

# KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Převodní systém srdeční jako nový rizikový orgán v radioterapii

Evaluation pattern within tumor microenvironment and consequent gene expression in oral cancer

Klinická zkušenost s kabozantinibem u pacientů s metastatickým karcinomem ledviny



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

každých 6 týdnů 400 mg  
každě 3 týdny 200 mg  
KEYTRUDA®  
- možnost flexibilního dávkování<sup>1</sup>

### Zkrácená informace o léčivém přípravku

**Název přípravku:** KEYTRUDA® 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje 100 mg pembrolizumabu. **Pomocné látky:** Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát histidin-hydrochloridu, voda pro injekci. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je indikován k léčbě: 1. v monoterapii dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem; 2. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIB, IIC nebo III, kteří podstoupili kompletní resekci; 3. v monoterapii indikován k adjuvantní léčbě dospělých s nemalobuněčným karcinomem plic, kteří mají vysoké riziko recidivy po kompletní resekci a léčbě chemoterapií na bázi platinu; 4. v monoterapii v první linii metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1, se skóre nádorového podílu (TPS)  $\geq 50\%$  bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 5. v kombinaci s chemoterapií pemtrexedem a platinou v první linii u metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory nevykazují pozitivní mutace EGFR nebo ALK; 6. v kombinaci s karboplatinou a (nab)paklitaxelem v první linii u metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých; 7. 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; 8. v monoterapii u dospělých a pediatrických pacientů od 3 let s relabujícím nebo refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem, u nichž selhala autologní transplantace kmenových buněk (ASCT), nebo byli léčeni alespoň dvěma předchozími terapiemi, přičemž ASCT není možností léčby; 9. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu; 10. 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)  $\geq 10$ ; 11. v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluoruracilem (5-FU) v první linii u metastazujícího nebo nesekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS  $\geq 1$ ; 12. v monoterapii u recidivujícího nebo metastazujícího HNSCC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS  $\geq 50\%$ , a kteří podstoupili nebo podstoupili chemoterapii obsahující platinu; 13. u dospělých v kombinaci s axitinibem v první linii u pokročilého renálního karcinomu (RCC); 14. v kombinaci s lenvatinibem v první linii u pokročilého RCC u dospělých; 15. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s RCC se zvýšeným rizikem recurence po nefrektomii, nebo po nefrektomii a resekci metastatických lézí; 16. Nádory MSI-H/dMMR. **Kolorektální karcinom (CRC), v monoterapii pro dospělé s MSI-H nebo dMMR CRC - v první linii metastazujícího CRC, - po předchozí kombinované léčbě založené na fluoropyrimidinu u nesekovatelného nebo metastazujícího CRC; Nádory kromě CRC, v monoterapii k léčbě následujících MSI-H nebo dMMR nádorů s - pokročilým nebo recidivujícím endometriálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění při nebo po předchozí léčbě založené na platině v jakémkoli režimu léčby a kteří nejsou kandidáty pro kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii, - nesekovatelnými nebo metastazujícími nádory žaludku, tenkého střeva nebo žlučových cest, u kterých došlo k progresi onemocnění během nebo po alespoň jedné předchozí léčbě; 17. v kombinaci s chemoterapií na bázi platinu a fluoropyrimidinu v první linii k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nesekovatelným nebo metastazujícím karcinomem jícnu u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS  $\geq 10$ ; 18. 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 triple-negativního karcinomu prsu (TNBC) s vysokým rizikem recidivy; 19. v kombinaci s chemoterapií u lokálně rekurentního nesekovatelného nebo metastazujícího TNBC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS  $\geq 10$  a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění; 20. v kombinaci s lenvatinibem u pokročilého nebo rekurentního endometriálního karcinomu u dospělých, u nichž došlo k progresi onemocnění během předchozí léčby terapií obsahující platinu v jakémkoli režimu nebo po ní a kteří nejsou kandidáty na chirurgický zákrok nebo ozařování; 21. v kombinaci s chemoterapií s nebo bez bevacizumabu u perzistentního, recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS  $\geq 1$ ; 22. v kombinaci s trastuzumabem, fluoropyrimidinem a chemoterapií obsahující platinu v první linii léčby lokálně pokročilého nesekovatelného nebo metastazujícího HER2-positivního adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální jícnu u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS  $\geq 1$ ; \*23. v kombinaci s chemoterapií obsahující fluoropyrimidin a platinu indikován v první linii k léčbě lokálně pokročilého nesekovatelného nebo metastazujícího HER2-negativního adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální jícnu u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS  $\geq 1$ ; \*24. v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou indikován v první linii k léčbě lokálně pokročilého nesekovatelného nebo metastazujícího karcinomu žlučových cest u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA u dospělých je 200 mg každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů. Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA v monoterapii u pediatrických pacientů ve věku od 3 let výše s cHL nebo pacientů od 12 let výše s melanomem je 2 mg/kg tělesné hmotnosti (bw - bodyweight) (až do maximální dávky 200 mg) každé 3 týdny. Dávka se podává intravenózní infuzí po dobu 30 minut. Při podávání přípravku KEYTRUDA v rámci kombinace s chemoterapií je nutno přípravek KEYTRUDA podávat první. Pacienti je nutno přípravkem KEYTRUDA léčit do progresse nemoci nebo do vzniku nepřijatelné toxicity (a až po maximální dobu trvání léčby, pokud je to pro indikaci specifikováno). Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienti s počátečními známkami progresse nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progresse nepotvrdí. Další podrobné informace ohledně dávkování a trvání léčby v jednotlivých indikacích udává Souhrn údajů o přípravku (SPC). Dávkování přípravků v kombinaci s pembrolizumabem viz SPC pro souběžně použitá léčiva. **Zvláštní upozornění:** Vyhodnocení stavu PD-L1: Při hodnocení stavu tumoru s ohledem na PD-L1 je důležité zvolit dobře validovanou a robustní metodiku. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. **Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky:** U pacientů, kterým byl podáván pembrolizumab, se vyskytly imunitně zprostředkované nežádoucí účinky, včetně závažných a fatálních, většina z nich byla reverzibilní a zvládla se přerušením podávání pembrolizumabu, podáním kortikosteroidů a/nebo podpůrnou léčbou. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů, např. pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida, endokrinopatie, kožní nežádoucí účinky, další nežádoucí účinky podrobně uvedeny v SPC. Pembrolizumab musí být trvale vysazen při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 3, který se opakuje, nebo při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím toxicitě stupně 4, kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty hormonální substituací. Pembrolizumab může být znovu nasazen po 12 týdnech po poslední dávce přípravku KEYTRUDA, pokud se nežádoucí účinek zlepšil na stupeň  $\leq 1$  a dávka kortikosteroidů byla redukována na  $\leq 10$  mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. Léčba pembrolizumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce, je nutné zvážit benefit/risk. U pacientů s cHL, podstupujících alogenní transplantaci kostní dřeně, byly pozorovány případy GVHD a VOD. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Pembrolizumab se odstraňuje z oběhu katabolizací, žádné metabolické lékové interakce se nepředpokládají. Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté ( $\geq 1/10$ ): infekce močových cest, anémie, neutropenie, trombocytopenie, hypotyreóza, snížení chuti k jídlu, hypokalcémie, insomnie, periferní neuropatie, dysgeuzie, hypertenze, dyspnoe, kašel, dysfonie, příjem, bolest břicha, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, pruritus, alopecie, muskuloskeletální bolest, myozitida, artralgie, bolest v končetině, únava, astenie, edém, pyrexie, zvýšení ALT, AST, lipázy a kreatininu v krvi; Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ): pneumonie, \*leukopenie, lymfopenie, febrilní neutropenie, reakce spojená s infúzí, hypertyreóza, tyreoiditida, adrenální insuficience, hypokalcémie, hyponatremie, \*závrť, letargie, suché oko, srdeční arytmie (včetně fibrilace síní), pneumonitida, kolitida, pankreatitida, gastritida, suchá ústa, hepatitida, těžké kožní reakce, suchá kůže, erytém, vitiligo, ekzém, akneiformní dermatitida, artritida, nefritida, akutní poškození ledvin, onemocnění podobné chřipce, zimnice, hyperkalciemie, zvýšení ALP, bilirubinu a amylázy v krvi. Udána vždy nejvyšší frekvence výskytu. Přípravek KEYTRUDA, v monoterapii nebo v kombinované terapii, je nutno trvale vysadit při nežádoucích účincích stupně 4 nebo recidivujících imunitně zprostředkovaných nežádoucích účincích stupně 3, pokud není v tabulce 1 SPC uvedeno jinak. Podrobnější informace o výskytu a úpravách dávky při léčbě v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií, axitinibem či lenvatinibem viz SPC přípravků. Při hematologické toxicitě stupně 4, pouze u pacientů s cHL, se přípravek KEYTRUDA musí vysadit do zlepšení nežádoucích účinků na stupeň 0 až 1. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Doba použitelnosti:** 2 roky. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek, jakmile se naředí, použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, chemická a fyzikální stabilita přípravku po otevření před použitím byla prokázána na dobu 96 hodin při 2 až 8 °C. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 až 8 °C). **Balení:** Jedna 10ml injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje 100 mg pembrolizumabu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. Kontaktní e-mail: dpoc\_czechslovak@merck.com. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/002. **Datum poslední revize textu:** 11. 12. 2023. RCN 000025779-CZ; 000026026-CZ. Způsob výdeje: Vázán na lékařský předpis. Způsob úhrady: Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (indikace 1,2,4,5,6,9,11,14,16-pouze MSI-H/dMMR metastazující CRC v 1. linii, 18,19,20,21) více na www.sukl.cz.**

\*Věnujte prosím pozornost změnám v informaci o léčivém přípravku.

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

Reference: 1. SPC přípravku KEYTRUDA® na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz), datum poslední revize 11. 12. 2023.



MSD ONCOLOGY

Copyright © 2024 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA a přidružené společnosti. Všechna práva vyhrazena.

Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika, IČ: 028462564, Tel.: +420 277 050 000, e-mail: [dpoc\\_czechslovak@merck.com](mailto:dpoc_czechslovak@merck.com), [www.MSD.cz](http://www.MSD.cz)  
CZ-KEY-00996 (2.0), leden 2024

# Evropský plán boje proti rakovině a Mise rakovina – co nám přináší?

Od roku 2000 si 4. února každoročně připomínáme **Světový den boje proti rakovině** (World Cancer Day), který má sloužit ke zvýšení povědomí veřejnosti o rakovině a podpořit její prevenci, diagnostiku a léčbu, a to i pomocí politických a odborných aktivit. Ostatně právě před třemi lety byl při příležitosti tohoto významného dne zveřejněn **Evropský plán boje proti rakovině**

(Europe's Beating Cancer Plan – EBCP), jenž se stal reakcí Evropské unie (EU) na vysokou zátěž evropské populace zhoubnými nádory. Ve 27 členských státech EU každoročně onemocní rakovinou okolo 2,7 mil. obyvatel a přibližně 1,3 mil. na ni umírá. Současně žije v Evropě 12 mil. obyvatel po kurativní onkologické léčbě, a přestože pravděpodobnost vyléčení stále narůstá, předpokládá

se, že do roku 2035 bude rakovina nejčastější příčinou úmrtí v zemích EU.

Evropský plán boje proti rakovině svými aktivitami směřuje do oblastí prevence, časně detekce, diagnostiky a léčby nádorů a zvýšení kvality života onkologicky nemocných a vyléčených pacientů (tab. 1). Tento programový dokument doplňuje na poli výzkumu a inovací **Mise rakovina** (Cancer Mission).

**Tab. 1. Evropský plán boje proti rakovině a Mise rakovina: prioritní oblasti a jejich hlavní aktivity.**

Evropský plán boje proti rakovině	Mise rakovina
<b>Poznání nádorových onemocnění</b>	
Znalostní onkologické centrum	Vytvořit jednotné informační centrum o prevenci rakoviny
Evropská iniciativa pro lepší porozumění rakoviny (UNCAN)	Vytvoření platformy „UNCAN.eu“ do roku 2023
	Lepší porozumění molekulárním interakcím mezi nádorem a pacientem, buňkou, orgánem a organizmem
	Určení role genetiky při vzniku nádorových onemocnění
<b>Prevence</b>	
Posílení programů screeningu rakoviny v EU	Vývoj nových metod a technologií pro screening a včasnou detekci
Eliminace rakoviny děložního čípku a dalších druhů karcinomů způsobených lidským papilomavirem	Provádění implementačního výzkumu v oblasti prevence rakoviny
	Optimalizace a zlepšení přístupu ke stávajícím screeningovým programům
	Vytvoření součinnosti v oblasti prevence s ostatními misemi EU
<b>Diagnostika a léčba</b>	
Diagnostika a léčba rakoviny pro všechny	Vývoj včasných prediktorů/testů
Evropská iniciativa pro zobrazování rakoviny	Posílení výzkumu a inovací v oblasti hodnocení rizik
	Rozvoj programu klinických hodnocení v oblasti diagnostiky
	Rozvíjet program klinických hodnocení v oblasti léčby
<b>Podpora zvyšování kvality života</b>	
Iniciativa pro lepší život onkologických pacientů	Shromažďovat a analyzovat údaje o současných nepokrytých potřebách pacientů s rakovinou a těch, kteří onemocnění prodělali
Pomoc dětským onkologickým pacientům	Vývoj včasných prediktorů kvality života
Registr nerovností v oblasti rakoviny	Navrhnout monitorovací programy pro osoby, které prodělaly rakovinu v dětství
Evropská síť/infrastruktura komplexní onkologické péče	Zřízení Evropského digitálního centra pro onkologické pacienty
	Podporovat vytvoření sítě komplexních onkologických infrastruktur (CCI)
	Rozvoj partnerských programů

Cílem těchto dvou stěžejních evropských onkologických aktivit je urychlení pokroku a odstranění nerovností napříč EU v uvedených oblastech, což by mělo do roku 2030 zlepšit život více než 3 mil. lidí zasažených rakovinou, „aby žili déle a lépe“.

Naplnění vizí a hlavních aktivit EBCP předpokládá výdaje přesahující **4 mld. EUR** a je podporováno několika finančními nástroji EU, především programy Horizon Europe a Horizon Cancer Mission, EU4Health, Digital Europe, NextGenerationEU/RRF (NPO), ERDF a ESF+ / REACT-EU. **Česká republika dokázala svůj Národní onkologický plán ČR 2030 (NOPL ČR 2030) navázat na cíle a aktivity EBCP a Mise rakovina a významně podporuje realizaci NOPL ČR 2030 pomocí finančních nástrojů EU a státního rozpočtu.** V rámci ČR je takto financován rozvoj onkologické prevence, péče a výzkumu, který již nyní přesahuje **11 mld. Kč**. Mezi nejznámější probíhající aktivity patří např. vybudování Českého onkologického institutu ve FN Motol (3,7 mld. Kč) a Národního ústavu pro výzkum rakoviny – NÚVR (1,48 mld. Kč), rozvoj a zvýšení odolnosti poskytovatelů péče o zvláště ohrožené pacienty - REACT-EU (část pro onkologii 1,49 mld. Kč, včetně regionálních center ROC), nebo vznik a rozvoj Centra onkologické prevence a infrastruktury pro inovativní a podpůrnou péči v MOÚ (1 mld. Kč). V nejbližších dnech se předpokládá vyhlášení výsledků výzvy na rozvoj vysoce specializované hemat-onkologické (HOC) a onkologické (KOC) péče (3,5 mld. Kč), další finance (až 400 mil. Kč) budou skrze Ústav zdravotnických informací a statistiky a Národní screeningové centrum směřovány do podpory a zvyšování kvality preventivních a screeningových programů. Kromě toho je ČR skrze své jednotlivé instituce zapojena i do projektů přímo řízených EBCP a Misí rakovina (např. **4.UNCAN.eu**, což pomáhá udržet vysokou míru mezinárodní spolupráce a vytváří podmínky pro přenos „know-how“ do našich podmínek.

