumabem. Na naší onkologické klinice 1. LF UK a VFN poté pokračovala v podávání trastuzumabu a po korekci krevního obrazu byl přidán v redukované dávce již méně hematotoxický preparát paklitaxel. Dále byla také zahájena antiresorbční terapie bisfosfonátem – kyselinou zoledronovou – v režimu à 6 týdnů. Při podávání této terapie došlo k velmi pěkné léčebné odpovědi ve formě regredujícího uzlinového postižení. Dle kontrolního CT trupu s kon-



**Obr. 1.** Snímek CT z 9/23. Závěr: další tendence ke zvětšení nodulací v pravém prsu a v nadklíčcích bilaterálně. Dle kritérií Response Evaluation Criteria in Solid Tumors obraz odpovídá progresi onemocnění.



**Obr. 2.** Snímek CT z 12/23. Závěr: dle kritérií Response Evaluation Criteria in Solid Tumors došlo k částečné regresi postižení se zmenšením ložisek v pravém prsu a v pravém nadklíčku. Zmenšil se podkožní uzel pod levou lopatkou a mírně se zmenšila jedna hypodenzita v játrech. Změny ve skeletu jsou stacionární.

trastem z listopadu roku 2017 došlo i k regresi nádorových ložisek levého prsu. Vzhledem k terapeutické odpovědi se přistoupilo k paliativní RT solitárního metastatického ložiska obratle Th5 a levého prsu se spádovými lymfatickými za kontinuálního podávání trastuzumabu. Celkově byla od 21. 2. 2018 do 6. 3. 2018 aplikována dávka 30 Gy v 10 frakcích. Pacientka byla na této udržovací terapii trastuzumabem až do června roku 2018, kdy bohužel došlo dle kontrolního CT trupu s kontrastem k lokální progresi ložisek v levém prsu. Následně byla zahájena druhá linie paliativní systémové terapie preparátem trastuzumab emtansin. Echokardiografické nálezy pacientky byly po celou dobu léčby uspokojivé, mohlo se tedy dále pokračovat ve specifické anti-HER2 biologické léčbě. Na kontrolním snímku z února roku 2019 byla popsána stabilizace kostního metastatic-

kého postižení i tumorózního postižení prsou a postižených lymfatických uzlin. Klinicky dokonce došlo k vymizení lent. výsevu na pravém prsu a spádové adenopatie vpravo. Během prosince roku 2019 došlo k přechodnému snížení ejekční frakce levé komory srdeční. Na časně ambulantní kontrole v únoru roku 2020 již však byly hodnoty ejekční frakce levé komory srdeční (EFLK) opět fyziologické (EFLK 55 %). V květnu 2020 byla na ECHO vyšetření patrna dilatace srdečních oddílů a klinicky se nález manifestoval jako plicní hypertenze s recidivou alterované funkce levé komory. Pacientka musela být důkladně kardiologicky vyšetřena a zaléčena na chronické srdeční selhání. Po 37. cyklu trastuzumabu emtansinu byl nález na mamografickém vyšetření hodnocen jako hraniční stabilizace s tendencí k progresi, zejména potom ložisek v pravém prsu. To se potvrdilo na kontrolním CT snímku z února

roku 2021. Pacientka dále pokračovala třetí linií systémové terapie v režimu kapecitabin plus trastuzumab až do ledna roku 2022, kdy došlo opět k lokální progresi v pravém prsu a v oblasti spádové lymfadenopatie. Na základě multidisciplinárního indikačního semináře bylo rozhodnuto do další linie zažádat o terapii trastuzumab deruxtekanem. Tato žádost však byla pojišťovnou zamítnuta. V další léčebné linii se přistoupilo k preparátu eribulin. Touto terapií byla pacientka léčena od května roku 2022 do září roku 2023. Po celou tuto dobu snášela pacientka chemoterapii velmi dobře a celkově prospívala. Na kontrolním CT v září 2023 nicméně došlo k další zobrazovací progresi s nutností změnit léčebnou strategii (obr. 1). Jelikož od 1. 9. 2023 byl již tukatinib hrazen z veřejného zdravotního pojištění, rozhodli jsme se v další linii terapie právě pro tento preparát. Ačkoli se jedná o poměrně kom-

plikovaný režim stran spolupráce pacienta, a to vzhledem k nutnosti užívat denně poměrně významné množství tabletek, tato snaha se vyplatila. Pacientka tolerovala tento režim od začátku velmi dobře. Již první restaging ukázal zobrazovací regresi, která pozitivně korelovala se zlepšením klinického stavu pacientky (obr. 2). Během léčby tukatinibem dále probíhala antiresorbční terapie a došlo i k ozáření solitární kožní metastázy, která mírně progredovala. Na posledním kontrolním snímku, který byl proveden v srpnu letošního roku, bylo patrné mírné zvětšení ložiska v pravém nadklíčku a uzlin v pravé axile. Ostatní nález (metastatická ložiska v pravém prsu a ve skeletu) zůstaly morfologicky stacionární a celkově byl nález hodnocen jako stabilizace nemoci, což dokazuje vysokou efektivitu tukatinibu i ve vyšších léčebných liniích.

### Závěr

Kombinovaná specifická terapie anti-HER2 bioléčby s chemoterapií se stala standardní součástí léčebných algoritmů pro pacientky s pokročilým či metastazujícím HER2-positivním karcinomem prsu. Francouzská retrospektivní

studie ukázala, že trojkombinace tukatinib + trastuzumab + capecitabin má léčebnou aktivitu po režimu CLEOPATRA i po konjugátu T-DXd. Nicméně protinádorová aktivita se zdá být skromnější než ta, která byla zaznamenána u registrační klinické studie HER2Climb-01 [6]. Tento kombinovaný režim poskytuje obecně významné zlepšení celkového přežití s relativně příznivým bezpečnostním profilem. Výše uvedená kazuistika demonstrovuje silný efekt této trojkombinace u vysoce předléčené pacientky. Právě rychlý nástup efektu anti-HER2 terapie u již silně předléčených pacientek není až tak obvyklý. Vyšší efektivitu a počet objektivních léčebných odpovědí dosažených terapií tyrozinkinázovými inhibitory však pozorujeme i u jiných onkologických diagnóz. Významným přínosem tukatinibu je dále snížení rizika rozvoje mozkových metastáz, ke kterému nedošlo ani u naší pacientky. Dle registrační studie došlo k snížení tohoto rizika o 45,1 % v rameni s tukatinibem oproti skupině s placebem [4]. Kazuistika nám celkově demonstrovuje vysokou účinnost, ale zároveň i nezvyklou šetrnost, což je velmi málo vídanou a zároveň vysoce vítanou kombinací, kte-

rou jako kliničtí onkologové velmi oceňujeme.

### Literatura

1. Swain SM, Miles D, Kim SB et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020; 21(4): 519–530. doi: 10.1016/S1473-2045(19)30863-0.
2. Hurvitz SA, Hegg R, Chung W-P et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401(10371): 105–117. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02420-5.
3. André F, Hee Park Y, Kim S-B et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401(10390): 1773–1785. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00725-0.
4. Curigliano G, Mueller V, Borges V et al. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis. *Ann Oncol* 2022; 33(3): 321–329. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.005.
5. Agostinetti E, Curigliano G, Piccart M et al. Emerging treatments in HER2-positive advanced breast cancer: Keep raising the bar. *Cell Rep Med* 2024; 5(6): 101575. doi: 10.1016/j.xcrm.2024.101575.
6. Frenel JS, Zeghondy J, Guerin C et al. Efficacy of tucatinib+trastuzumab+capecitabine (TTC) after trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) exposure in Her2-positive metastatic breast cancer: a French multicentre retrospective study. [online]. Available from: [https://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.2023.41.16\\_suppl.1014](https://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1014).



# Aktuality z Národního ústavu pro výzkum rakoviny

## Early changes of peripheral circulating immune subsets induced by PD-1 inhibitors in patients with advanced malignant melanoma and non-small cell lung cancer

Borilova S, Grell P, Selingerova I et al.

*BMC Cancer* 2024 Dec; 24(1): 1590. doi: 10.1186/s12885-024-13351-x.



Inhibitory kontrolních bodů imunitní odpovědi (ICI), včetně těch cílených na PD-1, se v současné době používají u širokého spektra nádorů, ale pouze 20–40 % pacientů z nich má klinický prospěch. Cílem studie bylo najít na základě analýzy periferní krve prediktivní biomarkery úspěšnosti léčby ICI.

U 41 pacientů s pokročilým maligním melanomem (MM) a nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) léčených inhibitory PD-1 byly pomocí průtokové cytometrie analyzovány podskupiny imunitních buněk z periferní krve před zahájením léčby a před podáním její druhé dávky. Hodnoceny byly diferenciální rozpočet leukocytů, celkový počet T-lymfocytů a jejich subpopulací, B-lymfocyty a myeloidní supresorové buňky (myeloid derived suppressor cells – MDSC). Podrobně byly analyzovány CD4<sup>+</sup> a CD8<sup>+</sup> T-lymfocyty podle funkčních subtypů, jako jsou centrální paměťové T-lymfocyty (TCM), efektorové paměťové T-lymfocyty (TEM) a naivní T-lymfocyty (TN). Byl hodnocen také prediktivní význam koexprese CD28 a ICOS (inducible co-stimulator) / CD278 na T-lymfocytech.

Pacienti, kteří při léčbě ICI dosáhli kontroly onemocnění, měli významně nižší výchozí podíl CD4<sup>+</sup> TEM ( $p = 0,013$ ) a měli tendenci k vyššímu výchozímu zastoupení CD4<sup>+</sup> TCM ( $p = 0,059$ ). S kontrolou onemocnění bylo spojeno zvýšení počtu regulačních T-lymfocytů Treg ( $p = 0,012$ ) a zvýšení proporce CD4<sup>+</sup> TN ( $p = 0,008$ ) a CD28<sup>+</sup> ICOS<sup>–</sup> T-lymfocytů ( $p = 0,012$ ) vyvolané léčbou ICI. Významně delší přežití bez progresu onemocnění (progression-free survival – PFS) vykazovali pacienti s vysokým výchozím podílem CD4<sup>+</sup> TCM a s nízkým výchozím podílem CD4<sup>+</sup> TEM ( $p = 0,011$ ; poměr rizik (HR) 2,6 a  $p < 0,001$ ; HR 0,23). Uvedení pacienti dosáhli i delší doby celkového přežití (overall survival – OS) ( $p = 0,002$ ; HR 3,75 a  $p < 0,001$ ; HR 0,15).

Po zahájení léčby ICI byl vysoký podíl CD28<sup>+</sup> ICOS<sup>–</sup> T-lymfocytů před podáním druhé dávky významně spojen s delším PFS ( $p = 0,017$ ; HR 2,51) a OS ( $p = 0,030$ ; HR 2,69). Také vysoký počet Treg po dvou týdnech léčby ICI byl spojen s významným prodloužením PFS ( $p = 0,016$ ; HR 2,33).

Uvedená zjištění naznačují, že výchozí hodnoty CD4<sup>+</sup> TEM a CD4<sup>+</sup> TCM a paradoxně také časně zvýšení počtu Treg vyvolané inhibitory PD-1 a podílu CD28<sup>+</sup> ICOS<sup>–</sup> T-lymfocytů mohou být užitečnými prediktory léčebné odpovědi u pacientů s některými typy maligních onemocnění.

## Search for germline gene variants in colorectal cancer families presenting with multiple primary colorectal cancers

Försti A, Ambrozkiewicz F, Marciniak M et al.

*Int J Cancer* 2024. [in press]. doi: 10.1002/ijc.35283.



Duplicitní výskyt primárního kolorektálního karcinomu (colorectal cancer – CRC) signalizuje vysoké riziko výskytu CRC v rodině. S cílem identifikace nových genů stojících za náchylností k CRC autoři provedli DNA sekvenování zárodečných mutací u devíti osob s duplicitním primárním CRC a rodinnou anamnézou CRC. Nalezené genetické varianty byly bioinformaticky zpracovány včetně filtrování s prioritizací, síťové analýzy z databáze protein-proteinových interakcí STRING a signálních drah. Kritéria filtrování splnilo celkem 150 missense variant, 19 stop-gain variant, 22 frameshift variant a 13 kanonických splice site variant genů. Analýza STRING vedle genů *CDK18*, *ENDOV*, *ZW10* a známých opravných genů identifikovala hlavní cluster 20 proteinů pro opravu DNA/regulaci buněčného cyklu souvisejících s geny *CHEK2*, *EXO1*, *FAAP24*, *FANCI*, *MCPH1*, *POLL*, *PRC1*, *RECQL*, *RECQL5*, *RRM2*, *SHCBP1*, *SMC2* a *XRCC1*. Další síťová analýza STRING odhalila geny extracelulární matrix a geny signalizace TGFβ.

Z devíti pacientů s provedenou celoexomovou sekvenací byly u osmi zastoupeny alespoň dvě kandidátní varianty genů pro opravu DNA/regulaci buněčného cyklu/signalizaci TGFβ. I když počet vyšetřených rodin byl příliš malý na to, aby poskytl důkazy o jednotlivých variantách, přítomnost více škodlivých variant v těchto rodinách vzhledem ke známé roli genů pro opravu DNA/regulaci buněčného cyklu naznačuje pravděpodobně jejich společné přispění k familiárnímu výskytu CRC.





## Clusterin deficiency promotes cellular senescence in human astrocytes

Sultana P, Honc O, Hodny Z et al.

*Mol Neurobiol* 2024. [in press]. doi: 10.1007/s12035-024-04650-2.

Glykoprotein klusterin (CLU) se podílí na proliferaci buněk a opravě poškození DNA a je vysoce exprimován v nádorových buňkách. Autoři se zaměřili na zkoumání účinků dysregulace CLU na dvě buněčné linie lidských astrocytů – astrocytomových buněk CCF-STTG1 a imortalizovaných normálních lidských astrocytů SV-40. Bylo pozorováno, že potlačení exprese CLU pomocí RNA interference inhibuje proliferaci buněk, spouští reakci na poškození DNA a vede u obou testovaných typů buněk k buněčné senescenci.

Pro hlubší poznání základního mechanismu těchto změn autoři měřili reaktivní formy kyslíku, hodnotili mitochondriální funkci a stanovovali vybrané markery sekrečního fenotypu spojeného se senescencí. Výsledky naznačují, že nedostatek CLU vyvolává buněčnou senescenci zprostředkovanou oxidačním stresem, která je spojena s výraznými změnami mitochondriálního membránového potenciálu, mitochondriální hmoty a úrovně exprese OXPHOS komplexu I, II, III a IV, což svědčí o mitochondriální dysfunkci. To poukazuje na důležitou roli CLU v udržování buněčného cyklu v astrocytech a na základě těchto zjištění lze dovodit, že zacílení na CLU by mohlo být potenciálním terapeutickým přístupem v léčbě gliomů.

**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](http://www.zentiva.cz)  
ID 663753/06/2024

# Jak získat maximum z léčby karcinomu pankreatu a cholangiokarcinomu

**Mezi nádory, které mají opravdu špatnou prognózu, patří nepochybně jak karcinomy pankreatu s 13% šancí na 5leté přežití, tak cholangiokarcinomy s 5letým přežitím 7–20 %. Novým nadějným možností jejich léčby bylo 30. ledna v programu PragueONCO věnováno minikolokvium podpořené společností Servier.**

Jak úvodem připomněl předsedající prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., z Onkologické kliniky 1. LF UK, ÚVN a VFN Praha, u obou zmíněných karcinomů se v ČR bohužel očekává do roku 2050 zvýšení incidence o více než pětinu oproti roku 2020. Možnosti léčby pokročilého či metastazujícího onemocnění jsou až dosud velmi limitované, pro většinu pacientů připadá v úvahu jen paliativní léčba. Nadějí je cílená terapie, která předpokládá podrobnou znalost charakteristik pacientů, biologie jejich nádoru.

## Cesta k delšímu a kvalitnějšímu životu pacientů s karcinomem pankreatu začíná už v 1. linii

MUDr. Stanislav Batko z Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol hned na začátku svého sdělení naznačil, že dosud rozšířená představa léčby karcinomu pankreatu, tedy triplet FOLFIRINOX v 1. linii jako ta nejlepší možnost pro všechny mladší a fit pacienty a pro ty ostatní „alespoň“ dublet gemcitabinu s nab-paklitaxelem (Gem + NabP), by neměla být brána jako dogma. „Samozřejmě jsou pacienti, typicky s mutacemi BRCA nebo v genech oprav DNA, pro které je FOLFIRINOX lepší volbou. U naprosté většiny nemocných však v okamžiku, kdy je potřeba zahájit léčbu, nejsou informace z molekulární genetiky k dispozici. Zato ale víme, že nemáme moc času – budeme-li trvat na různých opakovaných vyšetřeních, získáme možná informace, ale ztratíme pacienta,“ zdůraznil MUDr. Batko.

Navíc připomněl, že od začátku léčby je třeba mít na paměti, že pouze terapie na bázi gemcitabinu v 1. linii umožní podle stávajících indikačních kritérií následně ve 2. linii nasadit pacientovi lék, který má aktuálně jako jediný k dispozici robustní data z klinického hodnocení fáze III, tedy lipozomální irinotekan. Výsledky řady studií a metaanalýz

podle MUDr. Batka svědčí o tom, že účinnost FOLFIRINOX a Gem + NabP v 1. linii je u většiny pacientů s karcinomem pankreatu zcela srovnatelná, takže není důvod k obavám z nedostatečné léčby dubletem oproti tripletu.

Na podporu svého tvrzení si vzal jako první data z japonské studie GENERATE (Ohba et al., *Annals of Oncology* 2023), do které byli zařazeni převážně mladší pacienti do 65 let v dobrém výkonnostním stavu, tedy typičtí kandidáti pro léčbu tripletem v 1. linii. „Původním záměrem studie nebylo přímé porovnání FOLFIRINOX vs. Gem + NabP. Cílem autorů bylo prokázat předpokládanou lepší účinnost v Japonsku preferovaného chemoterapeutika S1 v režimu S-IROX. Kontrolní ramena FOLFIRINOX a Gem + NabP byla do studie zařazena především proto, aby se autoři vyhnuli kritice, že pacienti v kontrolních skupinách byli oproti S-IROX buď podléženi, nebo že dostávali naopak příliš intenzivní režim,“ vysvětlil MUDr. Batko.

Studie GENERATE neprokázala, co japonští autoři předpokládali, tedy že S-1 bude neúčinnější, zato ale neplánovaně ukázala, že dokonce ani FOLFIRINOX není lepší než Gem + NabP, který měl naopak dokonce v mediánu celkového přežití (overall survival – OS) numericky příznivější výsledky (17 měsíců) než FOLFIRINOX (14 měsíců) či S-IROX (13,6 měsíce). Při analýze předem specifikovaných podskupin pacientů podle věku, výkonnostního stavu, metastatického onemocnění a dalších se ani v jedné nepotvrdil vyšší benefit z léčby tripletem oproti dubletu.

„Zajímavostí je, že studie prospektivně hodnotila i pacienty s mutací BRCA. Očekávalo by se, že právě u nich uvidíme, co známe z kazuistik, totiž výbornou účinnost tripletu na bázi platiny v 1. linii, ale to se také neprokázalo. Výsledky byly naprosto srovnatelné. Znamená to, že i když pacien-

tům s karcinomem pankreatu, u kterých neznáme jejich mutační stav, podáme v 1. linii Gem + NabP, rozhodně je tím nepoškodíme. Myslím, že to je důležitý poznatek, který není možné ignorovat,“ zdůraznil MUDr. Batko.

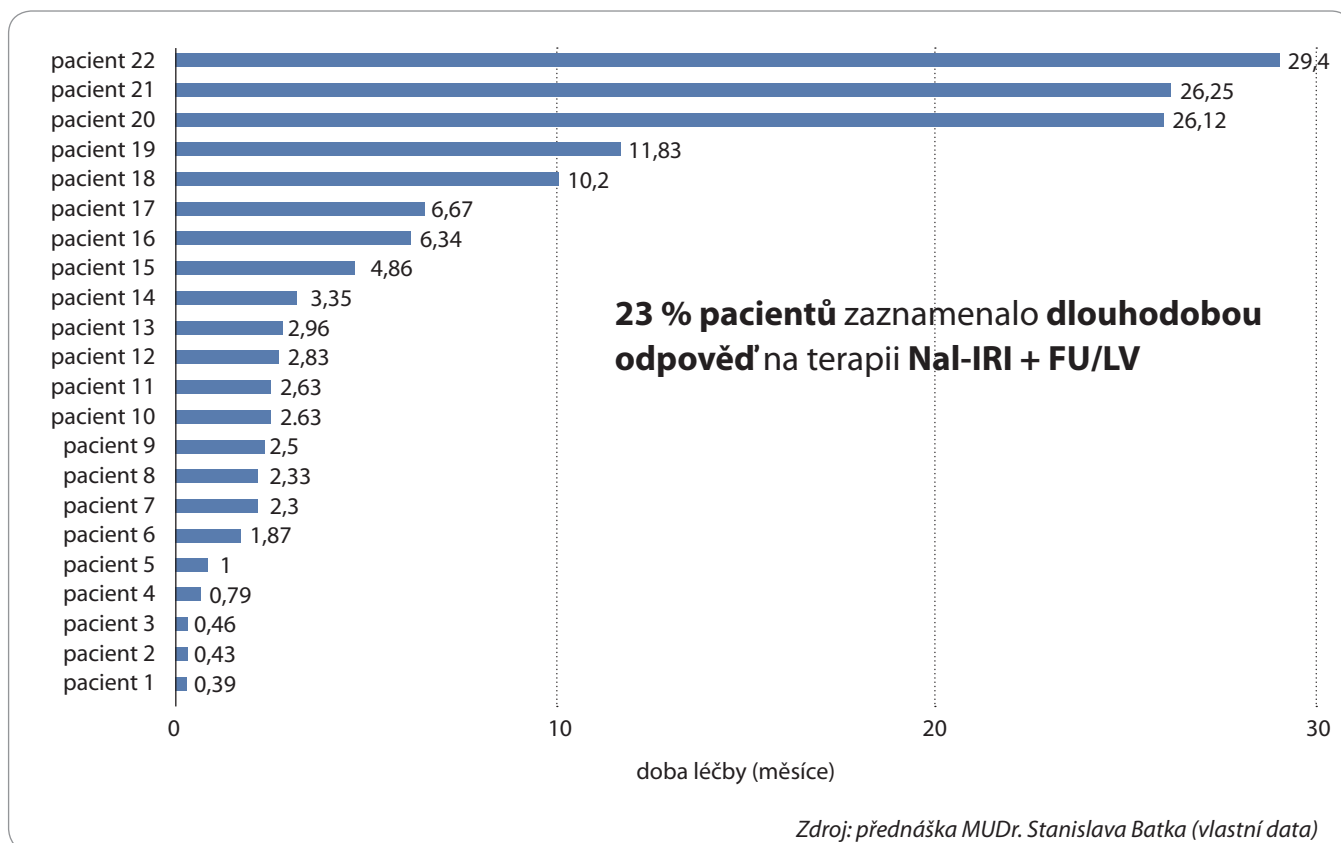
Aby předešel výhradám, že data studie GENERATE pocházejí od japonských pacientů, tedy z jiné populace, než je ta evropská, podpořil je přednášející i výsledky dalších prací. Např. ani ve studii PASS-01 (Knox et al., *JCO* 2024) se v mediánu OS nepotvrdil signifikantně vyšší přínos z léčby režimem FOLFIRINOX (9,7 měsíce) oproti Gem + NabP (8,4 měsíce).