**ČR** je na úrovni orgánů EU a Evropské komise (SGPP, Cancer Mission Board) opakovaně prezentována jako **pozitivní příklad** z hlediska organizace onkolo-



gické péče a využívání evropských a národních zdrojů pro implementaci EBCP a Mise rakovina. Abychom tento pozitivní obraz uchovali, **je potřeba stávající systém (NOC, KOC/HOC a ROC) dále kultivovat po stránce kvality poskytované péče a zajistit, aby v souladu s požadavky EBCP mělo do sítě KOC a HOC do konce roku 2030 přístup 90 % způsobilých pacientů** (zajištění diagnostiky, léčby a/nebo projednání na multioborové komisi). Není to jednoduchý úkol, neboť přílišná centralizace může naopak vést ke snížení dostupnosti péče. Proto i výbor České onkologické společnosti při České lékařské společnosti J. E. Purkyně (ČOS ČLS JEP) ve svém stanovisku zveřejněném v září 2023 jasně formuloval potřebu klást při definici požadavků na vznik **center vysoce specializované péče (CVS)**, která mají co do činění s onkologickými pacienty, nejenom důraz na vysokou kvalitu léčby, ale brát i ohled na vzdálenost a dopravní dostupnost nejbližšího centra, a také návaznost na zdravotní péči mimo onkologii. Kromě parametrů personálních a technických musí být součástí posuzování žádostí o akreditaci CVS i kritéria kvality a dostupnosti péče. Jinak hrozí, že místo pozitivního příkladu budeme spíše naplňovat **Evropský registr nerovností v oblasti rakoviny**. Toto je ve finále v rukou, a tedy i v zodpovědnosti, úředníků Ministerstva zdravotnictví (MZ ČR), včetně definice CVS a kritérií jejich výběru.

Bohužel, na několika posledních řízeních jsme se mohli přesvědčit, že poskytování

komplexní onkologické péče v komplexních onkologických centrech není prioritou těchto řízení. To vedlo k tomu, že některá KOC nemají ani po více než roce od výzvy MZ ČR vlastní centrum vysoce specializované péče pro digestivní endoskopii, přitom nasmlouvání některých nových endoskopických výkonů důležitých právě i pro onkologické pacienty, je vázáno na tento statut. Možná by stálo za to se v širším odborném kruhu zamyslet nad koncepcí CVS. Zda od nich očekáváme řešení komplexního medicínského problému, vyžadujícího kvalitní multioborové personální a technické zajištění, nebo je chceme atomizovat podle jednotlivých vyšetřovacích či terapeutických metod. V oblasti výzkumu musíme začít při hodnocení výzkumných organizací bonifikovat jejich zapojení do národních a mezinárodních výzkumných infrastruktur (např. BBMRI, CzeCRIN, EATRIS, NÚVR) a projektů preklinického a klinického výzkumu, včetně realizace akademických klinických studií. V neposlední řadě musíme dále podporovat synergie mezi evropskými a národními zdroji financování všech výše uvedených aktivit a naplňovat indikátory NOPL ČR 2030.

Věřím, že se nám podaří využít všechny příležitosti, které Evropský plán boje proti rakovině a Mise rakovina přináší. Je to ku prospěchu onkologických pacientů!

#### Užitečné informační zdroje

1. Mission on Cancer, Implementation Plan. [online]. Available from: <https://research-and-innovation.ec.europa>.

eu/system/files/2021-9/cancer\_implementation\_plan\_for\_publication\_final\_v2.pdf.

2. Europe's Beating Cancer Plan. Communication from the commission to the European Parliament and the Council. [online]. Available from: [https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/eu\\_cancer-plan\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/eu_cancer-plan_en_0.pdf).
3. Národní onkologický plán České republiky 2030 (NOPL ČR 2030). [online]. Dostupné z: <https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/2022/06/Narodni-onkologicky-plan-Ceske-republiky-2030.pdf>.
4. Knowledge Centre on Cancer. [online]. Available from: [https://knowledge4policy.ec.europa.eu/cancer\\_en](https://knowledge4policy.ec.europa.eu/cancer_en).
5. European Cancer Imaging Initiative. [online]. Available from: <https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/policies/cancer-imaging> a <https://cancerimage.eu/>.
6. Council Recommendation on Cancer Screening. [online]. Available from: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022H1213\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022H1213(01)).
7. UNCAN – European Initiative to Understand Cancer. [online]. Available from: [www.uncan.eu](http://www.uncan.eu).
8. The App Empowering Cancer Survivors in Europe (smartCARE). [online]. Available from: <https://www.europeancancer.org/eu-projects/impact/smartcare>.
9. ECIR – European Cancer Inequalities Registry. [online]. Available from: <https://cancer-inequalities.jrc.ec.europa.eu>.

*prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.*  
*ředitel MOÚ Brno*  
*člen Výboru ČOS ČLS JEP a EU Výboru*  
*Mise rakovina*

# Obsah | Contents

## EDITORIAL

<b>Evropský plán boje proti rakovině a Mise rakovina – co nám přináší?</b>	<b>3</b>
--	----------

## PŘEHLEDY | REVIEWS

<b>Převodní systém srdeční jako nový rizikový orgán v radioterapii</b>	<b>10</b>
--	-----------

Cardiac conduction system as a new organ at risk in radiotherapy  
Domanský M., Kubeš J.

<b>Střevní mikrobiota a karcinom pankreatu</b>	<b>20</b>
--	-----------

Gut microbiome and pancreatic cancer  
Eid M., Martínek A., Dolina J., Uvírová M., Dítě P.

<b>Molekulární podstata mnohočetného myelomu</b>	<b>27</b>
--	-----------

Molecular basis of multiple myeloma  
Nižňanská D., Vlachová M., Gregorová J., Kotašková J., Jarošová M., Ševčíková S.

## PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

<b>Evaluation pattern within tumor microenvironment and consequent gene expression in oral cancer</b>	<b>34</b>
---	-----------

Hodnocení nádorového mikroprostředí a následné exprese genů u karcinomu ústní dutiny  
Vasheghani Farahani A., Kavousi M., Jamshidian F.

<b>Analysis of the effect of baseline detection and early clearance of ct-DNA, on survival outcomes among patients with advanced EGFR-mutant non-small cell lung cancer</b>	<b>40</b>
---	-----------

Analýza efektu detekce časně clearance ct-DNA při baseline na přežití u pacientů s pokročilým EGFR mutovaným nemalobuněčným karcinomem plic  
Joel A., Abarna R., Chacko R. T., Singh A., Georgy J. T., John A. O., Thumamy D. B., Balukrishna S., Isiah R., Paavamani S., Kodiatte T. A., Rima S., Rebekah G., Pai R.

<b>Immunohistochemical analysis of CD9, CD29 and epithelial to mesenchymal transition in triple-negative breast cancer</b>	<b>50</b>
--	-----------

Imunohistochemická analýza CD9, CD29 a epitelo-mezenchymové tranzice u triple-negativního karcinomu prsu  
Ondruššek R., Brychtová S., Bezděková M., Bouchalová K., Vávrová Z., Souček K., Bouchal J.

<b>Klinická zkušenost s kabozantinibem u pacientů s metastatickým karcinomem ledviny</b>	<b>57</b>
--	-----------

The clinical experience with cabozantinib in patients with metastatic renal cell cancer  
Richter I., Šustrová D., Vojkůvková A., Al-Samsam S., Bartoš J., Dvořák J., Büchler T.



**OPDIVO®**  
(nivolumab)

## VELKÉ PLUS PRO ONKOLOGICKÉ PACIENTY v monoterapii nebo jako kombinovaná léčba



### ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

**Název přípravku:** OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Nivolumabum 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace:** **Melanom:** v monoterapii/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 platin v první linii u dospělých bez EGFR nebo ALK. **Neoadjuvantní léčba NSCLC:** v kombinaci s chemoterapií na bázi platin v neoadjuvantní léčbě dospělých s resekovatelným NSCLC s vysokým rizikem recidivy, jejichž nádory mají expresi PD-L1  $\geq 1\%$ . **Maligní mezoteliom plevru (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 s 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 terapie dMMR/MSI-H CRC po kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu u dospělých. **Uroteliální karcinom (UC):** monoterapie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího UC u dospělých po selhání léčby platinovými deriváty. **Adjuvantní léčba uroteliálního karcinomu:** monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s uroteliálním karcinomem postižujícím svalovinu (MIUC) s expresí PD-L1 na nádorových buňkách  $\geq 1\%$ . **Skvamózní karcinom jícnu (ESCC):** monoterapie neresekovatelného pokročilého, rekurentního nebo metastazujícího ESCC u dospělých po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu a platin; v kombinaci s ipilimumabem nebo chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platin v první linii u dospělých s neresekovatelným pokročilým, rekurentním nebo metastazujícím ESCC s expresí PD-L1 na nádorových buňkách  $\geq 1\%$ . **Adjuvantní léčba karcinomu jícnu nebo gastroezofageální junctce (EC nebo GEJ):** monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s EC nebo GEJ po předchozí neoadjuvantní chemoradioterapii. **Adenokarcinom žaludku, gastroezofageální junctce (GE) nebo jícnu:** v kombinaci s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platin v první linii u dospělých s HER2-negativním pokročilým nebo metastazujícím adenokarcinomem žaludku, GE 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 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg), resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **Zvláštnosti dávkování u dospívajících viz SmPC.** **MPM:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů. **RCC:** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 4 týdny, nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg), resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **dMMR/MSI-H CRC:** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny. **ESCC:** 3 mg/kg nivolumabu každé 2 týdny, resp. 360 mg nivolumabu každé 3 týdny i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů. **Kombinace s kabozantinibem:** **RCC:** 240 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg nivolumabu i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny s kabozantinibem 40 mg perorálně každý den. **Kombinace s ipilimumabem a chemoterapií:** **NSCLC:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s chemoterapií na bázi platin v první linii u dospělých s neresekovatelným pokročilým, rekurentním nebo metastazujícím NSCLC. **360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s chemoterapií na bázi platin v 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 platin. **Adenokarcinom žaludku, GE) nebo jícnu:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platin nebo 240 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platin. **Léčba vždy pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší, u adjuvantní léčby po dobu max. 12 měsíců a u léčby NSCLC v kombinaci, MPM v kombinaci, adenokarcinomu žaludku, GE) nebo jícnu v kombinaci a RCC v kombinaci s kabozantinibem po dobu max. 24 měsíců. Léčba kabozantinibem pokračuje do progresse nebo nepříjatelné toxicity. Další podrobnosti dávkování viz SmPC. **Způsob podání:** Pouze jako i.v. infuze. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Nivolumab je spojen s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. do 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ se nivolumab vysadí a podají se kortikosteroidy. Po zlepšení se musí dávka kortikosteroidů snižovat postupně po dobu min. 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím ECOG  $\geq 2$ , s aktivními mozgovými metastázami, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním onemocněním 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 inhibuje 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, dyspnoe, kašel, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa, vyrážka, pruritus, únava, pyrexie, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, kreatininu, lipázy, amylázy, a dále také hyponatremie, hypoalbuminemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezémie, hypokalémie a hyperkalemie; u kombinace s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní) dále i hypotyreóza, hypoglykemie, bolest hlavy, závrať, artralgie, muskuloskeletální bolest, edém a zvýšení celkového bilirubinu; u kombinace s chemoterapií dále i hypoglykemie, periferní neuropatie, stomatitida, muskuloskeletální bolest, edém, zvýšené aminotransferázy, zvýšení celkového bilirubinu; u kombinace s kabozantinibem dále i hypotyreóza, hypertyreóza, hypoglykemie, snížení tělesné hmotnosti, hypertenze, dyspnoe, závrať, bolest hlavy, dysfonie, stomatitida, dyspepsie, syndrom palmoplantární erytrodysestázie, muskuloskeletální bolest, artralgie, svalové spazmy, proteinurie, edém, zvýšení celkového bilirubinu, hypofosfatémie, hypermagnezémie, hypernatremie. Další podrobnosti k NÚ, zvláště imunitně podmíněným, 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 koncentrátů v 10ml injekční lahvičce s uzavěrem a tmavě modrým, resp. červeným odtrhovacím víčkem; 12 ml nebo 24 ml koncentrátů ve 25ml injekční lahvičce s uzavěrem a modrým, resp. červeným odtrhovacím víčkem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-004. **Datum první registrace:** 19. 6. 2015. **Datum poslední revize textu:** říjen 2023.**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v těchto indikacích: pokročilý maligní melanom v monoterapii, v kombinaci s ipilimumabem a v adjuvanci, pokročilý renální karcinom v monoterapii i kombinaci s ipilimumabem, nemalobuněčný karcinom plic v monoterapii i v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií, klasický Hodgkinův lymfom, skvamózní karcinom hlavy a krku, pokročilý skvamózní karcinom jícnu v monoterapii, maligní mezoteliom plevru v kombinaci s ipilimumabem, kolorektální karcinom v kombinaci s ipilimumabem, karcinom jícnu nebo GE) v adjuvanci, uroteliální karcinom postižující svalovinu v adjuvanci, pokročilý skvamózní karcinom jícnu v kombinaci s ipilimumabem nebo chemoterapií a adenokarcinom žaludku, GE) 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.

## SDĚLENÍ | SHORT COMMUNICATION

- Léčba závislosti na tabáku u onkologických pacientů –  
Doporučení Sekce podpůrné léčby a péče České onkologické společnosti ČLS JEP, Sekce preventivní  
onkologie České onkologické společnosti ČLS JEP, Pracovní skupiny pro prevenci a léčbu závislosti  
na tabáku ČLS JEP a Společnosti pro léčbu závislosti na tabáku** 63
- Treatment of tobacco dependence in cancer patients –  
Recommendations of the Section of Supportive Treatment and Care and the Section of Preventive Oncology  
of the Czech Cancer Society of the Czech Medical Association of J. E. Purkyně, Working Group for the Prevention  
and Treatment of Tobacco Dependence of the Czech Medical Association of J. E. Purkyně, and the Society for Treatment  
of Tobacco Dependence  
Zvolská K., Králíková E., Vokurka S., Halámková J., Strnadová A.