Také metaanalýza (Nichetti et al., *JAMA Network Open* 2024) zahrnující sedm studií s prvoliniovou léčbou pacientů s metastatickým karcinomem pankreatu prokázala zcela rovnocenné výsledky OS při terapii Gem + NabP (10,4 měsíce), FOLFIRINOX (11,7 měsíce) a NALIRIFOX (11,1 měsíce), rozdíly nebyly statisticky významné. Ani v míře dosažených objektivních léčebných odpovědí žádný signifikantní rozdíl nebyl.

## Pegylovaný lipozomální irinotekan jako nejúčinnější volba po předchozí léčbě gemcitabinem

Ve 2. linii léčby karcinomu pankreatu je v současnosti jediný lék, pro který jsou k dispozici důkazy z randomizované klinické studie fáze III o tom, že signifikantně prodlužuje OS, a tím je pegylovaný lipozomální irinotekan (nal-IRI). Ve studii NAPOLI-1 (Wang Gillam et al., *Eur J Cancer* 2019) byli pacienti s karcinomem pankreatu, u kterých došlo v 1. linii léčby k progresi, randomizováni k podávání nal-IRI s 5-fluorouracilem a leuovorinem (nal-IRI + 5-FU/LV) nebo jen 5-FU/LV. Medián OS činil 6,1 vs. 4,2 měsíce, výsledek byl statisticky významný.

„Ukázalo se také, že mezi všemi léčenými pacienty s karcinomem pankreatu existuje



**Graf 1. Dlouhodobá odpověď na léčbu a přežití v souboru pacientů s karcinomem pankreatu léčených NaI-IRI + 5-FU/LV ve FN Motol, Praha.**

podskupina, kterou zatím neumíme definovat, ale která může mít z podávání liposomálního irinotekanu dlouhodobý prospěch – ve studii NAPOLI-1 byla takových pacientů, kteří na léčbě nal-IRI + 5-FU/LV přežívali rok a déle, přibližně čtvrtina,” uvedl MUDr. Batko.

Že takoví pacienti existují i v reálné klinické praxi, se snaží zdokumentovat retrospektivní neintervenci studie NALLONG. Zařazeno bylo celkem 163 pacientů s metastatickým duktálním adenokarcinomem pankreatu, kteří přežili ≥ 1 rok od zahájení podávání nal-IRI po léčbě založené na gemcitabinu. Výsledky z analýzy studie NALLONG byly prezentovány v průběhu kongresu ESMO 2024 (Ueno et al., Abstrakt 1519P). „Medián celkového přežití tou dobou činil 21 měsíců od zahájení léčby nal-IRI a 34,3 měsíce od diagnózy metastatického karcinomu pankreatu. S takovými případy jsme se dosud setkávali jen kazuisticky,” zdůraznil MUDr. Batko.

Prezentoval také soubor 22 pacientů s karcinomem pankreatu léčených na

jeho domovské klinice ve FN Motol ve 2. linii nal-IRI + 5-FU/LV. Zcela v souladu s výsledky studie NAPOLI-1 je mezi nimi pět jedinců (23 %), kteří vykazovali dlouhodobou odpověď na terapii. Na opačném pólu pak figuruje rovněž pět pacientů s dobou do progresu či úmrtí pouhý měsíc či méně. „Zastoupení pacientů s velmi krátkou dobou léčby ukazuje na zařazování neselektované populace zahrnující i pacienty s agresivním průběhem onemocnění. To znamená, že jsme si předem nevybírali a léčbu nal-IRI + 5-FU/LV jsme v praxi nabídli všem, kteří na to svým výkonnostním stavem měli,” zdůraznil MUDr. Batko (graf 1).

Z pacientů, kteří žili déle než rok od zahájení léčby nal-IRI + 5-FU/LV, tři překonali hranici 2 let („rekordmanem“ byl pacient s přežitím 33,41 měsíce).

Celkového přežití 12 měsíců od diagnózy metastatického onemocnění dosáhlo 77 % pacientů léčených nal-IRI + 5-FU/LV, ti nejúspěšnější dokonce atakovali hranici 6 let. „Za pozornost jistě stojí, že pacient s nejlepším výsledkem OS 57,95 měsíce za-

čínal na gemcitabinu v monoterapii jako křehký, astenický nemocný, u kterého nebylo podle prvního dojmu jisté, zda léčbu vůbec zvládne,” podotkl MUDr. Batko, a upozornil tak znovu na fakt, že zatím neexistují žádná tradiční ani nová vodítka, podle kterých by bylo možno určit, kdo bude z nal-IRI profitovat déle. Nicméně pacienti s dlouhodobou odpovědí v praxi reálně existují – a u některých by se to předem možná ani neočekávalo.

Na závěr MUDr. Batko shrnul to nejdůležitější:

- V 1. linii léčby karcinomu pankreatu je účinnost režimu gemcitabinu s nab-paklitaxelem plně srovnatelná s režimem FOLFIRINOX. Není tedy chybou zahájit u pacienta léčbu dubletem.
- Druhá linie léčby je závislá na léčbě 1. linie, správná sekvence může významně ovlivnit přežití pacientů. Pegylovaný liposomální irinotekan s 5-FU/LV podávaný po prvoliniovém režimu na bázi gemcitabinu má robustní data vyplývající z dosud jediné randomizované studie fáze III provedené ve 2. linii léčby.



Zdá se, že pegylovaný lipozomální irinotekan jako jediný může nabídnout dlouhodobou účinnost při velmi uspokojivé bezpečnosti.

### **Novinky v léčbě karcinomu pankreatu**

MUDr. Stanislav John, Ph.D., z Kliniky onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové připomněl úvodem několik neradostných čísel. Až 85 % pacientů s duktálním adenokarcinomem pankreatu je diagnostikováno v lokálně pokročilém nebo metastatickém stadiu a jen 13 % nemocných přežívá pět let a déle. „Osobně to pokládám za až příliš optimistické číslo, v našich zeměpisných šířkách je to bohužel rozhodně méně,“ poznamenal.

V roce 2022 bylo celosvětově diagnostikováno 510 992 nových případů karcinomu pankreatu a 467 409 pacientů na toto onemocnění zemřelo. Incidence i mortalita se budou postupně ještě zvyšovat, konkrétně v ČR se oče-

kává do roku 2050 nárůst incidence o 20,9 % ve srovnání s rokem 2022.

Možnosti léčby karcinomu pankreatu se dlouho neměnily k lepšímu, klinické studie v této indikaci mají obecně nejvyšší úspěšnost. Během posledních 10 let jich s různými léky selhalo 21. Uspěly pouze tři studie – dvě s pegylovaným lipozomálním irinotekanem v 1. a 2. linii a jedna studie s olaparibem v udržovací léčbě.

#### **Lipozomální irinotekan v 1. linii léčby**

Do randomizované klinické studie fáze III NAPOLI-3 (Wainberg *et al.*, *Lancet* 2023) bylo zařazeno 770 pacientů s dosud neléčeným metastatickým duktálním adenokarcinomem pankreatu, kteří byli náhodně rozděleni k podávání pegylovaného lipozomálního irinotekanu s 5-fluorouracilem, leukovorinem a oxaliplatinou (NALIRIFOX), nebo Gem + NabP.

Léčba probíhala do progresse onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo vystoupení ze studie.

Medián OS (primární cíl) dosáhl 11,1 vs. 9,2 měsíce ve prospěch režimu s pegylovaným lipozomálním irinotekanem, což představuje signifikantní snížení míry relativního rizika o 16 %. Po roce léčby bylo naživu 45,6 vs. 39,6 % pacientů, podle aktualizovaných dat z 29měsíčního sledování (Hussein *et al.*, *JCO* 2024) po 18 měsících ve studii NAPOLI-3 stále žilo 26,6 vs. 20 %. Medián doby přežití bez progresse onemocnění (progression free survival – PFS) dosáhl 7,4 vs. 5,6 měsíce, relativní riziko progresse nebo smrti bylo sníženo o 31 %.

Léčba byla bez neočekávaných nežádoucích účinků – a ty, které se běžně vyskytly, byly standardně zvládnutelné. Jak zdůraznil MUDr. John, základem je pacienty vždy předem o možných nežádoucích účincích poučit a připravit je na jejich zvládnutí. Poté konstatoval: „Lipozomální irinotekan by se tedy mohl stát novým standardem léčby metastatického karcinomu pankreatu v 1. linii,“ konstatoval MUDr. John.

### **Kazuistika:**

## **16 měsíců s pegylovaným lipozomálním irinotekanem po progresi a benefit stále trvá**

MUDr. John v průběhu minikolokvia představil případ muže s karcinomem pankreatu. V rodinné anamnéze pacienta se nádorová onemocnění vyskytovala – matka měla tumor dělohy, strýc z matčiny strany karcinom pankreatu. Pacient byl celkově relativně zdravý, užíval inhibitor protonové pumpy pro gastroezofageální reflux. Kouřil 15 let do 20 cigaret denně (po diagnóze přestal), alkohol pil příležitostně.

Pacientovi byl v roce 2020 ve věku 61 let diagnostikován lokálně pokročilý nádor těla pankreatu s ne zcela průkaznými metastázami v játrech a peritoneu. Histologicky byl potvrzen invazivní, středně diferencovaný duktální adenokarcinom.

Od září 2020 do února 2021 dostával jako určitou pseudoindukční léčbu FOLFIRINOX, na který dobře reagoval. Došlo k parciální regresi ložiska a stabilizaci dvou jaterních metastáz. Bohužel se ale nádor ukázal být inoperabilním.

Pro neuropatie byla léčba režimem FOLFIRINOX v březnu 2021 změněna na FOLFIRI a pokračovala až do července 2021, kdy došlo k lokální progresi. Po paliativní radioterapii nastala poměrně dlouhodobá stabilizace onemocnění až do června 2022, kdy byla diagnostikována léze v oblasti rekta. Histologicky byla vyloučena duplicita, jednalo se tedy o generalizaci onemocnění.

Pacient byl od července do prosince 2022 léčen gemcitabinem s nab-paklitaxelem, se stabilizací onemocnění po prvním kontrolním CT jako s nejlepší odpovědí. Poté nastala progresse v dutině břišní s dominantním postižením omenta (omental-cake) a infiltrací semenných váčků. Pro stenózu rekta v květnu 2023 byla provedena terminální sigmoideostomie.