## AKTUALITA Z KONGRESU | CONGRESS REPORT

- Pokročilé léčebné strategie metastatického kolorektálního karcinomu a karcinomu pankreatu** 68

## PERSONALIA | PERSONAL NEWS

- MUDr. Libor Havel (1967–2023)** 74  
Büchler T.
- Doc. Ing. Čestmír Altaner, DrSc. oslavil vzácné životné jubileum – 90 roků** 75  
Ondruš D.
- Poděkování recenzentům** 77



# TIBSOVO®

## ivosidenib tablety 250 mg

U pacientů s nově diagnostikovanou AML a mutací IDH1 R132, kteří nejsou způsobilí pro standardní indukční chemoterapii, léčba TIBSOVO® + azacitidin dosáhla: 13

29  
měsíci medián  
celkového přežití\*

47  
% kompletní  
remise†

88  
% pacientů v kompletní  
remisi po 12 měsících†



# PRECIZNOST A ÚČINNOST HNED OD ZAČÁTKU

**Přípravek TIBSOVO® v kombinaci s azacitidinem (AZA) je indikován k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML) s mutací izocitrátdehydrogenázy 1 (IDH1) R132, kteří nejsou způsobilí k standardní indukční chemoterapii.<sup>1</sup>**

\* (95% CI 13,2 až nedosaženo) vs. 7,9 měsíce (95% CI 4,1–11,3) při léčbě placebo (PBO) + AZA (HR 0,42; 95% CI 0,27–0,65).<sup>1,2</sup> † (95% CI 35–59) vs. 15 % (95% CI 8–25) při léčbě PBO + AZA ( $p < 0,001$ ).<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>88 % vs. 36 % při léčbě PBO + AZA. Odhadovaná pravděpodobnost u pacientů s kompletní remisí je, že pacient zůstane v kompletní remisí po 12 měsících.<sup>2</sup>  
**Reference:** 1. TIBSOVO® SPC. Poslední revize textu 12/2023. 2. Montesinos P et al. *N Engl J Med.* 2022;386:1519-1531. 3. Döhner H et al. *HemaSphere*, 2023;7(S3).  
CI, interval spolehlivosti; HR, poměr rizik.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlou identifikaci nových bezpečnostních informací. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky.

**SERVIER**  
moved by you

### Zkrácená informace o přípravku Tibsovo®

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

**SLOŽENÍ\*:** 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 léčeni alespoň jednou předchozí linií systémové terapie. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ\*:** Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře 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 léčeni 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, diferenciálním 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 vystrašnou kartu pacienta. Prerušete léčbu přípravkem Tibsovo, pokud závažné 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 příjmu musí být provedeno posouzení abnormalit sérových elektrolytů. Pacienti mají být informováni o riziku prodloužení intervalu QTc, 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 léčeni 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 arytmie. Ivosidenib by měl být používán s opatrností u pacientů, kteří mají hladinu albuminu pod normálními rozměry 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 (třída Child-Pugh B a C) používejte 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 ciltivých 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 (α-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 Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz \* pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku

# Převodní systém srdeční jako nový rizikový orgán v radioterapii

## Cardiac conduction system as a new organ at risk in radiotherapy

Domanský M.<sup>1,2</sup>, Kubeš J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Proton Therapy Center Czech s.r.o., Praha

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

### Souhrn

**Východiska:** Kardiovaskulární onemocnění představují nejčastější neonkologickou příčinu úmrtí u pacientů po radioterapii (RT) v oblasti hrudníku. Onemocnění srdce indukované zářením (radiation-induced heart disease – RIHD) se může manifestovat mnoha heterogenními klinickými jednotkami. Vliv RT na převodní systém srdeční však začíná být více diskutován až v poslední době. Arytmogenní toxicita, tj. převodní poruchy a arytmie, tvoří významnou část spektra nežádoucích účinků na srdci. Převodní systém srdeční není jako rizikový (kritický) orgán (organ at risk – OaR) rutinně sledován. Jeho specifická histologická povaha a funkce naznačují jeho odlišnou citlivost a odpověď na záření. Srdce je vysoce heterogenní orgán a obvykle sledovaná dávka na celé srdce není tak výstižná v charakterizování rizika zvýšené arytmogenní toxicity RT. Srdeční substrukury (vč. převodního systému) se jeví jako další OaR, u kterých je nutné sledovat dávkovou distribuci. **Materiál a metody:** Pro systematický výběr studií jsme využili databázi PubMed s klíčovými slovy odvozenými z analýzy existující literatury. Vyhledávání bylo omezeno na publikace v anglickém jazyce. Kritéria výběru zahrnovala relevantnost k tématu a kvalitu metodologie. **Cíl:** V článku shrnujeme vliv RT na převodní systém srdeční. **Závěr:** Kardiotoxicita jako nežádoucí účinek RT významně ovlivňuje morbiditu a mortalitu. Srdce je heterogenní, co se týče radiosenzitivity. Určité srdeční subregiony v dávkové distribuci vykazují vyšší korelaci s horším celkovým přežitím než rutinně sledované dávky na srdce jako celek, a od nich odvozené parametry (objem ozářený dávkou 5, resp. 30 Gy – V5, V30). Jako nejradiosenzitivnější subregiony se jeví oblasti srdeční baze, tj. i oblast začátku převodního systému. Vyšší dávky na převodní systém, zejména sinoatriální (SA) uzel, jsou asociovány s vyšší incidencí širokého spektra arytmií a s horším celkovým přežitím. Dávkové limity (střední dávka  $D_{mean}$  a maximální dávka  $D_{max}$ ) na převodní systém nicméně nebyly doposud stanoveny. Existují dozimetrické studie stanovující hraniční dávky na SA uzel, při jejichž překročení signifikantně roste mortalita a výskyt arytmií.

### Klíčová slova

kardiotoxicita – převodní systém srdeční – srdeční arytmie – kritické orgány – nodus sinuatrialis – radiační poranění

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. Martin Domanský

Onkologická klinika

2. LF UK a FN Motol

V Úvalu 84

150 06 Praha 5

e-mail:

[martin.domansky@fnmotol.cz](mailto:martin.domansky@fnmotol.cz)

Obdrženo/Submitted: 1. 10. 2023

Přijato/Accepted: 14. 12. 2023

doi: 10.48095/ccko202410

## Summary

**Background:** Cardiovascular diseases represent the most common non-oncologic cause of death in patients following radiotherapy (RT) in the thoracic region. Radiation-induced heart disease (RIHD) can manifest as various heterogeneous clinical entities. However, the influence of RT on the cardiac conduction system has only recently gained more attention. Arrhythmogenic toxicity, i.e., conduction disorders and arrhythmias, constitutes a significant part of these adverse effects. The cardiac conduction system is not routinely monitored as an organ at risk (OaR). Its specific histological nature and function suggest different sensitivity and response to radiation. The heart is a highly heterogeneous organ, and the routinely monitored dose to the whole heart may not adequately characterize the risk of increased arrhythmogenic toxicity from RT. Cardiac structures, including the conduction system, appear to be additional OaRs for which dose distribution should be monitored. **Material and methods:** For the systematic selection of studies, we utilized the PubMed database with keywords derived from the analysis of existing literature. The search was limited to English-language publications, and the selection criteria included relevance to the topic and the quality of methodology. **Purpose:** This article summarizes the impact of RT on the cardiac conduction system. **Conclusion:** Radiotherapy-induced cardiotoxicity significantly affects morbidity and mortality. The heart exhibits heterogeneity in terms of radiosensitivity. Certain cardiac subregions in the dose distribution show a higher correlation with poorer overall survival than routinely monitored doses to the whole heart and derived parameters (the volumes irradiated with the doses of 5 or 30 Gy – V5 or V30, respectively). The most radiosensitive subregions appear to be the base of the heart, including the beginning of the conduction system. Higher doses to the conduction system, especially the sinoatrial (SA) node, are associated with a higher incidence of a wide range of arrhythmias and poorer overall survival. However, dose limits ( $D_{\text{mean}}$  and  $D_{\text{max}}$ ) for the conduction system have not yet been established. Dosimetric studies have identified cutoff doses to the SA node, exceeding which there is a significant increase in mortality and the occurrence of arrhythmias.

## Key words

cardiotoxicity – heart conduction system – arrhythmias, cardiac – organs at risk – sinoatrial node – radiation injuries

## Úvod

Radioterapie (RT) se řadí k základním léčebným modalitám protinádorové léčby a významně zlepšuje celkové přežití pacientů. I přes významný pokrok v ozařovacích technikách patří nežádoucí účinky RT, poradiační toxicita, k častým fenoménům. Cílem článku je zaměřit se na specifický druh kardiotoxicity: na nežádoucí účinky RT na převodní systém. Co se týče kardiotoxicity, doposud byla pozornost zaměřena spíše na onemocnění koronárních tepen, strukturální poškození myokardu, chlopenní dysfunkce aj. Recentně se začíná více zkoumat vliv RT na strukturu srdečního převodního systému vedoucí k arytmiogenní kardiotoxicitě. Tento vliv se ukazuje jako zásadní, co se týče následné morbidity a mortality.

Existuje mnoho studií zaměřujících se na zkoumání vlivu dávky na klasicky sledované srdeční substrukтуры – srdeční oddíly a koronární arterie bez zkoumání dávky na základní převodní struktury – sinoatriální (SA) a atrioventrikulární (AV) uzel [1–3]. Přitom arytmie jsou jedním z nejčastějších a mnohdy fatálních kardiálních nežádoucích účinků postihujících pacienty po RT v této oblasti, konkrétněji např. z důvodu bronchogenního karcinomu plic [2–4] nebo mediastinálních lymfomů [5,6].

Navzdory těmto poznatkům v současnosti zatím neexistuje jasný návrh na

dávkové limity (constraints) pro převodní systém, neboť souvislost dávek na tyto substrukтуры s následným vznikem arytmií nebyla dosud dostatečně studována. Může za to patrně i neexistence [7] konturačních atlasů zahrnujících převodní systém až do roku 2021, kdy byl takový atlas publikován [8]. Pro vyjasnění hodnot dávkových limitů bude potřeba ještě uskutečnit retrospektivní a prospektivní studie beroucí v potaz strukturu převodního systému jako rizikové orgány (hlavně SA a AV uzel) za účelem vytvoření modelů pravděpodobnosti poškození normální tkáně (normal tissue control probability – NTCP) pro převodní systém [7].

Přestože je tato problematika nová, bylo v nedávné době zveřejněno množství prací zabývajících se touto otázkou, které uskutečnily velmi zajímavá pozorování a závěry. Jedná se např. o první studie dozimetrické na převodní systém [7,9–11], analýzy lokalizující nejvíce radiosenzitivní oblast srdce [12–18], práce popisující souvislost dávky na převodní struktury se vznikem různých arytmií či mortalitou [19,20] nebo práce objasňující vlastní patofyziologický mechanismus [21,22]. Těmto tématům bude věnována pozornost dále v textu.

### Kardiotoxicita obecně (RIHD)

Kardiovaskulární onemocnění představují nejčastější neonkologickou pří-

činu úmrtí u pacientů po RT v oblasti srdce [23]. Odhadovaná incidence kardiotoxicity obecně, tj. onemocnění srdce indukovaného zářením (radiation-induced heart disease – RIHD), se pohybuje mezi 10–30 % v období 5–10 let po léčbě a závisí na typu malignity [24]. Recentní pokroky v radioterapeutických technologiích sice snížily morbiditu v důsledku RIHD, riziko ovšem není zcela odstraněno [25,26]. Na riziko rozvoje těchto nežádoucích účinků by mělo být pomýšeno u pacientů podstupujících RT v oblasti hrudníku a mediastina, z čehož jako nejrelevantnější diagnózy jmenujme karcinom prsu, karcinom plic, karcinom jícnu, mediastinální lymfomy, příp. thyrmom [27]. Z tohoto výběru se ukazuje, že největší změny a dopad na celkové přežití bude právě u bronchogenního karcinomu, konkrétně nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC), z důvodu vysokých celkových dávek a mnohdy bezprostřední blízkosti srdce [28], a to zejména u pravostranných karcinomů [29]. Nežádoucí účinky RT se na srdci mohou manifestovat buď akutně (perikarditida, arytmie), anebo častěji s odstupem mnoha let – nejvíce v 2.–3. dekádě po RT [30,31].

Zvláštní pozornosti by se mělo dostávat pacientům, kteří mají již nějaké známé kardiovaskulární onemocnění, podstupují léčbu kardiotoxickou che-

moterapií (např. antracykliny, 5-fluorouracil, kapecitabin, paklitaxel, cyklofosfamid) či imunoterapií (hlavně anti-HER2 a anti-VEGF) nebo u kterých je přítomný rizikový faktor (tab. 1) [5,23]. U těchto pacientů je vyšší riziko rozvoje kardiotoxicity. Některé z těchto rizikových faktorů v dnešní době ztrácejí na významu (relativní vážení pole, kobaltový zdroj).

V roce 2022 byly společností European Society of Cardiology publikovány první kardiokologické guidelines [32]. Tyto guidelines poskytují definice a doporučení pro diagnostiku, léčbu, dispenzarizaci a prevenci kardiotoxicity spojené s onkologickou terapií (hlavně systémovou, ale i lokální, tj. RT). Mimoto představují i praktická doporučení, např. vhodný postup u pacientů s kardiostimulátory či implantabilními kardiovertery-defibrilátory podstupujících RT.

### Typy kardiotoxicity a arytmogenní kardiotoxicita

RT může ovlivnit všechny srdeční struktury, proto se RIHD může manifestovat mnoha heterogenními klinickými jednotkami [23,33]. Řadíme mezi ně:

- onemocnění koronárních tepen se vznikem akutního infarktu myokardu;
- kongestivní srdeční selhání (systolické i diastolické, tj. se sníženou i se zachovalou ejekční frakcí);
- strukturální onemocnění myokardu (restriktivní kardiomyopatie, myokardiální fibrózy, jizvy);
- chlopní dysfunkce (stenózy i insuficience);
- onemocnění perikardu (od akutní exudativní perikarditidy po chronickou konstriktivní perikarditidu);
- náhlou srdeční smrt;
- arytmogenní toxicitu – převodní poruchy, arytmie.

Právě poslední zmíněné převodní poruchy a arytmie tvoří významnou část tohoto spektra nežádoucích účinků. Prevalence arytmií celkově v populaci je odhadována na 1,5–5 % [34], zatímco EKG abnormality byly reportovány u dlouhodobě přeživších po RT v oblasti mediastina až v 75 % (sledovaná skupina pacientů však byla léčena mezi lety 1970–1991) [35,36]. Tyto abnormality

**Tab. 1. Rizikové faktory pro rozvoj kardiotoxicity po radioterapii [5,23].**

celková dávka > 30–35 Gy
vyšší dávka na frakci >2 Gy/den
velikost pole (ozářeného objemu srdce)
relativní vážení pole (přední/zadní poloha)
nádor v těsné blízkosti srdce
mladší věk při radioterapii (< 50 let)
doba od radioterapie
typ zdroje záření (kobalt)
kardiotoxická chemoterapie (např. antracyklin)
jiné kardiovaskulární rizikové faktory (např. diabetes, hypertenze, dyslipidemie, nikotinismus)
technika (sníženo CT plánováním)

se začínají objevovat do 2 měsíců po ukončení RT, avšak okolo 70 % těchto abnormalit na EKG je reverzibilních do půl roku po RT [37,38]. Nicméně mnoho arytmií je potenciálně život ohrožujících, má dopad na zvýšenou morbiditu, mortalitu [2–4,5,6,19,20] či kvalitu života, např. kvůli nutnosti implantace pacemakeru [20,39].