V říjnu 2023 byla podle protokolu studie NAPOLI-1 zahájena léčba režimem nal-IRI + 5-FU/FA. Poměrně rychle došlo k ústupu klinických obtíží a k parciální regresi primárního tumoru, lymfadenopatie i metastáz. „V tomto režimu léčby pokračujeme až dosud. Zatím bylo podáno 25 cyklů s dobrou tolerancí a čekáme na restaging. Pacient se cítí celkově dobře, dokonce poměrně výrazně přibral na hmotnosti,“ konstatoval MUDr. John.

Závěrem upozornil na několik klinických zajímavostí, které jsou s kazuistikou spojeny. Při molekulárním testování byla u pacienta nalezena suspektní germinální patogenní mutace v genu *ATM* a mutace *KRAS*<sup>G12R</sup>. Genetické vyšetření heterozygotní patogenní mutaci *ATM* potvrdilo, informace o její přítomnosti u jiných rodinných příslušníků chybí. „O významu mutace *ATM* a jejím využití pro léčbu je možno diskutovat – už proto, že u pacienta můžeme v budoucnu logicky očekávat další progresi, a je otázkou, co mu pak ještě budeme moci nabídnout,“ uvedl závěrem MUDr. John.

### Cílená terapie jako rozšíření možností léčby

Velká retrospektivní studie Know Your Tumor (Pishvaian et al., Lancet Oncol 2020), do které byli zahrnuti mj. i nemocní s karcinomem pankreatu, měla za úkol zjistit, jak se liší výsledky léčby onkologických pacientů vedené podle zjištěné klinicky relevantní molekulární alterace od necílené léčby.

Mezi zařazenými pacienty s karcinomem pankreatu mělo 26 % přítomnu některou z terapeuticky zacílitelných alterací. Při následném porovnání se výsledky jednotlivých přístupů skutečně signifikantně lišily. Medián OS při cílené vs. necílené léčbě byl 2,58 vs. 1,51 roku a při cílené léčbě vs. léčbě při absenci klinicky relevantní molekulární alterace 2,58 vs. 1,32 roku. Rozdíl nebyl pouze mezi výsledky necílené léčby a léčby bez klinicky relevantní molekulární alterace.

Terapeutický a prognostický význam molekulárního testování u karcinomu pankreatu byl prezentován v průběhu kongresu ESMO GI Cancers 2024 (Tarabay et al., poster 340 P). Šlo o výsledky retrospektivní studie dospělých pacientů s potvrzenou diagnózou duktálního adenokarcinomu pankreatu a s molekulárním testováním provedeným v letech 2010–2020 na pařížské klinice Gustave Roussy. Primárním cílem bylo OS, minimální délka sledování činila 6 měsíců.

Z 342 pacientů s karcinomem pankreatu, kteří podstoupili molekulární testování, mělo 69 (20 %) přítomnu klinicky relevantní molekulární alteraci, většinou postihující geny *BRCA1* nebo *BRCA2*. Čtyři pacienti měli mikrosatelitovou nestabilitu (MSI). Pouze 31 z těchto 69 pacientů (45 %) mohla být na základě výsledku testování podána cílená léčba.

Medián OS pacientů s klinicky relevantní molekulární alterací, kteří dostali cílenou léčbu, byl signifikantně lepší (34,89 měsíce) jak oproti pacientům s klinicky relevantní molekulární alterací bez cílené léčby (27,07 měsíce), tak oproti pacientům bez klinicky relevantní molekulární alterace (21,45 měsíce). Stejný trend byl pozorován i u celkového přežití pacientů s metastatickým onemocněním (ve stejném pořadí 17,58 vs. 12,94 vs. 12,94 měsíce).

MUDr. John připomněl, že více než 90 % pacientů s karcinomem pankreatu má přítomnu mutaci *KRAS*. U zbývajících malých částí pacientů bez této mutace se při testování kompletního panelu genů může najít nějaká řídicí mutace (*NTRK*, *ROS1*, *ALK*, *RET*, *NRG1*, *BRAF* nebo *MSI*), na niž by bylo možno zacílit léčbu.

V současnosti se i u karcinomu pankreatu studují ireverzibilní inhibitory proteinu *KRAS*<sup>G12C</sup> sotorasib a adagrasib, dále první lék z kategorie multi-RAS inhibitorů či protilátky, resp. konjugované protilátky proti CD73, CD40, CD39 nebo klaudinu.

### Léčba cholangiokarcinomu – apel na molekulární testování

Závěrečná přednáška, které se ujal doc. MUDr. Michal Vočka, Ph.D., přednosta Onkologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze, se soustředila na druhý z prognosticky špatných karcinomů gastrointestinálního traktu. Karcinom žlučových cest je vzácné onemocnění, které reprezentuje sice méně než 1 % všech karcinomů, ale je druhým nejčastějším primárním nádorem jater (10–15 % ze všech hepatobiliárních malignit). Jeho globální incidence činí 0,3–6,0/100 000 obyvatel ročně a v posledních dekádách se průběžně zvyšuje – na rozdíl od karcinomu žlučníku, jehož incidence pozvolna klesá.

Jak konstatoval doc. Vočka, jen minimum pacientů s metastatickým onemocněním žlučových cest přežije 5 let od diagnózy (7–20 % ve všech stadiích). Žádný pacient ve stadiu IV dosud nepřežil 2 roky po operaci.

Pro většinu pacientů s karcinomem žlučových cest jsou možnosti terapie velice limitované – 70 % případů je nerezekabilních, jedinou možností je paliativní léčba. Zbývajících 20–30 % pacientů s resektabilním onemocněním podstoupí operaci s kurabilním záměrem a adjuvantní chemoterapii, preferenčně kapecitabinem, ale až 60 % poté zrelabuje – i pro ně je pak paliativní léčba jedinou možností. „Čili z oněch původně 20–30 % pacientů, kteří se dostali k operaci, zůstane jen 10 %, kteří snad mohou přežít delší dobu,“ doplnil data svým komentářem doc. Vočka.

Aktuálně je pro léčbu cholangiokarcinomu klíčový poznatek, že až u polo-

viny nemocných si nádor s sebou nese nějakou klinicky relevantní alteraci, na kterou lze terapeuticky zacílit. Nejběžnějšími genetickými změnami, které společně představují přibližně 30–40 % případů intrahepatálních karcinomů žlučových cest, jsou mutace *IDH1* (16–29 %) a fúze *FGFR2* (15–20 %).

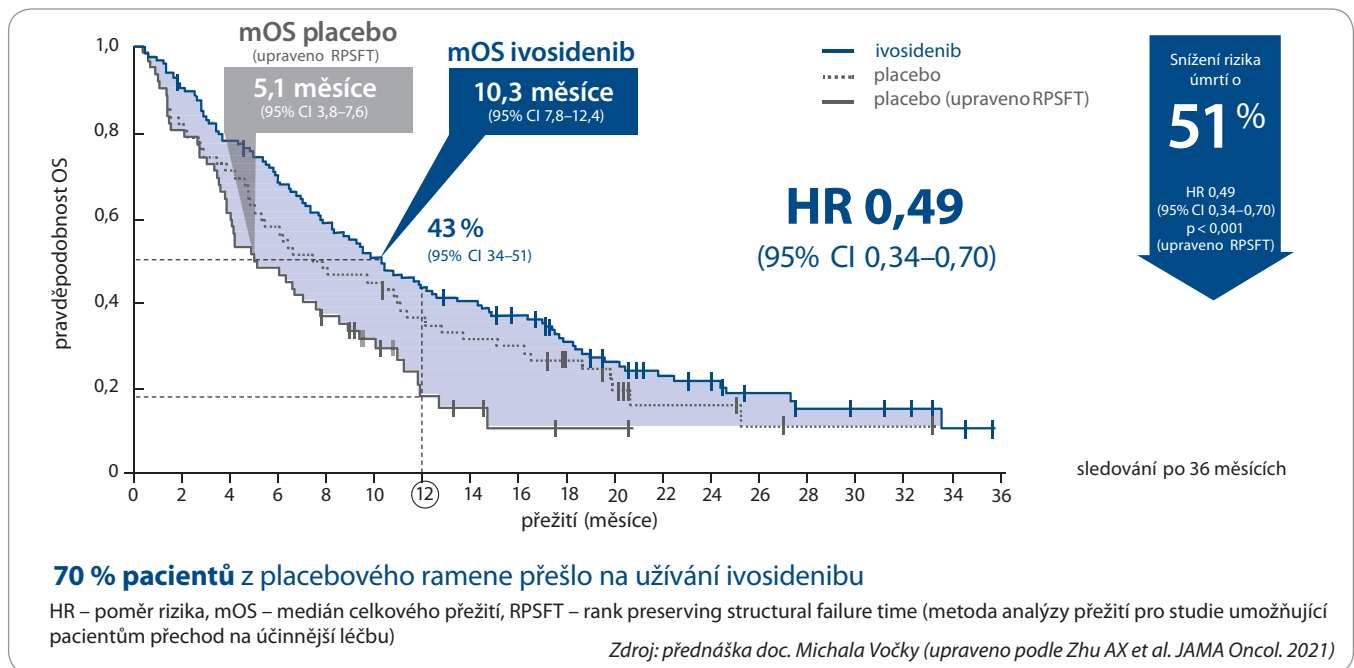
Apel na včasné molekulární testování karcinomu žlučových cest lze proto najít ve všech hlavních mezinárodních i národních doporučeních (NCCN, ESMO, Modrá kniha ČOS ČLS JEP). Drobně se liší jen v tom, jak by mělo být molekulární testování načasováno – zda v okamžiku diagnózy, nebo v průběhu 1. linie léčby, nebo až před zahájením 2. linie. „Podle mého názoru by mělo platit „čím dříve, tím lépe“. Oddalovat vyšetření nemá smysl, zvláště když víme, jak rychle se pacienti mohou dostat do 2. linie, na kterou se tak můžeme lépe připravit a rozmyslet si předem, jak budeme postupovat dále. Nemá smysl ztrácet zbytečně čas,“ uvedl doc. Vočka.

K tématu, jak by měli být pacienti s karcinomem žlučových cest testováni, doc. Vočka připomněl, že v současnosti existují čtyři panely určené pro karcinom prsu, plic, kolorekta a pro nádory neznámého primárního zdroje a další solidní nádory: „Něméně všechny tyto panely se částečně překrývají a domnívám se, že většina pracovišť používá jeden široký panel, který otestuje všechno najednou. Dává to smysl, a to jak ekonomicky, tak z pohledu počtu pacientů a rychlosti vyšetření. Než naplníte čtyři malé panely, bude to nějakou dobu trvat a vyšetření bude v součtu hodně drahé. Zatímco jeden velký panel naplníte snáz a získáte výsledky pro všechny diagnózy současně. Je to rychlejší a cena rozhodně nebude vyšší.“

### Studie ClarIDHy: delší život v lepší kvalitě

Ivosidenib je inhibitor mutovaného enzymu *IDH1*, který obnovuje epigenetické mechanismy regulace onkogenů. Jeho účinnost a bezpečnost ve 2. linii léčby cholangiokarcinomu s mutací *IDH1* ověřila multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III ClarIDHy (Zhu et al., JAMA Oncol. 2021). Bylo do ní zařazeno 185 pacientů s pokročilým nebo metastazujícím onemocněním po progresi





**Graf 2. Studie ClarIDHy – celkové přežití pacientů s cholangiokarcinomem s mutací IDH1 léčených ve 2. linii ivosidenibem (po úpravě crossover).**

na předchozí léčbě. Randomizováni byli v poměru 2 : 1 k podávání ivosidenibu, nebo placebo. Ve studii byl povolen crossover, 43 z 61 pacientů (70 %) přešlo z placebo na ivosidenib po radiografické progresi onemocnění. Primárním cílem bylo PFS, jehož délku ivosidenib oproti placebo téměř zdvojnásobil (medián 2,7 vs. 1,4 měsíce), a o 63 % tak snížil riziko progresse nebo úmrtí.