Po RT bylo již pozorováno celé spektrum převodních poruch – od arytmií supraventrikulárních po komorové, od bradyarytmií k tachyarytmiím (tab. 2) [21,23,33]. Nejčastěji se však objevuje fibrilace síní, AV blok 2. stupně typu Mobitz II (tj. infraodální) a blokáda pravého Tawarova raménka – nejspíše kvůli anteriorní poloze Hisova svazku a raménka [35].

Co se týče incidence vzniku arytmií, tak se patrně bude uplatňovat závislost na vzrůstající dávce. Střední dávka ( $D_{\text{mean}}$ ) nad 10 Gy pro celé srdce je asociována s vyšším rizikem jejich vzniku [40]. Je nutno ovšem podotknout, že tato klasicky sledovaná dávka na celé srdce pravděpodobně nebude tak přílehavě sledovat tento fenomén, což vyzdvihuje roli různých srdečních substruktur (patrně i SA a AV uzlu či baze srdce) jako vhodnějších kandidátů, ve kterých je výhodnější sledovat dávkovou distribuci (viz dále) [15,23].

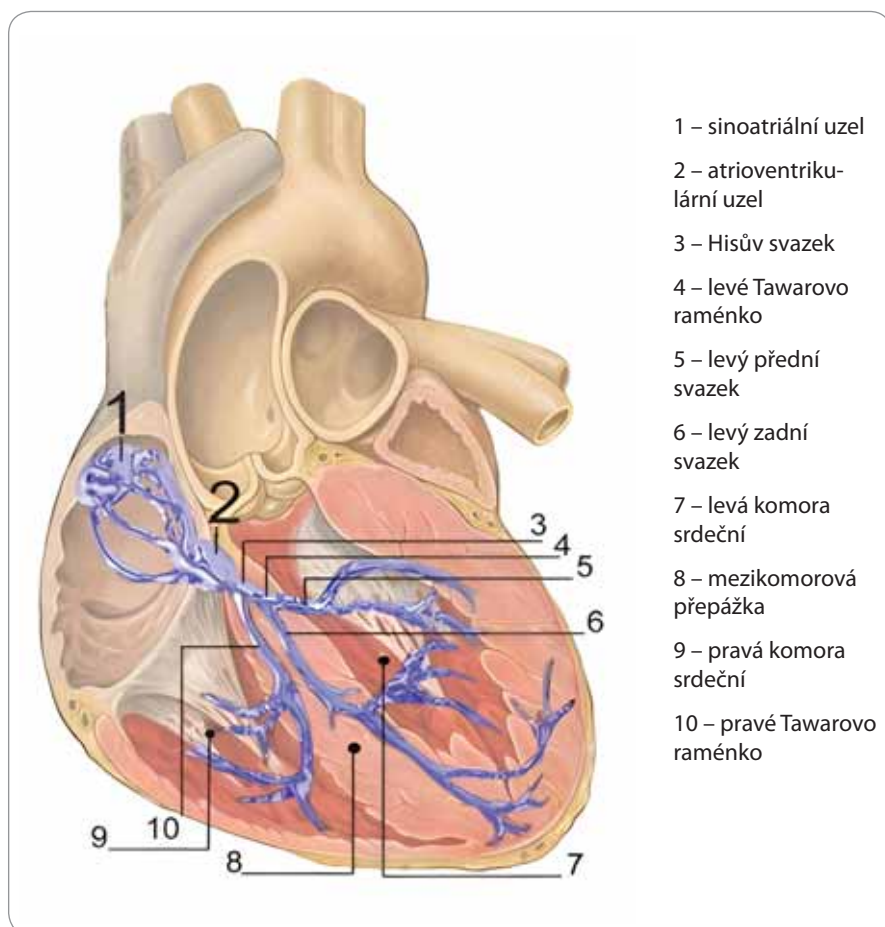
**Tab. 2. Pozorované převodní poruchy a arytmie následkem radioterapie [21,23,33].**

supraventrikulární arytmie (fibrilace síní, flutter, extrasystoly – supraventrikulární extrasystoly aj.)
sick sinus syndrom
atrioventrikulární bloky I.– III. stupně
blokáda levého a pravého Tawarova raménka
prodloužení QT intervalu
komorová tachykardie
změny ST úseku a T vlny
dysfunkce autonomního nervového systému (vznik permanentní tachykardie, ztráta cirkadiálních srdečních rytmů a fyziologické respirační arytmie)

### Anatomie a fyziologie převodního systému

Srdce si samo vytváří elektrické impulsy (vzruchy) pro svou činnost, které jsou následně vedeny převodním systémem. Převodní systém je tvořen specializovanými kardiomyocyty a začíná v sinoatriálním (SA) uzlu lokalizovaném v myokardu pravé síně mezi ústím horní duté žíly a pravého ouška na crista terminalis. Jelikož má z celého systému nejvyšší frekvenci generace impulzů (spontánní depolarizace zde probíhá nejrychleji), tak udává rytmus celému převodnímu systému. Označuje se také jako primární pacemaker. Má zakřivený tvar a jeho rozměry jsou přibližně odhadovány na délku kolem 15 mm a šířku 3–7 mm [41].

Vzruch je veden z SA uzlu mezišifonovými spojeními do levé síně a do atrioventrikulárního (AV) uzlu nacházejícího se v dolní části pravé síně na rozhraní síní a komor. AV uzel vzruch zpomaluje a předává ho do Hisova svazku. AV uzel a horní část Hisova svazku se označují jako AV junkce (atrioventrikulární junkce, spojení mezi síněmi a komorami). Hisův svazek sestupuje mezi komorovým septem a dělí se v něm na Tawarova raménka (pravé a levé), které běží k hrotu srdce (apexu). Tam se větví do Purkyňových vláken, které se rozbí-



Obr. 1. Anatomie převodního systému srdce, pohled zepředu, koronární řez. Upraveno podle [59].

- 1 – sinoatriální uzel
- 2 – atrioventrikulární uzel
- 3 – Hisův svazek
- 4 – levé Tawarovo raménko
- 5 – levý přední svazek
- 6 – levý zadní svazek
- 7 – levá komora srdeční
- 8 – mezikomorová přepážka
- 9 – pravá komora srdeční
- 10 – pravé Tawarovo raménko

hají ke všem buňkám pracovního myokardu komor. Tím je zajištěna koordinovaná kontrakce myokardu komor.

Z vnějšího pohledu na srdci rozeznáváme srdeční bazi (basis cordis, v angl. base of the heart) a srdeční hrot (apex). Baze srdce je kranální část se síněmi, vystupují z ní tepny. Apex je uložen kauzálně, vpředu a laterálně.

### Patofyziologie poškození a heterogenita kardiotoxicity

Hlavní a asi nejnámější konečný důsledek poradiačního poškození je tkáňová fibróza. Tento patologický mechanismus se uplatňuje v tkáních napříč lidským tělem, srdce nevyjímaje. Můžeme ho stručně charakterizovat tak, že expozice tkáně radiaci vede k poškození endoteliálních buněk, což následně vede k mikrovaskulární dysfunkci a fibróze [21]. V rámci tohoto procesu byly objeveny různé cesty, které k onomu konečnému

výsledku – fibróze – vedou. Hlavní a asi nejsilnější cesta představuje nastolení zánětlivé odpovědi: poradiační poškození endotelií vede k vazodilataci a zvýšené permeabilitě cév, což spolu se sekrecí růstových faktorů vede k atrahování buněk imunitního systému (hlavně neutrofilů). V tomto prostředí jsou v akutní fázi sekretovány prozánětlivé cytokiny (TNF a interleukiny) a v pozdější fázi v rámci hodin i cytokiny profibrotické (TGF- $\beta$ , bFGF, IGF). Toto prostředí je silný iniciátor fibrózy [42], neboť vede k předčasné konečné diferenciaci progenitorových fibroblastů na fibrocyty, které jsou více aktivní v produkci kolagenu [43]. Další profibrotická cesta je chronický oxidativní stres vedoucí k produkci volných radikálů nebo chronická hypoxie kvůli mikrovaskulárnímu poškození vedoucí k up regulaci, tzv. hypoxia inducible factor  $\alpha$  (HIF- $\alpha$ ) rovněž stimuluje profibrotický mediátor TGF- $\beta$  [42].

Jelikož tyto mechanismy se objevují napříč tkáněmi, můžeme se domnívat, že v poškození převodního systému srdce bude hrát fibróza (a tedy tkáňová remodelace) velkou roli [21,44].

K tomu je zajímavé zmínit práce zaměřující se na RT jako experimentální metodu k léčbě komorové tachykardie [22,45]. U pacientů, kteří podstoupili stereotaktickou RT (stereotactic body radiotherapy – SBRT) v jednorázové dávce 25 Gy na oblast arytmogenního substrátu způsobujícího komorovou tachykardii, bylo pozorováno signifikantní a trvalé snížení výskytu epizod této arytmie [45]. Přesný patofyziologický mechanismus zatím zůstává nejasný, bude ale pravděpodobně multifaktoriální a bude zahrnovat apoptózu a vaskulární poškození vedoucí k buněčné smrti z důvodu ischemie. Zhang et al. [22] ve své studii na myších modelech studovali mechanismus, kde jednorázová dávka 25 Gy způsobila obnovení elektrického vedení v patologické srdeční tkáni, aniž by se stačila vytvořit fibrózní léze, resp. jizva. Tento proces byl označen jako přeprogramování elektrického vedení. V jeho pozadí bude stát patrně aktivace signalizační dráhy Notch, která hraje zásadní úlohu při vývoji převodního systému.

### Střední dávka ( $D_{\text{mean}}$ ) na srdce, lokalizace nejradiosenzitivnějšího srdečního regionu, srdeční baze a korelace s převodním systémem

Predikcemi kardiologické mortality a morbidity založené na  $D_{\text{mean}}$  se již zabývala celá řada prací [46–50]. Van Nimwegen et al. popisují lineární nárůst rizika ischemické choroby srdeční (ICHS) v závislosti na rostoucí  $D_{\text{mean}}$  na srdce.  $D_{\text{mean}}$  na srdce o hodnotě 20 Gy při RT mediastina pro Hodgkinův lymfom zde vedla k 2,5násobnému zvýšení rizika ICHS [49]. K podobným závěrům dospěla práce sledující dětské pacienty s různými nádory oproti kontrolní skupině, v níž byla zařazena jejich dvojčata.  $D_{\text{mean}} \geq 15$  Gy zvýšila relativní riziko srdečního selhání, infarktu myokardu, onemocnění perikardu či patologií chlopní 2–6x ve srovnání s přeživšími dvojčaty bez ozáření [46]. Zatím nemnoho studií zkoumalo predikci vzniku kardiotoxicity v souvislosti s dávkou na určité srdeční

substruktury [51]. Van Nimwegen et al. prokázali vztah mezi vzrůstající  $D_{\text{mean}}$  na levou komoru a zvýšeným rizikem srdečního selhání [52]. Hahn et al. zase prokázali vztah mezi V20 ramus circumflexus levé koronární tepny a vznikem ischemických srdečních příhod [53] a Cutter et al. uvádějí spojitost vyšších dávek na mitrální chlopeč s rizikem mitrálních vad [54].

S jakou srdeční substrukturou bude  $D_{\text{mean}}$  na srdce korelovat, závisí na zvolené ozařovací technice. Více konformní techniky (např. protonová RT) vedou k heterogenní dávkové distribuci napříč srdcem, což vede k nízké korelaci mezi  $D_{\text{mean}}$  na srdce a dávkou na srdeční oddíl. Např. při RT Hodgkinova lymfomu technikou involved-site radiotherapy (ISRT) + 3D konformační RT (three-dimensional conformal radiation therapy – 3D-CRT) vykazovalo  $D_{\text{mean}}$  na srdce velmi silnou korelaci s levou i pravou komorou, levou síní a mitrální i trikuspidální chlopní. Oproti tomu při použití techniky ISRT + protonové RT  $D_{\text{mean}}$  na srdce nevykazovala tato velmi silnou korelaci s žádnou srdeční substrukturou. Vykazovala nižší (stále ale hodnoceno jako silnou) korelaci pouze s levou komorou [51].

Srdce je vysoce heterogenní orgán, co se týče struktury jeho jednotlivých podjednotek i jejich funkce. Doposud se tato skutečnost bere v potaz s tím, že vedle dávky na srdce jako celek (resp.  $D_{\text{mean}}$ ) se sledují i dávky do těchto jednotlivých struktur jako jednotlivých rizikových orgánů (chlopně, síně, komory, koronární arterie). Nicméně převodní systém srdeční není zatím jako rizikový orgán (organ at risk) rutinně sledován [7]. Přitom jeho specifická histologická povaha (specializované kardiomyocyty) a funkce napovídají, že jeho citlivost a odpověď na záření bude pravděpodobně odlišná.

### Srdeční baze – nejradiosenzitivnější oblast?

Existují studie pokoušející se najít nejradiosenzitivnější srdeční region. Velmi zajímavý přístup k vyřešení této otázky můžeme sledovat u studií a analýz McWilliamsa et al. [12–15], které jako nejradiosenzitivnější identifikovaly srdeční bazi. Tým pak tento region ve své nejno-

vější analýze přesněji lokalizoval a zúžil pomocí tzv. voxel-based analýzy a statistickými metodami [15] na oblast kolem SA uzlu a odstupu levé koronární arterie. Zmíněná oblast v srdeční bazi měla silnější asociaci s celkovým přežitím než rutinně sledované parametry V5 a V30 pro celé srdce (ty jsou však také spojeny s horším přežitím) [55]. Jejich práce je založena na analýze výsledků studie RTOG 0617, což byla otevřená randomizovaná studie fáze III sledující pacienty s neresekabilním NSCLC stadia 3. Tito pacienti byli v RTOG 0617 rozděleni do dvou ramen: rameno se standardní dávkou 60 Gy a high-dose rameno s dávkou 74 Gy. Výsledkem bylo paradoxně horší celkové přežití u high-dose ramena. Analýza McWilliamsa et al. dochází k závěru, že horší celkové přežití je dáno právě dávkou do regionu v srdeční bazi: po zahrnutí tohoto regionu do multivariabilní analýzy totiž vymizel „škodlivý“ efekt high-dose ramena.

Zmíněné závěry o klíčovém postavení srdeční baze potvrzují i další studie. Liu et al. [18] vyvinuli výpočetní algoritmus založený na 3D dávkové distribuci, který lokalizoval onen nejsenzitivnější region do pravé horní části srdce. Ve starší analýze Williamsa et al. [14] sloučili tři substruktury (pravou síň, pravou koronární arterii a vzestupnou aortu) a dohromady je identifikovali jako region s největším dopadem na přežití. Stam et al. [56] zase u pacientů s NSCLC po SBRT označili jako nejrizikovější oblast levou horní část srdce – levou síň ( $D_{\text{max}}$ ) a horní dutou žílu (V90 %), které byly signifikantně asociovány s mortalitou z neoncologického důvodu. Obě dvě studie se ale topicky shodují na významu srdeční baze (horní zadní části srdce), a tedy i místa začátku převodního systému.