Ivosidenib ve srovnání s placebem zdvojnásobil i medián OS (10,3 vs. 5,1 měsíce – po očištění od pacientů, kteří z placebového ramene po progresi přestoupili v rámci povoleného crossoveru do ramene s ivosidenibem). To představuje snížení rizika úmrtí o 51 % (graf 2).

S ivosidenibem dosáhla více než polovina pacientů kontroly onemocnění (53 vs. 28 %).

Ivosidenib zároveň prokázal, že má zvládnutelný bezpečnostní profil. Toxicita stupně 4 a 5 nebyla zaznamenána v žádném rameni, ve výskytu nežádoucích účinků stupně 3 nebyl rozdíl – s výjimkou anemie, jejíž výskyt byl častější v rameni ivosidenibem. Z nezávažných nežádoucích účinků v aktivně léčeném rameni mírně převládaly nevolnosti a průjemy. Nižší byl naopak oproti placebo výskyt nežádoucích účinků vedoucích k přerušení léčby (7 vs. 8 %).

Ivosidenib navíc prokazatelně pomáhá udržet kvalitu života, což je u pokročilého onemocnění velmi důležitý parametr. Pokles skóre fyzických schopností podle hodnocení samotnými pacienty prostřednictvím dotazníku EORTC QLQ-C30 oproti výchozímu stavu činil –3,4 bodu s ivosidenibem vs. –13,1 bodu s placebem, přičemž pouze pokles v placebovém rameni byl klinicky významný. Od prvního dne 2. cyklu nastalo s ivosidenibem významné zlepšení fyzických, kognitivních a emocionálních funkcí hodnocených dotazníkem HRQoL.

S cílem vyhodnotit výchozí charakteristiky pacientů a procentuální změny velikosti nádoru, které potenciálně předpovídají dlouhodobou odpověď na ivosidenib, byla provedena *post-hoc* analýza (Abou-Alfa et al., poster na výročním kongresu Cholangiocarcinoma Foundation 2023), do které byli zařazeni dlouhodobí respondéři, tedy pacienti léčení ivosidenibem  $\geq 1$  rok. Ve studii ClarIDHy jich bylo 26 (16 %) – 19 z nich užívalo ivosidenib od začátku, dalších sedm k jeho podávání přešlo z placebového ramene v rámci crossoveru.

V této skupině dlouhodobých respondérů užívajících ivosidenib  $\geq 1$  rok nebylo dosud dosaženo mediánu OS, na rozdíl od 8,7 měsíce u pacientů léčených

ivosidenibem < 1 rok. Míra dosažení 12měsíčního přežití dosáhla (ve stejném pořadí) 100 vs. 34,8 % a 24měsíčního přežití 92,1 vs. 8,6 %. Velmi významný byl rozdíl v čase do progresse onemocnění, medián PFS činil 16,6 vs. 1,8 měsíce.

„To znamená, že i v populaci pacientů s cholangiokarcinomem s mutací IDH1 existuje podskupina, kterou zatím neumíme identifikovat, ale která z cílené léčby ivosidenibem z nějakého důvodu neprofituje. Jistě se jednou dozvíme, proč,“ uvedl doc. Vočka. Zdůraznil, že je potřeba hlavně podat ivosidenib včas, aby se maximalizovala šance na co nejdelší pozitivní klinickou odpověď.

#### Ivosidenib v datech z reálného světa

Výsledky studie ClarIDHy o účinnosti ivosidenibu potvrzuje i klinická praxe. V italské retrospektivní studii (Rimini et al., *Ther Adv Med Oncol* 2023) soustředili data 11 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým cholangiokarcinomem s mutací IDH1 léčených v 6 italských centrech ivosidenibem mezi květnem 2021 a dubnem 2022. Medián PFS u nich dosáhl 4,4 měsíce a OS 15 měsíců.

Zkušenosti s ivosidenibem jsou již i v České republice. Dosud bylo u nás na základě žádosti podle paragrafu 16 od-

léčeno 13 pacientů s cholangiokarcinomem (a také 5 pacientů s akutní myeloidní leukémií, druhou ze schválených indikací ivosidenibu). Délka léčby pacientů s cholangiokarcinomem se pohybuje mezi 1–10 měsíci, míra dosažení 6měsíčního PFS u českých pacientů činí 38 % (ve studii ClarIDHy 32 %). Data z reálné praxe potvrzují, že mezi všemi pacienty léčenými ivosidenibem je cca čtvrtina těch, kteří z ní mají dlouhodobý prospěch rok a déle.

### To nejdůležitější v kostce

Prof. Petruželka na závěr shrnul hlavní body symposia.

Pro karcinom pankreatu platí, že:

- Léčebné možnosti jsou pro většinu pacientů stále omezené.
- Molekulární testování a hledání účinných biomarkerů představuje realitu blízké budoucnosti a nadějí pro pacienty.

- Pegylovaný lipozomální irinotekan je první přípravek, který prokázal významné prodloužení celkového přežití v 1. a 2. linii léčby metastatického karcinomu pankreatu ve dvou velkých randomizovaných studiích fáze III a stal se nepostradatelnou součástí léčebného portfolia napříč liniemi léčby.
- Pegylovaný lipozomální irinotekan je etablovaným standardem 2. linie po léčbě založené na gemcitabinu. Jeho přínos pro přežití a kvalitu života pacientů je potvrzován reálnou klinickou praxí.
- Probíhá identifikace faktorů dlouhodobého přežití pro maximální využití léčebného potenciálu pegylovaného lipozomálního irinotekanu ve prospěch pacientů.

Pro cholangiokarcinom platí, že:

- Molekulární profilování by mělo být u pacientů s pokročilým onemocně-

ním prováděno rutinně již před 1. linií léčby nebo alespoň během ní.

- Až polovina pacientů s cholangiokarcinomem může mít přítomnu mutaci ovlivnitelnou cílenou léčbou – mezinárodní i národní guidelines cílenou léčbu doporučují.
- 15–20 % pacientů s cholangiokarcinomem má přítomnu mutaci *IDH1*.
- Ivosidenib prodlužuje celkové přežití u pacientů s cholangiokarcinomem s mutací *IDH1* o více než polovinu oproti placebo – při dobrém bezpečnostním profilu a zachování kvality života.
- Téměř pětina pacientů ve studii ClarIDHy byla léčena ivosidenibem déle než 1 rok.
- První klinické zkušenosti v ČR potvrzují vysoký přínos ivosidenibu pro pacienty s cholangiokarcinomem.

Redakce kongresového zpravodajství  
Care Comm s.r.o.

### Zkrácená informace o přípravku Tibsovo®

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

**SOLOŽENÍ\***: Jedna potahovaná tableta obsahuje 250 mg ivosidenibu. **INDIKACE\***: V kombinaci s azacitidinem k léčbě dospělých s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML) s mutací izocitrátdehydrogenázy 1 (*IDH1*) R132, kteří nejsou způsobilí k standardní indukční chemoterapii. V monoterapii k léčbě dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem s mutací *IDH1* R132, kteří již byli léčení alespoň jednou předchozí linií systémové terapie. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ\***: Léčba má být zahájena pod dohledem lékařů se zkušenostmi s používáním protinádorových léčivých přípravků. Před zahájením léčby přípravkem Tibsovo musí být u pacientů potvrzena mutace *IDH1* R132 pomocí vhodného diagnostického testu. Před zahájením léčby musí být provedeno EKG, kompletní krevní obraz a biochemické vyšetření krve. QT interval korigovaný na srdeční frekvenci (QTc) má být před zahájením léčby kratší než 450 ms. Doporučená dávka u AML: 500 mg ivosidenibu (dvě 250 mg tablety) užívána perorálně jednou denně. Léčba ivosidenibem má být zahájena 1. den cyklu v kombinaci s azacitidinem v dávce 75 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu podávané intravenózně nebo subkutánně, jednou denně 1. – 7. den každého 28denního cyklu. Doporučuje se, aby pacienti byli léčení minimálně 6 cyklů. Doporučená dávka u cholangiokarcinomu: 500 mg ivosidenibu (dvě 250 mg tablety) užívána perorálně jednou denně. Pacienti by neměli nic jíst 2 hodiny před a 1 hodinu po užití tablet. Úprava dávkování je doporučena při současném podávání středně silných nebo silných inhibitorů CYP3A4, diferenciačním syndromu, leukocytóze, prodloužení intervalu QTc a výskytu nežádoucích účinků stupně 3 nebo vyšších. **KONTRAINDIKACE\***: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné podávání silných induktorů CYP3A4 nebo dabigatranu. Vrozený syndrom dlouhého intervalu QT. Náhla smrt nebo polymorfni komorová arytmie v rodinné anamnéze. Interval QT/QTc > 500 ms, bez ohledu na metodu korekce. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ\***: Diferenční syndrom u pacientů s AML: Bez léčby může být diferenční syndrom život ohrožující nebo smrtelný. Pacienti musí být informováni o známkách a symptomech diferenčního syndromu, musí být poučeni, aby v případě jejich výskytu okamžitě kontaktovali svého lékaře a aby u sebe neustále měli výstražnou kartu pacienta. Pierušte léčbu přípravkem Tibsovo, pokud závažně známky/symptomy přetrvávají déle než 48 hodin po nasazení systémových kortikosteroidů. Prodloužení intervalu QTc: Jakékoli abnormality mají být neprodleně řešeny. V případě symptomů nasvědčujících prodloužení intervalu QTc má být provedeno EKG vyšetření. V případě těžkého zvracení a/nebo průjmu musí být provedeno posouzení abnormalit sérových elektrolytů. Pacienti mají být informováni o riziku prodloužení intervalu QT, jeho projevech a symptomech) a mají být poučeni, aby v případě jejich výskytu okamžitě kontaktovali svého lékaře. Pokud není možné použít vhodnou alternativu léčivých přípravků, o kterých je známo, že prodloužují QTc interval, jsou středně silnými nebo silnými inhibitory CYP3A4, pacienti mají být léčení s opatrností a pečlivě sledováni. Pacienti s městnavým srdečním selháním nebo abnormalitami elektrolytů nebo pokud je podávání furosemidu klinicky indikováno ke zvládnutí příznaků diferenčního syndromu mají být během léčby ivosidenibem pečlivě sledováni. Léčba přípravkem Tibsovo má být trvale ukončena, pokud se u pacientů objeví prodloužení intervalu QTc se známkami nebo symptomy život ohrožující arytmií. Ivosidenib by měl být používán s opatrností u pacientů, kteří mají hladinu albuminu pod normálním rozmezím nebo mají podváhu. Těžká porucha funkce ledvin: Používejte s opatrností a pečlivě sledujte. Porucha funkce jater: U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (třídy Child-Pugh B a C) použijte s opatrností a pečlivě sledujte. Používejte s opatrností u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh A). Pomocné látky: laktóza a sodík (méně než 1 mmol sodíku, v podstatě „bez sodíku“). **INTERAKCE\***: Kontraindikováno: silné induktory CYP3A4; dabigatran. Nedoporučuje se: Středně silné nebo silné inhibitory CYP3A4; léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodloužují interval QTc; současnému podávání substrátů OAT3 nebo citlivých substrátů OATP1B1/1B3; substráty CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 nebo CYP2C9 s úzkým terapeutickým indexem nebo substráty CYP2C19; itrakonazol nebo ketokonazol; substráty UGT. Opatření: hormonální antikoncepční přípravky. **FERTILITA\***. **TĚHOTENSTVÍ\***: Nedoporučuje se. **KOJENÍ\***: Během léčby přípravkem Tibsovo a po dobu nejméně 1 měsíce po poslední dávce je třeba přerušit kojení. **ANTIKONCEPCE\***: Ženy ve fertilním věku by měly před zahájením léčby přípravkem Tibsovo podstoupit těhotenský test a během léčby se mají chránit před otěhotněním. Ženy ve fertilním věku a muži s partnerkami ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Tibsovo a nejméně 1 měsíc po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Ivosidenib může snižovat systémové koncentrace hormonálních antikoncepčních přípravků, a proto se doporučuje souběžné používání bariérové metody antikoncepce. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE\***: Malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U některých pacientů užívajících ivosidenib byla hlášena únava a závratě. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY\***: U AML: *Velmi časté*: Diferenční syndrom, leukocytóza, trombocytopenie, neutropenie, nespavost, bolest hlavy, závratě, zvracení, bolest končetin, artralgie, bolest zad, prodloužení intervalu QT na EKG. *Časté*: Leukopenie, periferní neuropatie, orofaryngeální bolest. U cholangiokarcinomu: *Velmi časté*: Anémie, snížená chuť k jídlu, periferní neuropatie, bolest hlavy, ascites, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, vyrážka, únava, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina bilirubinu v krvi. *Časté*: Cholestatická žloutenka, hyperbilirubinémie, pád, prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, snížení počtu leukocytů, snížení počtu trombocytů. **PŘEDÁVKOVÁNÍ\* VLASTNOSTI\***: Ivosidenib je inhibitor mutovaného enzymu *IDH1*. Mutantní *IDH1* přeměňuje alfa-ketoglutarát ( $\alpha$ -KG) na 2-hydroxyglutarát (2-HG), který blokuje buněčnou diferenciaci a podporuje tumorigenezi u hematologických i nehematologických malignit. Kromě schopnosti snižovat 2-HG a obnovovat buněčnou diferenciaci není mechanismus účinku ivosidenibu ve všech indikacích zcela objasněn. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ\***: Žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání, uchovávat v dobře uzavřené lahvičce, ochrana před vlhkostí. **BALENÍ\***: 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 22.12.2023. Registrační číslo: EU/1/23/1728/001. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie, www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florencii 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz

\* pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku





# O možnostech snižování škod rizikového chování v onkologické prevenci

**Na pozvání prof. MUDr. Luboše Petruželky, CSc., a jeho spolupředsedajícího doc. MUDr. Jiří Votruby, Ph.D., se 31. ledna u příležitosti letošního kolokvia PragueONCO sešel široký mezioborový panel k diskuzi o problematice tzv. harm reduction – konceptu, který není úplně nový, ale jehož potenciál v prevenci rakoviny se teprve dnes začíná doceňovat.**

Východiskem diskuze byla přednáška prof. Davida Khayata, emeritního přednosty onkologické kliniky Pitié-Salpêtrière v Paříži a někdejšího prezidenta francouzského Národního onkologického ústavu, který v současnosti působí jako konzultant harm reduction v oblasti potravinářství a bezdýmných produktů.

Prof. Khayat úvodem zdůraznil, že onkologická onemocnění u dospělých jsou v naprosté většině případů důsledkem expozice karcinogenům, přičemž klíčový je biologický gradient tohoto vztahu, tzn. že míra rizika je závislá na velikosti dávky a době trvání expozice.

Eliminace expozice karcinogenům je nejlepším způsobem, jak snížit výskyt onemocnění v budoucnu. Úplné eliminace rizikového chování vynucováním je ale ob-

těžné dosáhnout a prohibiční modely (např. prohibice alkoholu v USA ve 20.–30. letech minulého století) nikdy nefungovaly.

Koncept harm reduction vychází z předpokladu, že určitá míra rizikového chování je člověku vlastní, a proto se zaměřuje na minimalizaci škod, které lidé v jeho důsledku utrpí. Harm reduction jako koncept byl rozvinut zejména v 80. letech minulého století v podobě programů výměny použitých jehel a stříkaček a programů opiatové substituční léčby jako reakce na šíření viru HIV a dalších infekcí spojených s injekčním užíváním drog.

Vhodnou oblastí pro uplatnění konceptu harm reduction je také snižování škod spojených s kouřením tabáku. Příležitost pro kuřáky, kteří nemohou nebo nechtějí přestat kouřit, představují zejména

tzv. alternativní či inovativní tabákové a nikotinové výrobky, ve kterých nedochází ke spalování tabáku a které jsou spojeny s řádově nižšími expozicemi škodlivinám ve srovnání s tabákových kouřem. Ze Švédska, které je otevřeno bezdýmným inovativním produktům určeným pro dospělé kuřáky, přichází přesvědčivá statistická data o poklesu míry kouření v populaci a o související snížené nemocnosti a úmrtnosti. Švédsko tak jako první členský stát EU dosáhlo cíle stanoveného pro eliminaci kouření v populaci (pod 5 %) a zároveň mají švédští muži v Evropě nejnižší incidenci karcinomu plic i ostatních nádorů spojovaných s kouřením tabáku.

Níže uvedený dokument, který přetiskujeme, shrnuje obsah celé následné diskuze i s jejími závěry.

## MEMORANDUM

### z diskuzního fóra odborníků

**Koncept „harm reduction“ jako součást primární prevence při narůstající incidenci zhoubných nádorů** konaného 31. 1. 2025 u příležitosti 16. pražského mezioborového kolokvia PragueONCO

*Motto: Úplná eliminace rizikových faktorů není vždy možná, minimalizace škod je cesta ke snižování rizik praktickými a dostupnými způsoby.*

Snižování škod (harm reduction) je preventivní strategií, která se zaměřuje na minimalizaci rizikových faktorů přispívajících ke vzniku rakoviny, protože úplné odstranění rizika není vždy možné. Rakovina patří mezi civilizační onemocnění. Cílem přístupu harm reduction je snížit celkové škody způsobené nezdravým životním stylem, faktory prostředí a expozicemi, o nichž je známo, že zvyšují pravděpodobnost vzniku rakoviny. Jde o snižování rizik praktickými, inovativními a dostupnými způsoby, pro které existují vědecké důkazy, že zlepšují celkové zdravotní výsledky.

Bylo identifikováno minimálně devět oblastí, ve kterých se jeví být uplatňování konceptu harm reduction obzvláště přínosné:

1. Kouření tabáku
2. Výživa a regulace hmotnosti
3. Fyzická aktivita
4. Ochrana před UV zářením
5. Očkování
6. Screening a včasný záchyt onemocnění
7. Expozice faktorům prostředí a bezpečnost práce
8. Řešení problematiky expozice chemickým látkám a pesticidům
9. Genetické poradenství a testování



**V diskuzi k bodu 1. Kouření tabáku bylo konstatováno:**

- Kouření je globálně a dlouhodobě vedoucí příčinou onkologických onemocnění. Podílí se prokazatelně na vzniku karcinomu plic, ústní dutiny, hrtanu, močového měchýře a více než desítky dalších typů nádorů.
- Nikotin je vysoce návyková látka způsobující závislost na kouření, ale podle současného vědeckého poznání není karcinogenní. Rizikovým faktorem je expozice zplodinám vznikajícím hořením tabáku.
- Nejúčinnější prevencí je nezačít s kouřením, resp. zcela zanechat kouření. Každému kuřákovi v primární péči by měla být nabídnuta účast v programu pro odvykání kouření zahrnujícím poradenství a podporu.
- Strategie snižování škod v oblasti užívání tabáku se zaměřuje na:
  - náhradní nikotinovou terapii (např. náplasti, žvýkačky) a další léčbu, která pomáhá přestat kouřit;
  - zařazení inovativních bezdýmných forem užívání tabáku/nikotinu do procesu odvykání/zanechání kouření.
- V současnosti je k dispozici dostatek vědeckých důkazů týkajících se významného snížení obsahu škodlivých látek v inovativních bezdýmných výrobcích, které realizaci této strategie umožňují a představují efektivní nástroj
  - ke snížení individuálního zdravotního rizika spojeného s kouřením/pasivním kouřením;
  - ke snížení prevalence kouření tabáku ve společnosti.
- Zapojení inovativních alternativ (e-cigaret, nahřívání tabáku, orálního tabáku či nikotinových sáčků) do konceptu harm reduction a procesu odvykání kouření podporují na základě důkazů mezinárodní odborné společnosti (mj. American Society of Clinical Oncology či Royal College of Physicians). Americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) udělil nahřívání tabáku a orálnímu tabáku snus statut výrobků s modifikovaným rizikem, které snižují expozici škodlivým látkám anebo riziko onemocnění.
- V ČR není potenciál strategie snižování škod při užívání tabáku/nikotinu plně využíván, podobně jako jej nevyužívá ani Světová zdravotnická organizace (WHO) ve své Rámcové úmluvě o kontrole tabáku. Hlavním problémem je zpolitizování celé problematiky, důsledkem je nedostatečné povědomí mezi lékaři a deficit společného přístupu v rámci odborných lékařských společností. Je proto vhodné iniciovat kroky relevantních odborných společností vedoucí k zapojení konceptu harm reduction do strategie kontroly tabáku, k edukaci lékařů i široké veřejnosti a uplatňování konceptu harm reduction, zejména jako součásti odborných doporučení.
- Není účelné čekat dalších 20 let na výsledky velkých epidemiologických studií s inovativními výrobky, když dostupné vědecké důkazy s rostoucí jistotou ukazují, že inovativní výrobky kuřákům snižují míru expozice škodlivinám oproti cigaretovému kouří o 95 % a více.
- Problematiku inovativních produktů při odvykání kouření již zařadila do svých Doporučení pro léčbu závislosti na tabáku v roce 2022 Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP.

**V diskuzi k bodu 2. Výživa a regulace hmotnosti bylo konstatováno:**

- Obezita mj. zvyšuje riziko vzniku rakoviny prsu, tlustého střeva a děložní sliznice. Podle zprávy Světové zdravotnické organizace se obezita stane do roku 2035 vedoucí příčinou onkologických onemocnění, a předstihne tak kouření tabáku.
- Zpracované a ultrazpracované potraviny nebo červené maso jsou spojovány zejména s rakovinou tlustého střeva a konečníku.
- Alkohol souvisí s rizikem rakoviny prsu, jater, slinivky břišní a ústní dutiny.
- Strategie snižování škod v oblasti výživy a regulace hmotnosti se zaměřuje na:
  - konzumaci stravy bohaté na ovoce, zeleninu, celozrnné výrobky a libové bílkoviny, která může snížit riziko různých druhů rakoviny, zejména rakoviny tlustého střeva a žaludku;
  - udržování zdravé tělesné hmotnosti a dostatek tělesné aktivity;
  - využití inovativních přístupů, jako je bariatrická chirurgie (existují data o snížení onkologického rizika po úspěšném výkonu s redukcí hmotnosti), nebo agonistů GLP-1 (ve Francii jsou plně hrazeny osobám s BMI > 30);
  - vyšší kontrolu nejen kvantity stravy, ale také její kvality – např. ve Francii, kde se již před časem přestalo vařit ve školních jídelnách a do škol se dovážejí hotové, hromadně produkováné obědy, se aktuálně významně zvýšil počet případů kolorektálního karcinomu v populaci mladší než 40 let.