Hypotézu ohledně citlivosti tohoto regionu dokazuje také preklinická studie Ghita et al. [16], v rámci které byla skupinám myši ozařena buď srdeční baze, střední část srdce, nebo apex. Skupina myši s ozařenou srdeční bází vykazovala signifikantně vyšší funkční změny než zbylé dvě skupiny.

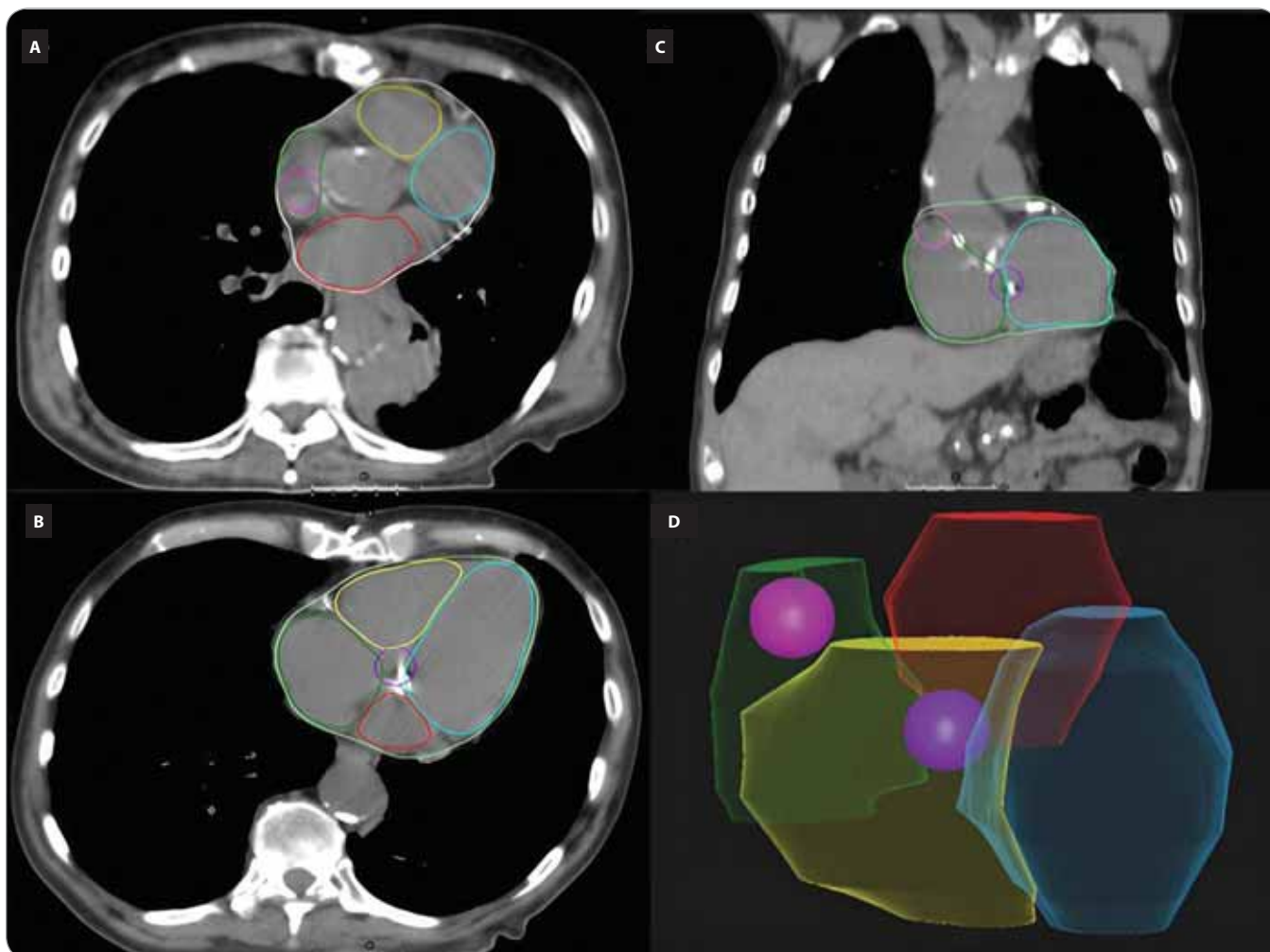
Na druhou stranu pro úplnost je třeba zmínit ojedinelou studii, která dochází k protichůdnému závěru. Wong et al. [57] odhalili v rámci multivariabilní

analýzy pacientů s NSCLC po SBRT korelaci  $D_{\text{max}}$  na komory a mortality z neoncologického důvodu. Připomeňme, že jednotlivé studie se liší nejen ve sledované skupině pacientů (stadium, věk, metoda RT), ale i ve své metodologii: parametry dávkového rozložení mohou být zjištěny buď po deformabilní registraci (tj. po registraci snímků pacienta na „average anatomy“ v plánovacím systému [56]), nebo manuální konturací každého pacienta [57] či rozličnými metodami pomocí specifických výpočetních algoritmů [15,18]. Z toho důvodu samozřejmě absolutní shoda mezi nimi není možná.

### SA a AV uzel jako nový rizikový orgán

Výše zmíněné skutečnosti dokládají radiosenzitivitu srdeční baze. Tato anatomická oblast zahrnuje zadní horní část srdce se síněmi a nachází se v ní nebo k ní mají těsný vztah SA uzel a AV uzel – hlavní části převodního systému. Na první pohled jasná implikace, že expozice těmito dvěma převodními strukturám je asociována se signifikantním rizikem, je nicméně stále na úrovni hypotézy [9]. Jako první práce k jejímu potvrzení ale jmenujme např. studii autorů Kim et al. [19], v níž vyšší dávka na SA uzel u pacientů s karcinomem plic byla asociována s vyšší incidencí fibrilace síní a horším celkovým přežitím. Jiná alterace sinusového rytmu vycházejícího z SA uzlu byla zase zaznamenána v práci Qiana et al. [20]. Zde bylo popsáno rozvinutí symptomatického sick sinus syndromu vyžadující pacemaker u pacientky s NSCLC 6 měsíců po stereotaktické ablační RT (SABR).

S jednoduchou a názornou metodou, jak konturovat SA a AV uzel, a zařadit je tak do plánování, přišli Loap et al. ve svém Cardiac conduction node delineation atlas publikovaném v roce 2021 [8]. SA uzel se nakonturuje jako koule o průměru 2 cm, jejíž střed leží na rozhraní vena cava superior a ouška pravé síně v úrovni prvního CT řezu, kde je aorta plně oddělená od levé komory. AV uzel je zase ve výšce 1 cm nad prvním řezem, kde se objeví levá síň. Jeho kontura má opět tvar koule s průměrem 2 cm a se středem na rozhraní srdečních oddílů (obr. 2).



Obr. 2. Příklad konturace sinoatriálního (SA) a atrioventrikulárního (AV) uzlu. A, B) axiální snímky; C) frontální snímek; D) prostorové zobrazení. Růžová barva – SA uzel, fialová – AV uzel, modrá – levá komora, žlutá – pravá komora, zelená – pravá síň, červená – levá síň. RayStation® Clinical system (12A SP1). Pořízeno v Proton Therapy Center Czech s.r.o. 2. 12. 2023.

### Náhradní struktura za SA a AV uzel – pravá síň

Nejčastěji používaný dozimetrický parametr u srdce  $D_{\text{mean}}$  má limitace, co se týče předpovědi dávky na SA a AV uzel, a tedy pravděpodobně i co se týče arytmogenní toxicity [9]. Existují práce, které se proto snaží za SA a AV uzel najít ideální náhradní strukturu, která bude dávkově korelovat. SA uzel leží ve stěně pravé síně, a tak nepřekvapí, že právě tento srdeční oddíl by mohl být vhodným kandidátem. Na tomto závěru se shodují již citované práce ověřující tuto skutečnost u pacientů s karcinomem mammy [9] a karcinomem plic [19]. U prvně jmenované práce dávka na pravou síň dobře korelovala s dávkou na SA uzel při RT levé i pravé mammy. Za AV uzel pak byla

pravá síň dobrá náhrada jen v případě RT levostranného onemocnění. Druhá studie dochází ke stejnému závěru – byla nalezena silná korelace mezi  $D_{\text{max}}$  na SA uzel a  $D_{\text{max}}$  na pravou síň, kdy obě dvě hodnoty byly asociovány s vyšší incidencí fibrilace síní i horším celkovým přežitím.

### Dávky na převodní struktury

V současné době nejsou stanoveny a všeobecně přijaty jasné dávkové limity na převodní struktury (respektive pro SA a AV uzel) [7]. Zároveň není ani jisté, zda má v tomto případě vyšší vypovídající hodnotu  $D_{\text{mean}}$  či  $D_{\text{max}}$ . Hypoteticky se ale můžeme domnívat, že vhodnější bude právě  $D_{\text{max}}$ , neboť převodní systém již ze své povahy vykazuje určitý charakter sé-

riového zapojení. To naznačuje i již zmíněná práce autorů Williams et al. [14], kdy jako signifikantní hodnota pro vznik toxicity byla zjištěna právě  $D_{\text{max}}$ .

### Dozimetrické studie

Pro přehled uvedme dozimetrické studie sledující dávku na převodní systém u RT pro karcinom prsu. V tab. 3 je porovnání naměřených dávek na SA a AV uzel u tří studií za použití různých ozařovacích technik. Errahmani et al. [9] stejně jako Loap et al. [10] pozorují signifikantně vyšší dávku na SA uzel u pravostranné RT. Salim et al. [11] u pacientek s bilaterálním synchronním karcinomem mammy zase prokazují nejvyšší dávky na převodní uzly u RT s modulovanou intenzitou svazku (intensity mo-

**Tab. 3. Porovnání naměřených dávek na SA a AV uzel u radioterapie pro karcinom prsu.** Dávky jsou uvedeny v Gy. Errahmani et al. [9] stejně jako Loap et al. [10] pozorují signifikantně vyšší dávku na SA uzel u pravostranné radioterapie. Salim et al. [11] u pacientek s bilaterálním synchronním ca mammy zase prokazuje nejvyšší dávky na převodní uzly u techniky IMRT. Druhé nejvyšší poté vykazuje technika VMAT a nejnižší dávky jsou u 3D-CRT, ačkoliv mezi těmito dvěma posledními jsou rozdíly nesignifikantní. Dle Loap et al. můžeme dále doplnit IMPT, u které se tyto dávky u radioterapie pro karcinom prsu blíží nule.

	Technika	Lateralita karcinomu	SA uzel $D_{max}$ (D2)	SA uzel $D_{mean}$	AV uzel $D_{max}$ (D2)	AV uzel $D_{mean}$
Errahmani et al. [9]	3D-CRT	levostranný	0,59	0,47	0,92	0,74
		pravostranný	2,41	1,57	0,64	0,51
Loap et al. [10]	VMAT	levostranný	3,5	2,8	2,8	2,3
		pravostranný	13,1	9,6	4,6	3,6
Salim et al. [11]	IMPT	levostranný	0,2	0	0	0
	3D-CRT	bilaterální synchronní	3,5	2,61	1,63	1,52
	IMRT	bilaterální synchronní	7,08	5,3	3,39	3,15
	VMAT	bilaterální synchronní	4,51	3,75	2,68	2,58

AV – atrioventrikulární,  $D_{max}$  – maximální dávka,  $D_{mean}$  – střední dávka, IMPT – protonová radioterapie s modulovanou intenzitou, IMRT – radioterapie s modulovanou intenzitou svazku, SA – sinoatriální, VMAT – objemově modulovaná radioterapie kyvem, 3D-CRT – trojrozměrná konformační radioterapie

**Tab. 4. Porovnání techniky VMAT s technikou IMPT při radioterapii Hodgkinova lymfomu.** Dávky jsou uvedeny v Gy. Dozimetrickou výhodu protonové terapie stran převodního systému popsala studie od Loap et al. [7], a to u 30 pacientů s Hodgkinovým lymfomem podstupujících konsolidativní radioterapii celkovou dávkou 30 Gy. Byla porovnána protonová technika IMPT s technikou VMAT, přičemž u IMPT byla dokázána signifikantně nižší dávka (téměř nulová) na SA a AV uzel. Studie vychází však z retrospektivního replanningu, kdy SA a AV uzel nebyly zahrnuty mezi kritické orgány. Není tedy jisté, zda v případě jejich zahrnutí do kritických orgánů, by se technikami IMRT/VMAT nedalo dosáhnout rovněž nízkých dávek.

	Technika	SA uzel $D_{max}$ (D2)	SA uzel $D_{mean}$	AV uzel $D_{max}$ (D2)	AV uzel $D_{mean}$
Loap et al. [7]	VMAT	11,0 (0,2–30,5)	6,6 (0,0–29,4)	1,1 (0,0–19,4)	0,9 (0,0–19,4)
	IMPT	2,4 (0,1–31,7)	0,3 (0,0–27,1)	0,05 (0,0–2,8)	0,02 (0,0–1,1)

AV – atrioventrikulární,  $D_{max}$  – maximální dávka,  $D_{mean}$  – střední dávka, IMPT – protonová radioterapie s modulovanou intenzitou, SA – sinoatriální, VMAT – objemově modulovaná radioterapie kyvem

dulated radiotherapy – IMRT). Druhé nejvyšší poté vykazuje technika objemově modulované RT kyvem (volumetric modulated arc therapy – VMAT) a nejnižší dávky jsou u 3D-CRT, ačkoliv mezi těmito dvěma posledními technikami jsou rozdíly nesignifikantní. Nutno zmínit, že techniky IMRT/VMAT nejsou ale pro RT prsu zcela standardní. Dle Loapa et al. můžeme dále do tohoto porovnání doplnit protonovou RT s modulovanou intenzitou (intensity-modulated proton therapy – IMPT), u které se tyto dávky u RT pro karcinom prsu blíží nule. Na uvedených číslech se dá pozorovat, že dávky na SA a AV uzel u RT karcinomu prsu u všech zmíně-

ných technik nabývají relativně nízkých hodnot.

Dozimetrickou výhodu protonové terapie stran převodního systému popsala další studie od Loapa et al. [7], a to u 30 pacientů s Hodgkinovým lymfomem podstupujících konsolidativní RT celkovou dávkou 30 Gy. Byla porovnána protonová technika IMPT s technikou VMAT, přičemž u IMPT byla dokázána signifikantně nižší dávka (téměř nulová) na SA a AV uzel (tab. 4). Studie však vychází z retrospektivního replanningu, kdy SA a AV uzel nebyly zahrnuty mezi kritické orgány. Není tedy jisté, zda v případě jejich zahrnutí do kritických orgánů by se technikami IMRT/VMAT ne-

dalo dosáhnout rovněž nízkých dávek. Za tímto účelem by bylo potřebné prospektivní ověření. Dopad a pravý význam této dozimetrické výhody bude nutné dále ověřit v rámci komplexní léčby s kohortou pacientů, kteří RT vynechali.