V diskuzi dále mj. zaznělo:

- V oblasti potravinářství se uplatňuje princip zdravotní nezávadnosti a kontroluje se obsah karcinogenů, které se do nich mohly dostat z prostředí, ovšem posuzovat onkologické riziko ve spojení s konzumací konkrétních potravin je obtížné, protože se jedná o velmi komplexní problematiku. Např. z 21 studií, na jejichž základě WHO zařadila červené maso mezi

karcinogeny, jich bylo 19 provedeno ve Spojených státech, které se od Evropy liší jak definicí porce, tak obsahem tuku v mase i způsobem přípravy.

- Onkologické riziko jedince se v průběhu života kumuluje a jednotlivé rizikové faktory se vzájemně potencují. Koncept harm reduction by se neměl vztahovat pouze k jedné oblasti, ale měl by být uplatňován všude, kde může přinést benefit.

Diskuze nebyla ukončena. Jednání mezioborového diskuzního panelu ke konceptu harm reduction jako součásti primární prevence při narůstající incidenci zhoubných nádorů budou i nadále pokračovat s přizváním dalších odborníků k jednotlivým bodům.

*prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., předsedající*

*doc. MUDr. Jiří Votruba, Ph.D., předsedající*

*Účastníci panelu: MUDr. Jozef Čupka, MPH; JUDr. Rostislav Dvořák; prof. Ing. Jana Hajšlová, CSc.; prof. MUDr. Tomáš Hanuš, DrSc.; prof. David Khayat, MD, PhD., FASCO; Mgr. Lilly Ahou Koffi, MBA; doc. MUDr. Viktor Mravčík, Ph.D.; prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.; prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.; doc. MUDr. Jiří Votruba, Ph.D.*

# Dopis redakci k článku: Chemoterapie jako optimální léčebná možnost po selhání imunoterapie a cílené léčby u pokročilého a generalizovaného maligního melanomu

V klinické onkologii číslo 6/2024, vyšel článek autora MUDr. Davida Šulce s názvem Chemoterapie jako optimální léčebná možnost po selhání imunoterapie a cílené léčby u pokročilého a generalizovaného maligního melanomu. Autor předkládá vlastní soubor 23 pacientů s maligním melanomem, kteří byli léčeni chemoterapií po předchozím selhání imunoterapie nebo cílené léčby. V tomto souboru zaznamenává tři kompletní remise, šest parciálních remisí a dvě stabilní nemoci. Autor dochází k závěrům, že úlohu chemoterapie nelze v této indikaci zpochybňovat. Zároveň si klade otázku, zda při takto dobrých výsledcích nemá předchozí imunoterapie senzibilizační a potenciační efekt pro následnou chemoterapii.

Minulé desetiletí znamenalo revoluci pro léčbu pokročilého a metastatického maligního melanomu. Jistě máme všichni v paměti křivky přežití nemocných léčených chemoterapií, které přinášely velmi malý benefit pro nemocného a blížily se aproximací vždy k 0 %. V současnosti máme pro toto onemocnění dvě základní linie léčby: cílenou léčbu inhibitory dráhy BRAF/MEK a imunoterapii checkpoint inhibitory. Zatímco první volbu můžeme uplatnit přibližně u poloviny pacientů s mutací genu BRAF, druhou volbu můžeme uplatnit u všech nemocných. U BRAF/MEK inhibitorů lze očekávat dlouhodobý efekt (5leté celkové přežití) u asi 40 % pacientů a v případě relapsu či progresu máme k dispozici druhou mo-

dalitu. U imunoterapie můžeme očekávat podobný efekt asi u 50 % pacientů. Navíc se zde křivka přežití stabilizuje, u velké části těchto nemocných lze tedy očekávat dlouhodobý efekt. Není třeba zdůrazňovat, o jak převratnou změnu v účinnosti léčby se jedná.

Ano, část pacientů bude progredovat nebo relabovat po jedné nebo druhé z těchto nových modalit. Pak je legitimní otázkou, co těmto nemocným můžeme nabídnout. Zde si dovoluji upozornit na článek autorů Pham et al. z roku 2023 [1]: Autoři postupně diskutují alkylující cytostatika (dakarbazin, temozolomid, fotemustin), taxany, platinové deriváty i kombinované režimy chemoterapie. Docházejí k jednoznačnému závěru, že chemoterapie by neměla být obecně indikována po selhání cílené léčby nebo imunoterapie, neboť poskytuje nemocným minimální benefit. Nicméně autoři souhlasí s tím, že existují speciální situace, kdy lze chemoterapii zvážit. Ze jmenovaných možností mě oslovují tři: salvage terapie, mozkové metastázy a bridge to treatment. Zatímco účinná salvage chemoterapie bude poměrně raritní záležitostí a role chemoterapie u mozkových metastáz bez možnosti použití stereotaktické radioterapie bude rovněž limitovaná, poslední možnost je zajímavá. U části pacientů nemoc progreduje velmi rychle a my musíme psát žádost na §16, jejíž vyřízení trvá v lepším případě jeden měsíc. Zde vidím mož-

nost překlenout kritické období, než se preparát moderní terapie stane pro pacienta dostupným.

Pokud se týká možnosti senzibilizace a potenciace chemoterapie novými léky, touto otázkou se zabývali autoři Gaughan a Horton [2]. Studovaný soubor měl velikost 549 pacientů. Autoři došli k závěru, že imunoterapie podávaná před chemoterapií u pacientů s metastatickým melanomem nezlepšuje benefit chemoterapie.

Každý z nás má své pacienty, kteří se vymykají průměru. Přežili závažné onkologické onemocnění podstatně déle, než se čekalo, či byli dokonce z potenciálně nevyléčitelného onemocnění vyléčeni. Rádi tyto pacienty budeme publikovat jako kazuistiky. Musíme však být opatrní při generalizaci našich doporučení na základě limitovaných dat (jako je tomu v indikaci chemoterapie u maligního melanomu). To neznamená, že nejsou případy, u nichž tuto možnost nebudeme individuálně zvažovat.

## Literatura

1. Pham JP, Joshua AM, da Silva IP et al. Chemotherapy in cutaneous melanoma: is there still a role? *Curr Oncol Rep* 2023; 25(6): 609–621. doi: 10.1007/s11912-023-01385-6.
2. Gaughan EM, Horton BJ. Outcomes from cytotoxic chemotherapy following progression on immunotherapy in metastatic melanoma: an institutional case-series. [online]. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2022.855782/full>

*prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.*

# Prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., oslaví kulaté narozeniny



Šestého března oslaví svoje 60. narozeniny prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., jedna z nejvýraznějších postav české onkologie i medicíny vůbec.

Narodil se v Hradci Králové a po úspěšném studiu Lékařské fakulty Univerzity Karlovy tamtéž získal v roce 1989 titul doktora medicíny. Po promoci pracoval jako aspirant na II. interní klinice Fakultní nemocnice Hradec Králové. V roce 1992 absolvoval stáž v Innsbrucku, kde se pod vedením prof. Wachtera zaměřil na studium pteridinů a jejich role v závažných reakcích a metabolismu stopových prvků. Zájem o pteridiny jej provází dodnes – je členem International Society of Pteridinology a na olomouckém pracovišti dlouhodobě zkoumá tento biomarker na početném souboru nemocných. Po stáži v Innsbrucku následoval studijní pobyt ve Francii a především klíčový dvouletý pobyt v USA, kde se na prestižním MD Anderson Cancer Center (MDACC) v Houstonu zapojil do výzkumu funkcí makrofágů a karcinoma-

tózy peritonea a její léčby. Postgraduální práci na téma pteridiny obhájil v roce 1999. Do MDACC se vrátil ještě jednou, v roce 2001, kdy „stážoval“ na oddělení gynekologické onkologie.

Od roku 1998 pracuje jako lékař Fakultní nemocnice Hradec Králové, nejdříve na Oddělení klinické hematologie, od roku 2000 pak na Klinice onkologie a radioterapie. Jeho hlavním působištěm je však Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého. Od roku 2008 zde vede Onkologickou kliniku Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, kterou výrazným způsobem proměňuje a buduje. Kromě toho je dlouholetým a velmi aktivním členem výboru České onkologické společnosti.

Prof. Melichar je díky svým akademickým úspěchům v současnosti nejvýznamnějším českým onkologem a patří k světové špičce v počtu a kvalitě publikací a citovanosti. K dnešnímu dni mají jeho články více než 25 000 citací a jeho h-index dosáhl 58. Jen jeho první tři nejvíce citované publikace nasbíraly k dnešnímu dni 7 534 citací. Zásadním způsobem se podílel na zavádění cílené léčby a speciálně imunoterapie inhibitory kontrolních bodů do onkologické léčby, především při terapii nádorů ledvin.

**Tab. 1. Časový sled atestací prof. Melichara.**

Rok	Atestace
1999	klinická onkologie
2020	radiační onkologie
2020	vnitřní lékařství
2022	pneumologie a ftizeologie
2023	všeobecné praktické lékařství
2024	paliativní medicína

Olomoucká onkologie je předním evropským pracovištěm nejen stran standardní onkologické péče, ale i rozsahem, organizací a úspěšností klinických studií. Kromě toho prof. Melichar rozvíjí četné další akademické programy týkající se zejména biomarkerů, nejen již zmíněných pteridinů, ale i lipidomiky. Svůj velmi hluboký vhled do lékařství přetavil

**Tab. 2. Jazykové znalosti prof. Melichara.**

Jazyk	Úroveň
angličtina	plynule
němčina	plynule
francouzština	plynule
maďarština	plynule
ruština	plynule
polština	středně pokročilý
italština	středně pokročilý
hebřeština	středně pokročilý
španělština	středně pokročilý
portugalština	pasivně
nizozemština	pasivně
chorvatština	pasivně
švédština	pasivně
dánština	pasivně
ukrajinština	pasivně
latina	základy
čínština	základy
japonština	základy
řečtina	základy
finština	učí se
arabština	učí se
korejština	učí se
litevština	učí se
rumunština	učí se
turečtina	učí se



do unikátní série atestací, které je nutno pro lepší přehlednost uvést v tab. 1.

Ve volném čase se Bohouš věnuje dlouhým procházkám, případně sběru hub v Českém ráji, ale hlavně studiu cizích jazyků. Jeho jazykové znalosti jsou legendární a vyžadují si další tabulku (tab. 2).

Bohouš a jeho manželka Karolína, praktická lékařka v Hradci, mají tři chytré děti, Sáru, Šimona a Samuela, které již všechny studují nebo se chystají na biomedicínské obory.

Profesor Melichar je vskutku renesanční osobností a jeho přínos k onkolo-

gii jako klinickému i vědeckému oboru je nedocenitelný a unikátní.

Vše nejlepší přejí

*Tomáš Büchler  
Hana Študentová  
Martin Doležel*

# 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. Ľuboš 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. Ľuboš Petruželka, CSc., Praha  
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno  
prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Brno

doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA, Praha  
Assoc. Prof. Igor Puzanov, MD, Nashville  
doc. MUDr. Katarína Rejleková, Ph.D., Bratislava  
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha  
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové  
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Brno  
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno  
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň  
doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D., Brno  
MUDr. Tomáš Šálek, Ph.D., Bratislava  
prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc., Brno  
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D., Brno  
prof. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., Brno  
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno  
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice  
prof. MUDr. Stanislav Špáňik, CSc., Bratislava

### Čestní členové redakční rady

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

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

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

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2025

## KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

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

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

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

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

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

Vychází 6x ročně. Předplatné na rok 2025 činí 540 Kč (22 eur) Objednávka předplatného ČR i SK na adrese: [předplatne@carecomm.cz](mailto:předplatne@carecomm.cz).

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

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

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

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

Toto číslo vychází 15. 2. 2025

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

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.<sup>1,3</sup>

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.<sup>1,2</sup>

## 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 24 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 chemoradiační léčbě na bázi platiny • v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny k léčbě první linie u dospělých pacientů s metastatickým NSCLC bez senzibilizujících mutací EGFR nebo přítomnosti mutací ALK • v kombinaci s etoposidem a platinou s karboplatinou nebo 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 pacientů s primárně pokročilým nebo rekurentním karcinomem endometria, které jsou kandidátkami na systémovou terapii, po níž následuje buď nepříjemné toxicity a udržovací léčba pemetrexedem založená na histologii každé 4 týdny, pátá dávka tremelimumabu 75 mg má být podána v 16. týdnu souběžně s přípravkem IMFINZI • v kombinaci s chemoterapií (ES-SCLC) 1500 mg každé 3 týdny ve 4 cyklech, následně 1500 mg každé 4 týdny v monoterapii do progresi onemocnění nebo nepříjemné toxicity • v kombinaci s chemoterapií (BTC) 1500 mg každé 3 týdny až 8 cyklů, následně 1500 mg každé 4 týdny v monoterapii do progresi onemocnění nebo nepříjemné toxicity • v kombinaci s 300 mg tremelimumabu (HCC) v jedné dávce v cyklu 1/den 1500 mg, následně jako monoterapie 1500 mg každé 4 týdny do progresi onemocnění nebo nepříjemné toxicity • v kombinaci s karboplatinou a paclitaxelem (karcinom endometria) 120 mg každé 3 týdny po dobu min. 4. a 6. cyklu 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 nepříjemné 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 kteroukoli 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 jasné 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), celkové bilirubiny 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 JAKÉHOKOLI stupně, ihned se poradte s chirurgem • **imunitně podmíněné endokrinopatie**, **imunitně podmíněná hypotyreóza**, **hypertyreóza** a **tyroiditida**. 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 hypofyzitida / hypopituitarismus**. U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky hypofyzitidy nebo hypopituitarismu • **imunitně podmíněná nefritida** vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. U pacientů je třeba sledovat abnormální výsledky testů funkce ledvin před léčbou a pravidelně během léčby • **imunitně podmíněná vyrážka** nebo dermatitida (včetně pemfigoidu) vyžadující léčbu systémovými kortikosteroidy a bez jasné alternativní příčiny. U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky vyrážky nebo dermatitidy • **imunitně podmíněná myokarditida**, která může být fatální. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky imunitně podmíněné myokarditidy • **imunitně podmíněná pankreatitida** se 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 údajně 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 ( $\geq 75$  let) s metastazujícím NSCLC** léčených přípravkem IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny se doporučuje pečlivé individuální zvažení potenciálního přínosu / rizika tohoto režimu. V kombinaci s olaparibem u karcinomu endometria byla pozorována hematologická toxicita čistá aplazie červené krvinky (PRCA) a autoimunitní hemolytická anémie (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 ( $\leq 10$  mg/den prednisonu nebo ekvivalentu), se nedoporučuje vzhledem k jejich možnému ovlivnění farmakodynamické aktivity a účinnosti durvalumabu. Použití systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv je však možné po zahájení léčby durvalumabem k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby durvalumabem a nejméně 3 měsíce po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci. Je třeba se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit či zdržet se léčby durvalumabem. **Nežádoucí účinky:** Podávání přípravku IMFINZI je spojeno s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Většina z nich, včetně závažných nežádoucích účinků, odezněla po zahájení vhodné léčebné intervence nebo po úpravě léčby. Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v monoterapii v dávce 10 mg/kg každé 2 týdny nebo 20 mg/kg každé 4 týdny: nejčastějšími nežádoucími účinky byly kašel, průjem, vyrážka, artralgie, pyrexie, bolest břicha, infekce horních cest dýchacích, svědění a hypotyreóza. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně  $\geq 3$  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  $\geq 3$  byly zvýšení AST / ALT a bolest břicha. Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s chemoterapií u pacientů s SCLC a karcinomem endometria: nejčastějšími nežádoucími účinky byly neutropenie, anémie, únava, nauzea, trombotytopenie, alopecie, zácpa, snížená chuť k jídlu, periferní neuropatie, bolest břicha, průjem, vyrážka, zvracení, leukopenie, pyrexie, artralgie, kašel, pruritus, hypotyreóza, zvýšení AST nebo ALT a periferní otok. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně  $\geq 3$  byly neutropenie, anémie, trombotytopenie, 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 anémie, nauzea, neutropenie, únava, vyrážka, trombotytopenie a průjem. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně  $\geq 3$  byly neutropenie, anémie, pneumonie, trombotytopenie, 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  $\geq 3$  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 anémie, nauzea, únava, periferní neuropatie, alopecie, neutropenie, zácpa, trombotytopenie, průjem, zvracení, artralgie, bolest břicha, snížená chuť k jídlu a leukopenie. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky stupně  $\geq 3$  byly neutropenie, anémie, leukopenie, trombotytopenie, 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 čísla:** EU/1/18/1322/001-002 **Datum revize textu SPC:** 17.10.2024

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro léčbu dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným NSCLC exprimujícím PD-L1 na  $\geq 1\%$  nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemo-radiační léčbě na bázi platiny a po léčbu první linie dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v pokročilém stadiu (ES-SCLC). V dalších indikacích zatím léčbu přípravkem 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](http://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/laz-cz/pdf/API\\_pro\\_vybrane\\_prip\\_ravky/Imjudo\\_API.pdf](https://www.astrazeneca.cz/content/dam/laz-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](http://www.sukl.cz). 2. IMJUDO. Souhrn údajů o přípravku. [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz). 3. Data SÚKL. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

Dostupné na: [www.sukl.cz/modules/procedures](http://www.sukl.cz/modules/procedures). Podmínky úhrady na [www.sukl.cz](http://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](http://www.astrazeneca.cz)

Datum přípravy: leden 2025 | CZ-5651

AstraZeneca

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





**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:** Nivolumab 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace\*:** **Melanom:** v monoterapii i kombinaci s ipilimumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let. **Adjuvantní léčba melanomu:** monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých a dospívajících ve věku od 12 let s melanomem stadia IIB nebo IIC nebo s melanomem s postižením lymfatických uzlin nebo metastázami po kompletní resekci. **Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC):** monoterapie lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny v první linii u dospělých bez EGFR nebo ALK. **Neoadjuvantní léčba NSCLC:** v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k neoadjuvantní léčbě dospělých s resekovatelným NSCLC s vysokým rizikem recidivy, jejichž nádory mají expresi PD-L1  $\geq 1\%$ . **Maligní mezoteliom pleury (MPM):** v kombinaci s ipilimumabem k léčbě neresekovatelného MPM u nepředělených 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 progredujícího při nebo po léčbě platinovými deriváty u dospělých. **Kolorektální karcinom s fenotypem dMMR/MSI-H (dMMR/MSI-H CRC):** v kombinaci s ipilimumabem v první linii u dospělých s neresekovatelným nebo metastazujícím CRC; v kombinaci s ipilimumabem u dospělých s metastazujícím CRC po kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu. **Urotelální 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 urotelálního karcinomu:** monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s urotelálním karcinomem postižujícím svalovinu (MIUC) s expresí PD-L1 na nádorových buňkách  $\geq 1\%$ . **Skvamózní karcinom jícnu (ESCC):** monoterapie neresekovatelného, rekurentního nebo metastazujícího ESCC u dospělých po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu a platiny; v kombinaci s ipilimumabem nebo chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platiny k léčbě v první linii u dospělých s neresekovatelným pokročilým, rekurentním nebo metastazujícím ESCC s expresí PD-L1 na nádorových buňkách  $\geq 1\%$ . **Adjuvantní léčba karcinomu jícnu nebo gastroezofageální junctce (EC nebo GEJ):** monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s EC nebo GEJ po předchozí neoadjuvantní chemoradioterapii. **Adenokarcinom žaludku, gastroezofageální junctce (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)  $\geq 5$ . **Dávkování\*:** Monoterapie; buď 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny (všechny indikace), nebo 480 mg i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny (pouze indikace melanom, renální karcinom a MIUC), u adjuvantní léčby melanomu 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny, u adjuvantní léčby EC nebo GEJ 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny po dobu prvních 16 týdnů a následně 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny. **Zvláštnosti dávkování u dospívajících viz SmPC. Kombinace s ipilimumabem: Melanom:** 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (60 min) každé 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:** v 1. linii: nivolumab 240 mg 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 (30 min) každé 4 týdny; po kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny. **ESCC:** 3 mg/kg nivolumabu každé 2 týdny, resp. 360 mg nivolumabu každé 3 týdny i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů. **Kombinace s kabozantinibem: RCC:** 240 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg nivolumabu i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny s kabozantinibem 40 mg perorálně každý den. **Kombinace s ipilimumabem a chemoterapií: NSCLC:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny každé 3 týdny. **Kombinace s chemoterapií: Neoadjuvantní léčba NSCLC:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s chemoterapií na bázi platiny ve 3 cyklech. **ESCC:** 240 mg každé 2 týdny nebo 480 mg každé 4 týdny i.v. infuzí (30 min) s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platiny. **Adenokarcinom žaludku, GEJ nebo jícnu:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platiny nebo 240 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platiny. **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 nepřijatelné toxicity. Další podrobnosti dávkování viz SmPC. **Způsob podání:** Pouze jako i.v. infuze. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Nivolumab je spojen s 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  $\geq 2$ , 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, pyrexie, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, kreatininu, lipázy, amylázy, a dále také hyponatremie, hypoalbuminemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezémie, hypokalemie a hyperkalemie. **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 uzávěrem a tmavě modrým, resp. šedým odtrhovacím víčkem; 12 ml nebo 24 ml koncentrátu ve 25ml injekční lahvičce s uzávěrem a modrým, resp. červeným odtrhovacím víčkem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-004. **Datum první registrace:** 19. 06. 2015. **Datum poslední revize textu:** 12/2024.**

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, urotelální karcinom postižující svalovinu v adjuvanci, pokročilý skvamózní karcinom hlavy a krku v monoterapii i kombinaci s ipilimumabem nebo chemoterapií a adenokarcinom žaludku, GEJ nebo jícnu v kombinaci s chemoterapií. Před předepsáním se seznáme 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](http://www.bms.com/cz).

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