#### Dávkové limity

Vedle RT pro karcinom prsu byly dávky na SA uzel zatím hodnoceny hlavně u RT pro plicní nádory. S hodnotou limitu (cut-off) pro maximální dávku na SA uzel přišla studie autorů Kim et al. [19]. Nejedná se primárně o studii dozimetrickou, ale o studii retrospektivně zkoumající kohortu 321 pacientů



**Tab. 5. Dávky u SABR/SBRT pro nemalobuněčný karcinom plic.** Dávky jsou uvedeny v Gy. Qian et al. pozoroval na 47 pacientech po SABR pro nemalobuněčný karcinom plic v režimu 40–50 Gy v 4–5 frakcích průměrnou  $D_{max}$  na SA uzel 26,3 Gy a  $D_{mean}$  20,6 Gy. Jedna pacientka s  $D_{max} = 44,8$  Gy (třetí nejvyšší ve sledované skupině) vyvinula symptomatický sick sinus syndrom vyžadující implantaci pacemakeru. Paradoxně o jeden řád nižší dávky uvádí Wong et al. [57]. Opět se jedná o SABR (v režimu 54 Gy / 3 frakce, 48 Gy / 4 frakce, 60 Gy / 8 frakcí) na vzorku 189 pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic. Tato diskrepance může být nejspíše vysvětlena jinou metodou konturace SA uzlu, kdy objem kontury SA uzlu se mezi pracemi významně liší.

	SA uzel $D_{max}$ (D2)	SA uzel $D_{mean}$	AV uzel $D_{max}$ (D2)	AV uzel $D_{mean}$	SA objem (cm <sup>3</sup> )
Qian et al. [20]	26,3	20,6	nesledováno	nesledováno	0,23–0,62
Wong et al. [57]	4,82	2,86	2,91	1,6	1,5

AV – atrioventrikulární,  $D_{max}$  – maximální dávka,  $D_{mean}$  – střední dávka, SA – sinoatriální, SABR – stereotaktická ablační radioterapie, SBRT – stereotaktická radioterapie

s NSCLC a 239 pacientů s malobuněčným karcinomem plic (small cell lung cancer – SCLC) po chemoradioterapii. Byla aplikována konvenční frakcionace, tj. celková dávka 60–63 Gy / 1,8–2,1 Gy na frakci. Pro obě kohorty byla vypočítána  $D_{max}$  na SA uzel, při jejímž překročení signifikantně rostla incidence fibrilace síní a mortalita. Limit  $D_{max}$  byl u kohorty s NSCLC stanoven na 20,0 Gy a u kohorty s SCLC na 53,5 Gy. Tento více než dvojnásobný rozdíl autoři vysvětlují rozdílným chemoterapeutickým režimem u obou kohort a vyslovují podezření na arytmogenní efekt paklitaxelu u NSCLC. Povšimněme si, že i tak jsou obě hodnoty limitu vysoce nad hodnotami z dozimetrických studií u jiných diagnóz uvedených v tab. 3 a 4. Jiná studie s NSCLC a konvenční frakcionací referuje o sedmi pacientech, kteří rozvinuli akutní arytmogenní toxicitu při hodnotách SA  $D_{max}$  32–69 Gy a SA  $D_{mean}$  17–68 Gy. Byla pozorována fibrilace síní (4x), dále AV blok Mobitz Typ II, multifokální síňová tachykardie a flutter síní (každý po jednom) [58].

Dozimetrie SA uzlu byla u RT plic ovšem sledována i v rámci jiného léčebného konceptu než standartní frakcionace, a sice u pacientů po SABR v režimu 40–50 Gy v 4–5 frakcích [20]. V této studii na 47 pacientech Qian et al. pozorovali průměrnou  $D_{max}$  na SA uzel 26,3 Gy a  $D_{mean}$  20,6 Gy. Jedna pacientka s  $D_{max}$  44,8 Gy (třetí nejvyšší ve sledované skupině) vyvinula symptomatický sick sinus syndrom vyžadující implantaci pacemakeru. Paradoxně o jeden řád nižší dávky uvádějí Wong et al. (tab. 5) [57].

Opět se jedná o SABR (v režimu 54 Gy / 3 frakce, 48 Gy / 4 frakce, 60 Gy / 8 frakcí) na vzorku 189 pacientů s NSCLC. Tato diskrepance může být nejspíše vysvětlena jinou metodou konturace SA uzlu, kdy objem kontury SA uzlu mezi pracemi se významně liší (1,5 cm<sup>3</sup> vs. cca 0,2–0,6 cm<sup>3</sup>). K tomu ještě dodejme, že dle nejnovějšího konturovacího atlasu od Loap et al. [8] se uzly konturují jako koule o průměru 2 cm, tj. o objemu cca 4,2 cm<sup>3</sup>. Z tohoto důvodu je porovnávání naměřených dávek mezi studii velmi obtížné a je nutno zohlednit zvolený konturovací přístup.

Prahovou hodnotu se snažili stanovit u pacientů s NSCLC i Williams et al. v již zmíněné analýze [14], nikoliv ale u SA/AV uzlu. Jako nejradiosenzitivnější oblast označili ve své starší práci kombinaci tří srdečních subregionů (pravá síň, pravá koronární arterie, vzestupná aorta). Právě pro tuto sloučenou oblast byl limit  $D_{max}$  stanoven na 19,5 Gy (v přepočtu na ekvivalentní dávku (equivalent dose – EQD) ve frakcích po 2 Gy pak EQD2 dosahuje 23 Gy). V nejnovější studii pak Williams et al. [15] nejradiosenzitivnější region v bazi srdce (viz 4.1) ještě více zúžil a medián dávky zde dosahoval 9,5 Gy. Připomeňme, že v obou těchto deklarovaných regionech anatomicky leží SA uzel.

### Závěr

Kardiotoxicity jako nežádoucí účinek RT významně ovlivňuje morbiditu a mortalitu. Největšího významu pak nabývá u pacientů po RT pro plicní nádory, mediastinální lymfomy či karcinom prsu.

Doposud se pozornost zaměřovala spíše na vliv RT na koronární tepny, na strukturální poškození myokardu, chlopní aj. V poslední době se ovšem dostává do popředí zájem o vliv na převodní systém srdeční, tj. arytmogenní toxicita. Srdce je heterogenní, co se týče radiosenzitivity. Určité srdeční subregiony tak v dávkové distribuci vykazují vyšší korelaci s horším celkovým přežitím než rutinně sledované dávky na srdce jako celek a od nich odvozené parametry (V5, V30). Jako nejradiosenzitivnější subregiony byly označeny oblasti srdeční baze, tj. i oblast začátku převodního systému. Vyšší dávky na převodní systém (zejména SA uzel) jsou pak opět asociovány s vyšší incidencí širokého spektra arytmií a s horším celkovým přežitím. Tyto arytmie jsou často již ze své podstaty život ohrožující nebo vedou ke zhoršení kvality života.

Doporučené dávkové limity ( $D_{mean}$  a  $D_{max}$ ) na převodní systém nebyly doposud stanoveny, a to hlavně kvůli nedostatku dat a neexistenci NTCP modelů. Existují první dozimetrické studie a práce stanovující limity dávek na SA uzel, po kterém byl na sledovaném vzorku pacientů zaznamenán signifikantní nárůst mortality a arytmií. Stejně tak byl publikován konturační atlas pro jednotné zakreslování SA a AV uzlu jako nových rizikových orgánů při plánování RT.

### Poděkování

Za poznámky a postřehy bych chtěl upřímně poděkovat panu profesoru MUDr. Tomáši Büchlerovi, Ph.D. Jeho odborná zpětná vazba byla cenným příspěvkem k tomuto článku.

## Literatura

1. Atkins KM, Chaunzwa TL, Lamba N et al. Association of left anterior descending coronary artery radiation dose with major adverse cardiac events and mortality in patients with non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2021; 7(2): 206–219. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.6332.
2. Yegya-Raman N, Wang K, Kim S et al. Dosimetric predictors of symptomatic cardiac events after conventional-dose chemoradiation therapy for inoperable NSCLC. *J Thorac Oncol* 2018; 13(10): 1508–1518. doi: 10.1016/j.jtho.2018.05.028.
3. Jang BS, Cha MJ, Kim HJ et al. Heart substructural dosimetric parameters and risk of cardiac events after definitive chemoradiotherapy for stage III non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2020; 152: 126–132. doi: 10.1016/j.radonc.2020.09.050.
4. Atkins KM, Rawal B, Chaunzwa TL et al. Cardiac radiation dose, cardiac disease, and mortality in patients with lung cancer. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(23): 2976–2987. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.500.
5. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G et al. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(23): 2319–2328. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.090.
6. Adams MJ, Lipschultz SE, Schwartz C et al. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13(3): 346–356. doi: 10.1016/S1053-4296(03)00026-2.
7. Loap P, Mirandola A, De Marzi L et al. Cardiac conduction system exposure with modern radiotherapy techniques for mediastinal Hodgkin lymphoma irradiation. *Acta Oncol* 2022; 61(4): 496–499. doi: 10.1080/0284186X.2021.2025265.
8. Loap P, Servois V, Dhonneur G et al. A radiation therapy contouring atlas for cardiac conduction node delineation. *Pract Radiat Oncol* 2021; 11(4): e434–e437. doi: 10.1016/j.prro.2021.02.002.
9. Errahmani MY, Locquet M, Broggio D et al. Supraventricular cardiac conduction system exposure in breast cancer patients treated with radiotherapy and association with heart and cardiac chambers doses. *Clin Transl Radiat Oncol* 2022; 38: 62–70. doi: 10.1016/j.ctro.2022.10.015.
10. Loap P, Fourquet A, Kirova YM. Evaluation of cardiac conduction system exposure with breast volumetric modulated arc therapy and intensity modulated proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys Volume* 2021; 111(3): e224. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.07.773.
11. Salim N, Popodko A, Tumanova K et al. Cardiac dose in the treatment of synchronous bilateral breast cancer patients between three different radiotherapy techniques (VMAT, IMRT, and 3D CRT). *Discov Oncol* 2023; 14(1): 29. doi: 10.1007/s12672-023-00636-z.
12. McWilliam A, Kennedy J, Hodgson C et al. Radiation dose to heart base linked with poorer survival in lung cancer patients. *Eur J Cancer* 2017; 85: 106–113. doi: 10.1016/j.ejca.2017.07.053.
13. McWilliam A, Dootson C, Graham L et al. Dose surface maps of the heart can identify regions associated with worse survival for lung cancer patients treated with radiotherapy. *Phys Imaging Radiat Oncol* 2020; 15: 46–51. doi: 10.1016/j.phro.2020.07.002.
14. McWilliam A, Khalifa J, Vasquez Osorio E et al. Novel methodology to investigate the effect of radiation dose to heart substructures on overall survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; 108(4): 1073–1081. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.06.031.
15. McWilliam A, Abravan A, Banfill K et al. Demystifying the results of RTOG 0617: identification of dose sensitive cardiac subregions associated with overall survival. *J Thorac Oncol* 2023; 18(5): 599–607. doi: 10.1016/j.jtho.2023.01.085.
16. Ghita M, Gill EK, Walls GM et al. Cardiac sub-volume targeting demonstrates regional radiosensitivity in the mouse heart. *Radiother Oncol* 2020; 152: 216–221. doi: 10.1016/j.radonc.2020.07.016.
17. Stam B, Peulen H, Guckenberger M et al. Dose to heart substructures is associated with non-cancer death after SBRT in stage I-II NSCLC patients. *Radiother Oncol* 2017; 123(3): 370–375. doi: 10.1016/j.radonc.2017.04.017.
18. Liu X, Fatyga M, Schild SE et al. Detecting spatial susceptibility to cardiac toxicity of radiation therapy for lung cancer. *IEEE Trans Healthc Syst Eng* 2020; 10(4): 243–250. doi: 10.1080/24725579.2020.1795012.
19. Kim KH, Oh J, Yang G et al. Association of sinoatrial node radiation dose with atrial fibrillation and mortality in patients with lung cancer. *JAMA Oncol* 2022; 8(11): 1624–1634. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.4202.
20. Qian Y, Zhu H, Pollom EL et al. Sinoatrial node toxicity after stereotactic ablative radiation therapy to lung tumors. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7(6): e525–e529. doi: 10.1016/j.prro.2017.04.005.
21. Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB et al. Radiation-induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanisms. *Front Oncol* 2015; 5: 39. doi: 10.3389/fonc.2015.00039.
22. Zhang DM, Navara R, Yin T et al. Cardiac radiotherapy induces electrical conduction reprogramming in the absence of transmural fibrosis. *Nat Commun* 2021; 12(1): 5558. doi: 10.1038/s41467-021-25730-0.
23. Ellahham S, Khalouf A, Elkhazendar M et al. An overview of radiation-induced heart disease. *Radiat Oncol J* 2022; 40(2): 89–102. doi: 10.3857/roj.2021.00766.
24. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14(8): 721–740. doi: 10.1093/ehjci/jet123.
25. Boero IJ, Paravati AJ, Triplett DP et al. Modern radiation therapy and cardiac outcomes in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94(4): 700–708. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.12.018.
26. Boekel NB, Schaapveld M, Gietema JA et al. Cardiovascular disease risk in a large, population-based cohort of breast cancer survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94(5): 1061–1072. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.11.040.
27. Yusuf SW, Venkatesulu BP, Mahadevan LS et al. Radiation-induced cardiovascular disease: a clinical perspective. *Front Cardiovasc Med* 2017; 4: 66. doi: 10.3389/fcvm.2017.00066.
28. Vivekanandan S, Landau DB, Counsell N et al. The impact of cardiac radiation dosimetry on survival after radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 99(1): 51–60. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.04.026.
29. McWilliam A, Vasquez Osorio E, Faivre-Finn C et al. Influence of tumour laterality on patient survival in non-small cell lung cancer after radiotherapy. *Radiother Oncol* 2019; 137: 71–76. doi: 10.1016/j.radonc.2019.04.022.
30. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ et al. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2003; 21(18): 3431–3439. doi: 10.1200/JCO.2003.07.131.
31. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(3): 206–214. doi: 10.1093/jnci/djk029.
32. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022; 43(41): 4229–4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
33. Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation-induced heart disease: a clinical update. *Cardiol Res Pract* 2011; 2011: 317659. doi: 10.4061/2011/317659.
34. Lakshminarayan K, Anderson DC, Herzog CA et al. Clinical epidemiology of atrial fibrillation and related cerebrovascular events in the United States. *Neurologist* 2008; 14(3): 143–150. doi: 10.1097/NRL.0b013e31815c ffae.
35. Koutroumpakis E, Palaskas NL, Lin SH et al. Modern radiotherapy and risk of cardiotoxicity. *Chemotherapy* 2020; 65(3–4): 65–76. doi: 10.1159/000510573.
36. Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22(15): 3139–3148. doi: 10.1200/JCO.2004.09.109.
37. Wang H, Wei J, Zheng Q et al. Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention. *Int J Biol Sci* 2019; 15(10): 2128–2138. doi: 10.7150/ijbs.35460.
38. Trapani G, Quartuccio S, Dalbeni A et al. Late radiation-induced cardiac conduction system abnormalities. *Int J Cardiol* 2014; 173(3): e40–e41. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.03.125.
39. Nakao T, Kanaya H, Namura M et al. Complete atrioventricular block following radiation therapy for malignant thymoma. *Jpn J Med* 1990; 29(1): 104–110. doi: 10.2169/internalmedicine1962.29.104.
40. Bates J, Shrestha S, Liu Q et al. Cardiac substructure dosimetry and late cardiac arrhythmia in the Childhood Cancer Survivor Study. *Radiat Oncol* 2021; 161 (Suppl 1): S140–S141.
41. Csepe TA, Zhao J, Hansen BJ et al. Human sinoatrial node structure: 3D microanatomy of sinoatrial conduction pathways. *Prog Biophys Mol Biol* 2016; 120(1–3): 164–178. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2015.12.011.
42. Yarnold J, Brontons MC. Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis. *Radiother Oncol* 2010; 97(1): 149–161. doi: 10.1016/j.radonc.2010.09.002.
43. Rodemann HP, Peterson HP, Schwenke K et al. Terminal differentiation of human fibroblasts is induced by radiation. *Scanning Microsc* 1991; 5(4): 1135–1142; discussion 1142–1143.
44. Cohen SI, Bharati S, Glass J et al. Radiotherapy as a cause of complete atrioventricular block in Hodgkin's disease. An electrophysiological-pathological correlation. *Arch Intern Med* 1981; 141(5): 676–679.
45. John RM, Shinohara ET, Price M et al. Radiotherapy for ablation of ventricular tachycardia: assessing collateral dosing. *Comput Biol Med* 2018; 102: 376–380. doi: 10.1016/j.combiomed.2018.08.010.
46. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ* 2009; 339: b4606. doi: 10.1136/bmj.b4606.
47. Bates JE, Shrestha S, Liu Q et al. Cardiac substructure radiation dose and risk of late cardiac disease in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2023; 41(22): 3826–3838. doi: 10.1200/JCO.22.02320.
48. van Nimwegen FA, Ntentas G, Darby SC et al. Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines. *Blood* 2017; 129(16): 2257–2265. doi: 10.1182/blood-2016-09-740332.
49. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ et al. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2016; 34(3): 235–243. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4444.
50. Maraldo MV, Giusti F, Vogelius IR et al. Cardiovascular disease after treatment for Hodgkin's lymphoma: an analysis of nine collaborative EORTC-LYSA trials. *Lancet Haematol* 2015; 2(11): e492–e502. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00153-2.
51. Hoppe BS, Bates JE, Mendenhall NP et al. The meaningless meaning of mean heart dose in mediastinal lymphoma in the modern radiation therapy era. *Pract Ra-*

diat Oncol 2020; 10(3): e147–e154. doi: 10.1016/j.prro.2019.09.015.

52. van Nimwegen FA, Ntentas G, Darby SC et al. Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines. *Blood* 2017; 129(16): 2257–2265. doi: 10.1182/blood-2016-09-740332.

53. Hahn E, Jiang H, Ng A et al. Late cardiac toxicity after mediastinal radiation therapy for Hodgkin lymphoma: contributions of coronary artery and whole heart dose-volume variables to risk prediction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 98(5): 1116–1123. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.03.026.

54. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC et al. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(4): djv008. doi: 10.1093/jnci/djv008.

55. Kong FM, Zhao J, Wang J et al. Radiation dose effect in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2014; 6(4): 336–347. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.01.23.

56. Stam B, Peulen H, Guckenberger M et al. Dose to heart substructures is associated with non-cancer death after SBRT in stage I-II NSCLC patients. *Radiother Oncol* 2017; 123(3): 370–375. doi: 10.1016/j.radonc.2017.04.017.

57. Wong OY, Yau V, Kang J et al. Survival impact of cardiac dose following lung stereotactic body radiotherapy. *Clin Lung Cancer* 2018; 19(2): e241–e246. doi: 10.1016/j.clc.2017.08.002.

58. Chen V, Song A, Werner-Wasik M et al. Effect of radiation dose to cardiac substructures on the acute development of new arrhythmias following conventionally fractionated radiation treatment to the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 105(1): E500. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.06.1415.

59. Lynch PJ, Jaffe CC. Heart anterior view coronal section. [online]. Available from: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Heart\\_anterior\\_view\\_coronal\\_section.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Heart_anterior_view_coronal_section.jpg).

## Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 19. 12. 2023 a 16. 1. 2024 ve FN Motol v Praze naleznete na [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz).

# Střevní mikrobiota a karcinom pankreatu

## Gut microbiome and pancreatic cancer

Eid M.<sup>1</sup>, Martínek A.<sup>2</sup>, Dolina J.<sup>3</sup>, Uvírová M.<sup>4</sup>, Dítě P.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>2</sup> Interní kardiologická klinika LF OU a FN Ostrava

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

<sup>4</sup> UCB Laboratoř CGB Ostrava

### Souhrn

**Východiska:** Incidence karcinomu pankreatu (pancreatic ductal adenocarcinoma – PDAC) má zejména v rozvinutých zemích zvyšující se tendenci. V roce 2021 bylo celosvětově diagnostikováno 496 000 nových případů PDAC. Incidence v ČR je jedna z nejvyšších na světě a za rok 2018 bylo zachyceno 2 332 nových pacientů. Vzhledem k absenci symptomů v časných stádiích je přibližně 50 % pacientů vstupně diagnostikováno se vzdálenými metastázemi. Mortalita je nepatrně nižší než incidence a navzdory výrazným pokrokům v onkologickém výzkumu zůstává PDAC stále fatální diagnózou. Zajímavým přístupem, a to nejen u PDAC, je studium mikrobiomu. Ten je definován jako soubor všech mikroorganismů (mikrobiota, tedy bakterie, houby, viry archea a protozoa) a jejich genomu v určitém prostředí. Za fyziologických podmínek je střevní mikrobiom v symbióze s osídleným organismem, a udržuje tak rovnováhu metabolismu, slizniční imunomodulaci a reguluje proces trávení. Při dysregulaci počtu či funkce střevních mikroorganismů nastává dysbióza. Ta pak vede ke vzniku metabolických a kardiovaskulárních chorob, k poruchám nervového systému, indukci zánětů střeva či kancerogenezi. Mikrobiota mohou indukovat kancerogenezi několika způsoby, a to zejména vyvoláním zánětlivé odpovědi, snížením schopnosti imunitního systému eliminovat poškozené buňky a v neposlední řadě mohou metabolity mikrobů vést k deregulaci genomu osídleného organismu. Tato deregulace vede k aktivaci proapoptotických a proliferativních proteinů. Dosavadní výzkum prokazuje, že na rozvoji PDAC se může podílet právě střevní či orální mikrobiom. Jednou z nejvíce studovaných bakterií je *Porphyromonas gingivalis*. I u dalších bakterií, jako jsou *Fusobacterium*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Prevotella* či *Rothia*, byla prokázána role při vzniku PDAC. **Cíl:** Cílem tohoto přehledového článku je poukázat na jeden z možných mechanismů vzniku PDAC. Ten by mohl být ovlivnitelný, což může znamenat snížení incidence a zlepšení prognózy tohoto agresivního onemocnění.

### Klíčová slova

mikrobiom – bakterie – karcinom pankreatu – dysbióza

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. Michal Eid**  
Interní hematologická  
a onkologická klinika  
LF MU a FN Brno  
Jihlavská 20  
625 00 Brno  
e-mail: eid.michal@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 9. 2023

Přijato/Accepted: 28. 11. 2023

doi: 10.48095/ccko202420

## Summary

**Background:** The incidence of pancreatic cancer (pancreatic ductal adenocarcinoma – PDAC) is increasing, especially in developed countries. In 2021, 496,000 new PDAC cases were diagnosed worldwide. In the Czech Republic, the incidence is one of the highest in the world, with 2,332 new PDAC patients diagnosed in 2018. Due to the absence of symptoms in the early stages, approximately 50% of patients are initially diagnosed with distant metastases. Mortality is slightly lower than the incidence count and, despite significant advances in cancer research, PDAC remains a fatal diagnosis. However, microbiome seems to be an interesting approach, and not only in PDAC patients. Microbiome is defined as the set of all microorganisms (microbiota, i.e. bacteria, fungi, viruses, archaea, and protozoa) and their genome in a certain environment. In a physiological setting, the gut microbiome is in symbiosis with the host organism, maintaining the balance of metabolism, mucosal immunomodulation and regulating the digestion process. When dysregulation of the number or function of intestinal microorganisms occurs, dysbiosis is developed. It may lead to metabolic and cardiovascular diseases, nervous system disorders, induction of intestinal inflammation, or carcinogenesis. Microbiota can induce carcinogenesis in multiple ways, such as by activating an inflammatory response, reducing the immune system's ability to eliminate damaged cells, and deregulation of the host genome by microbial metabolites. This deregulation may lead to an activation of pro-apoptotic and pro-proliferative proteins. To date, research shows that the gut or oral microbiome may be involved in the development of PDAC. One of the most studied bacteria is *Porphyromonas gingivalis*. Other bacteria, such as *Fusobacteria*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Prevotella*, and *Rothia*, have also been shown to play a role in PDAC. **Purpose:** The aim of this review article is to point out one of the possible mechanisms of cancerogenesis in PDAC patients and its therapeutic influence to reduce the incidence and improve the prognosis of this aggressive disease.

## Key words

microbiome – bacteria – pancreatic carcinoma – dysbiosis

## Úvod

Incidence pankreatického adenokarcinomu (pancreatic ductal adenocarcinoma – PDAC) významně narůstá, a to zejména ve vyspělých západních zemích. Dle databáze GLOBOCAN 2021 bylo celosvětově diagnostikováno 496 000 nových případů PDAC a 466 000 úmrtí na tuto chorobu. Křivka mortality tedy prakticky kopíruje křivku incidence. Ve Spojených státech jde o čtvrtou nejčastější příčinu úmrtí na nádorová onemocnění. Navíc se predikuje, že po roce 2030 bude PDAC již na druhém místě [1]. Incidence v ČR je bohužel jednou z nejvyšších na světě s absolutním počtem 2 332 nových diagnóz za rok 2018. I když je incidence PDAC stále výrazně nižší než u jiných častých malignit, jako jsou karcinomy střev, plic, prsu či prostaty, je PDAC považován za fatální diagnózu [2]. Chemorezistence a radiorezistence tohoto onemocnění vede k velmi špatné prognóze a za poslední dekády nedošlo k významnému navýšení 5letého přežívání, které zůstává nadále nejnižší napříč onkologickými diagnózami [3].

PDAC je tedy velmi agresivní onemocnění, u něhož je jedinou potenciálně kurativní léčbou chirurgická resekce. Ta je však možná pouze u 15–20 % nově diagnostikovaných pacientů. Důvodem je absence symptomů onemocnění v časném, tedy v resekalibilním stadiu. Většina pacientů je diagnostikována s pokročilou chorobou. Přibližně 30 % pacientů

je diagnostikováno v hraničně resekalibilním či lokálně pokročilém stadiu, kdy je preferována předoperační chemoterapie či chemoradioterapie s cílem zmenšení nádorové masy (tzv. down-stagingu), včasné eradikace mikrometastáz a v neposlední řadě dosažení radikální (R0) resekce. Polovina pacientů je vstupně diagnostikována bohužel s metastatickým onemocněním [4]. Na agresivitu PDAC ukazuje i fakt, že toto onemocnění velmi časně metastazuje. Haeno et al. prezentovali data z autopsií, ze kterých je patrné, že tumory o velikosti 1 cm mají pravděpodobnost mikrometastatické diseminace až v 28 % případů a u tumorů velikosti 3 cm je to až 94 % [5].

Jako „klasické“ rizikové faktory jsou uváděny věk, nadměrná konzumace alkoholu, diabetes mellitus, obezita, faktory genetické a chronická pankreatitida [6]. Nicméně PDAC vzniká často jako sporadické onemocnění a screening ve formě endosonografie pankreatu je v současné době vyhrazen pouze pro vysoce rizikové jedince, kteří jsou např. nosiči zárodečné mutace predisponující ke vzniku PDAC (mutace v genech *BRCA1* a *BRCA2*, *CDKN2A*, *CHEK2*, *PALB2* či *ATM*) nebo mají diagnostikovanou chronickou pankreatitidu. Velmi zajímavou a do budoucna slibnou screeningovou metodou se jeví detekce změn sérového lipidomu (dysregulace sфинogomyelinů, ceramidů a (lyso)fosfatidyl-

cholinů s dlouhým řetězcem) pomocí hmotnostní spektrometrie. Tato tekutá biopsie dokáže s vysokou senzitivitou a specificitou (pro oboje > 90 %) detekovat časná stadia PDAC, a mohla by tak překonat v klinické praxi běžně užívaný tumor marker CA 19-9 [7].

Z výše zmíněného tedy vyplývá, že v časných stadiích je PDAC obtížně diagnostikovatelné, a tedy ve finále i obtížně léčitelné onemocnění. Současný výzkum má za cíl snížit incidenci, detekovat chorobu v časném a operabilním stadiu a hledat nové léčebné přístupy s nižší toxicitou a vyšší efektivitou. Jednou z perspektivních oblastí u pacientů s PDAC je studium mikrobiomu a jeho vlivu na vznik a prognózu tohoto stále fatálního onemocnění.

## Role mikrobiomu u PDAC

Mikrobiomem se rozumí soubor všech mikroorganismů (mikrobiota, tedy bakterie, houby, viry archea a protozoa) a jejich genomu v určitém prostředí. Střevní mikrobiom je optimálně v symbióze s osídleným organismem a podílí se na udržení rovnováhy metabolismu, na slizniční imunomodulaci, regulaci procesu trávení a střevní struktury. Významné změny v počtu či funkci střevních mikroorganismů vedou k dysbióze, čímž dochází k porušení této rovnováhy. To může zapříčinit vznik metabolických a kardiovaskulárních chorob, poruchy nervového systému, indukce zánětů střeva či

kancerogenezi [8–10]. Role bakterií v onkogenezi je studována již od roku 1984, kdy byla popsána souvislost mezi *Helicobacterem pylori* a karcinomem žaludku [11]. Nyní je zřejmé, že mikrobiota mohou vést ke kancerogenezi několika způsoby, a to indukci zánětlivé odpovědi, snížením schopnosti imunitního systému eliminovat poškozené buňky a v neposlední řadě mohou metabolity mikrobů vést k deregulaci genomu osídleného organismu [10]. Máme k dispozici celou řadu důkazů potvrzujících, že se určité bakteriální kmeny podílejí na vzniku a progresi různých typů nádorového onemocnění, jako jsou např. *Streptococcus anginosus* a *Peptostreptococcus anaerobius* u nádorů hlavy a krku [12], *Enterococcus faecalis* a *Fusobacteria* u nádorů střev [13,14] nebo *Porphyromonas gingivalis* u nádoru pankreatu [15].

Ren et al. v roce 2017 [16] a Fan et al. v roce 2018 [17] poprvé vyslovili domněnku o existenci vztahu mezi střevním mikrobiomem a PDAC. U osob s PDAC existuje rozdílná skladba střevní mikrobioty oproti zdravým jedincům [18]. Taktéž bylo prokázáno, že makrofágy mohou být aktivovány některými antigeny střevní mikrobioty. To má za následek zvýšenou indukci sekrece interleukinu-6 (IL-6), aktivátoru transkripce 3 (STAT-3) anebo nukleárního faktoru kappa B. Přetrvávající STAT-3 aktivace řídí progresi pankreatických nádorových buněk přes up-regulaci antiapoptotických a proliferativních proteinů, jako jsou Bcl-XL, Mcl-1, survivin, c-Myc a cyclin D1. Navíc aktivovaný STAT-3 v epitelálních buňkách může zvyšovat sekreci prozánětlivých mediátorů a stejně tak může indukovat expresi matrixové metalopeptidázy 7, která podporuje růst nádorových buněk a jejich případné metastazování [19,20]. Bakteriální reflux z duodena do pankreatu přes papilu a pankreatický duktus nebo zvýšení mikrobiální translokace přes porušenou střevní stěnu vedou ke kolonizaci pankreatické tkáně. Tímto způsobem se pak může vytvářet zánětlivé mikroprostředí, které mimo jiné indukuje i mutace v genech *KRAS* (Kirsten rat sarcoma virus) či *p53* v pankreatických buňkách. Tyto mutace považujeme za hlavní řídicí mutace v kancerogenezi PDAC [21,22].

Nejen střevní mikrobiom, ale i bakteriální osídlení dutiny ústní a periodontální onemocnění jsou považovány za vysoké riziko vzniku PDAC, a to až u 60 % osob. Jako dominantní je v těchto případech označena přítomnost již zmíněné bakterie *Porphyromonas gingivalis*. Protilátky proti této bakterii jsou až 2× vyšší než u jedinců bez pankreatického karcinomu [22]. Tento nálezný významně podpořila i studie zdravých dobrovolníků EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). Předpokládá se, že tyto onkobakterie mohou být přenášeny cévním řečištěm do vzdálených orgánů, kde mohou vést ke vzniku onkologické choroby. *Porphyromonas gingivalis* však může kromě PDAC zapříčinit i jiné malignity, jako jsou kolorektální karcinom, karcinom jícnu a karcinom hlavy a krku [23–25]. Naopak vysoký titr protilátek proti nepatogenním komenzálním orálním bakteriím, jako jsou *Fusobacterium* nebo *Lepotrichia*, je považován za protektivní faktor snižující riziko vzniku PDAC oproti pacientům s nízkým titrem [17]. Diskutován je i možný vztah mezi pozitivitou *Helicobacter pylori* a PDAC [26]. *Helicobacter pylori* je schopen produkovat cytotoxin asociované proteiny, které v zánětlivé tkáni vyvolávají oxidativní stres a poškození DNA hostitele. Tím se zvyšuje riziko buněčné kancerogeneze. U PDAC je tento vztah stále spíše kontroverzním [27].

Slinivka břišní tedy není sterilním orgánem. Geller et al. popsal přítomnost bakterií u zdravých jedinců – dárců orgánů – i u osob s PDAC [28]. V této studii byly bakterie detekovány u 75 % pacientů s PDAC a pouze u 15 % nenádorových vzorků pankreatu. Ve více než 50 % pozitivních nálezů se jednalo o *Enterobacteriaceae* a *Pseudomonadaceae*. Tyto bakterie lze běžně prokázat na sliznici duodena zdravých osob [21]. Různé typy PDAC mají svůj specifický mikrobiální profil. Nejman et al. pozorovali, že bakterie tumorózní tkáně jsou predominantně lokalizovány intracelulárně, a to jak v buňkách nádorových, tak i v buňkách imunitního systému, jako jsou makrofágy [18]. Kromě pankreatického parenchymu lze detekovat přítomnost bakterií i v cystických formacích pan-

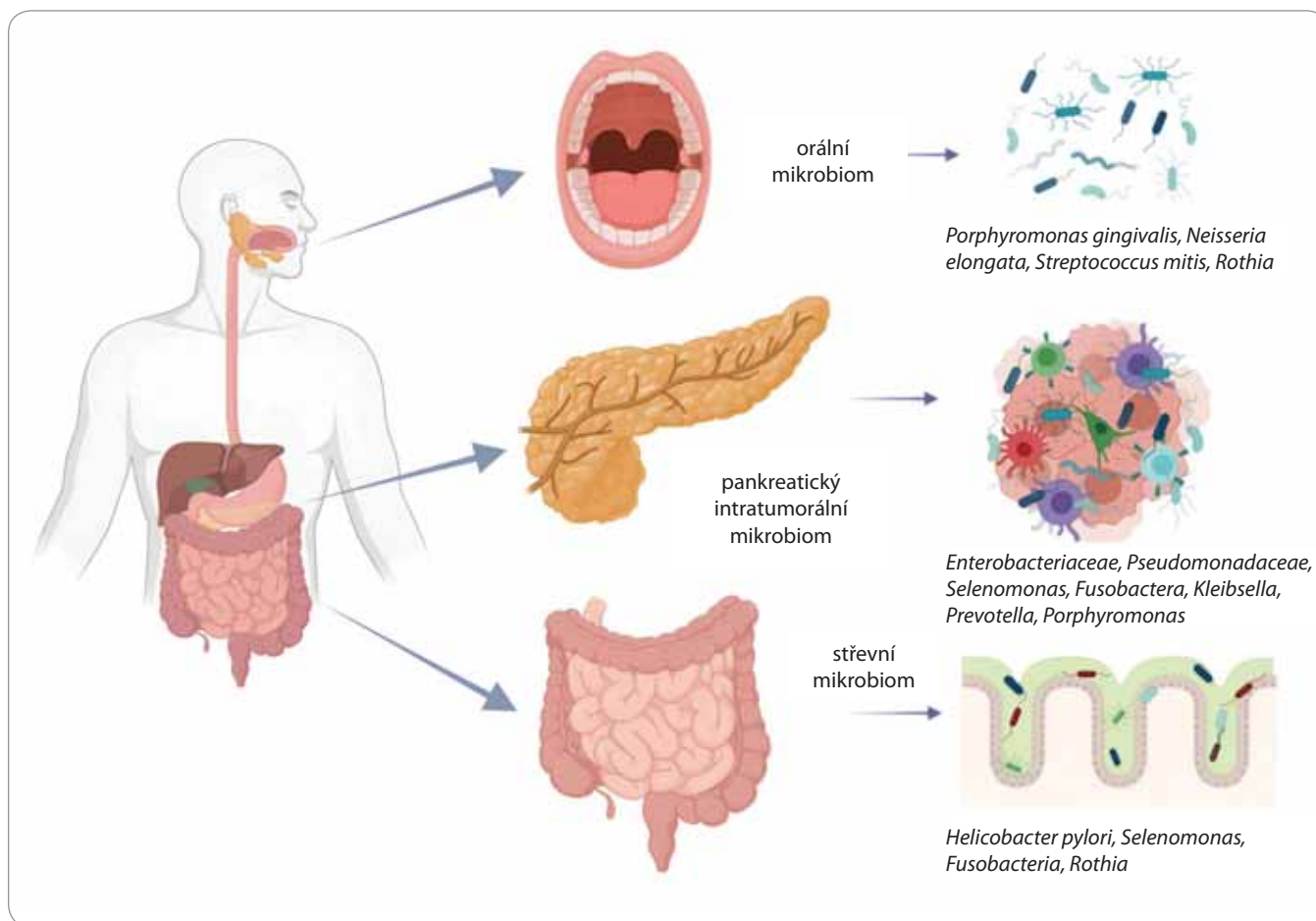
creatu [29]. Zvláště vysoký záchyt byl v intraduktálních a mucinózních neoplaziích (IPMN), a to ve srovnání s non-IPMN cystickými nálezy.

Některé studie srovnávaly složení mikrobiomu u onkologických pacientů v dutině ústní, pankreatu, duodenu a ve stolici. Bylo zjištěno, že právě u pacientů s PDAC jsou zvýšeně zastoupené určité bakteriální druhy oproti jiným typům tumorů, a to následovně: *Selenomonas* v pankreatu, duodenu a stolici; *Porphyromonas* v pankreatu a dutině ústní; *Fusobacteria* v pankreatu a duodenu; *Enterobacter*, *Klebsiella* a *Prevotella* byly zvýšeně zastoupeny v pankreatu a stolici; a konečně *Rothia* v duodenu a dutině ústní (obr. 1) [30–33].

### Vliv rizikových faktorů na mikrobiom a vznik PDAC

Vztah střevní mikroflóry a rizikových faktorů PDAC je dlouhodobě znám. Životní styl, stravovací návyky, kouření nebo alkohol jsou faktory významnými. Tyto rizikové faktory ovlivňují skladbu mikrobiálního osídlení střeva [30]. Současně se zvyšuje proporcionální zastoupení patologických bakterií oproti střevním bakteriím „užitečným“. Především nadměrný příjem alkoholu je spojen se změnami skladby střevní flóry [34], kdy dochází nejen k přerůstání bakterií, ale i k dysbióze tenkého a tlustého střeva [25]. Kromě toho aldehydy, jako metabolity alkoholu, vytváří toxické komplexy. Tyto jsou nejenom příčinou poruchy zevní pankreatické sekrece, ale také příčinou fibrotizace pankreatické tkáně. Všechny tyto procesy jsou významnými faktory vzniku chronické pankreatitidy. Nezdavý styl stravování a obecně špatná skladba potravin ovlivňují skladbu pankreatické šťávy. To může umožnit průnik intestinálních bakterií přes Vaterovu papilu do pankreatického vývodu a event. až do pankreatické tkáně. Vzniká tak abnormální pankreatický mikroenvironment, který může být příčinou inaktivace tumor-supresorových genů, následně abnormální aktivace onkogenů a vzniku PDAC [35].

Obezita je považována za významný rizikový faktor kancerogeneze také u PDAC. V experimentu byla dlouhodobá obezita u myší, trvající déle než



**Obr. 1. Mikrobiom v různých orgánových systémech. K rozvoji PDAC může přispět porušení rovnováhy bakteriálního osídlení (dysbióza). Upraveno dle [10].**

10 let, spojena s nízkou mikrobiální diverzitou. U obézních osob je množství *Bacteroides* v mikrobiotě trávicího traktu významně redukováno, ale zastoupení grampozitivních *Firmicutes* je o 20 % vyšší než u normální zdravé populace. Tato dysregulace střevní mikrobioty může být součástí metabolických komplikací prostřednictvím řady mechanismů, jako jsou poruchy regulace imunity, poruchy střevní hormonální regulace nebo aktivace prozánětlivých mechanismů [36]. Významným faktorem u obézních osob je infiltrace tělesného tuku mikrobiální flórou. Hormonální regulace, inzulinová rezistence, IL-6 a zvláště sekrece proteinu atrahujícího monocyty jsou zodpovědnými za infiltraci tukové tkáně zánětlivými elementy. Tyto faktory tak mohou vést k zánětlivým procesům v lidském těle a podílet se na vzniku nádorových buněk, jak bylo prokázáno v klinice i experimentu [37,38].

Diabetes mellitus 2. typu je velmi často spojen se střevní dysbiózou, kdy dochází k převaze přítomnosti např. *Lactobacillus* nebo *Bacteroides* a významnému potlačení přítomnosti např. *Firmicutes* [39]. Střevní mikroflóra ovlivňuje diabetes mellitus prostřednictvím vlivu na metabolismus žlučových kyselin a metaanalytická studie Songa et al. prokázala velmi těsnou korelaci mezi diabetem a PDAC. Hyperglykemie je významným faktorem pankreatické kancerogeneze z důvodu ovlivnění sekrece inzulinu a aktivace inzulinového růstového faktoru 1 (insulin-like growth factor 1 – IGF-1), což může rovněž indukovat tvorbu a rozvoj nádorových elementů [40,41]. Navíc platí, že hyperglykemie výrazně navozuje imunopresi v nádorovém mikroprostředí pomocí up-regulace aerobní glykolýzy, čímž napomáhá rozvoji a progresi PDAC [42].

Zřejmě hlavním rizikem vzniku PDAC je přítomnost chronické pankreatitidy.

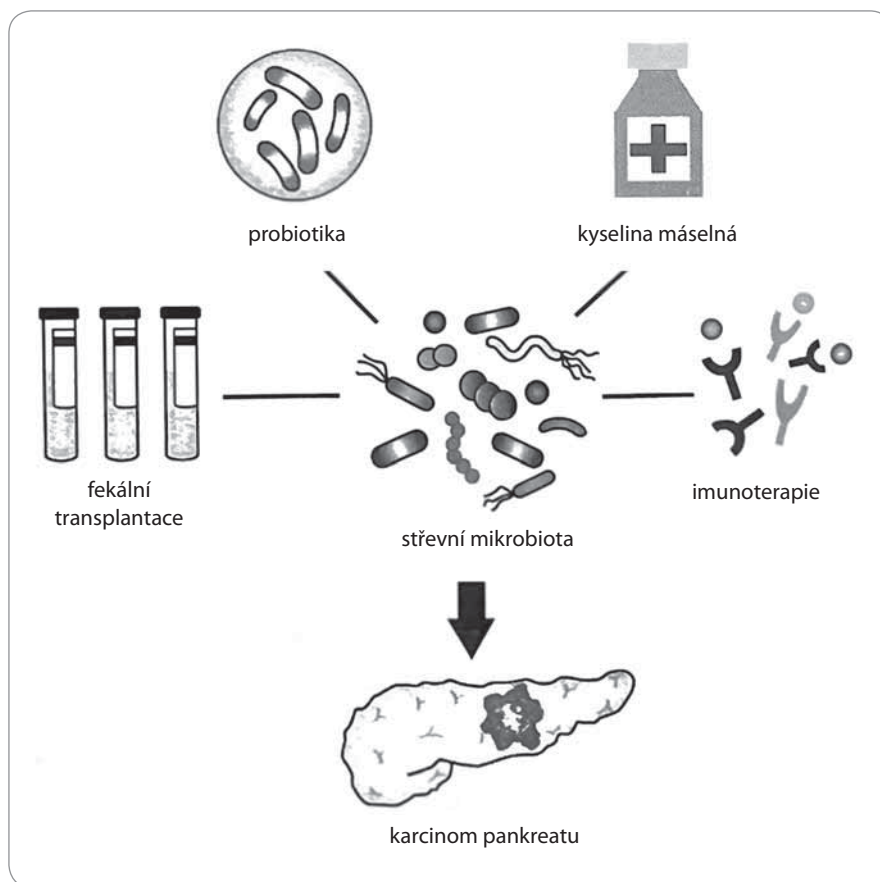
Asi 5 % nemocných s chronickou pankreatitidou se může vyvíjet až do PDAC a riziko vzniku PDAC je až 13× vyšší než u běžné populace [36]. Diverzita mikrobiálního osídlení gastrointestinálního traktu nemocných s chronickou pankreatitidou je významně redukována [40]. Avšak asi u 13 % osob s pankreatitidou dochází k masivnímu nárůstu počtu střevních bakterií, tzv. symptomu bakteriálního přerůstání v tenkém střevě (small intestinal bacterial overgrowth – SIBO). Tento stav je charakterizován jako malabsorbční syndrom spojený s inflamací sliznice tenkého střeva [44]. SIBO může být příčinou aktivační mutace v genu *KRAS*. Pankreatitida a současně přítomná mutace *KRAS* jsou tedy dva společné rizikové faktory pro vznik PDAC. Jejich role je zásadní v indukci pankreatické intraepiteliální neoplazie a invazivního karcinomu [45].

Střevní mikrobiota může být považována za možný biomarker PDAC [46]. Jako potenciální biomarkery diagnostiky časného PDAC ve slinách jsou uváděny *Streptococcus mitis* a *Nisseria elongata*, a to se senzitivitou diagnostiky pankreatického karcinomu 96,4 % a specificitou 82,1 % [47]. Dále je popsán nález mikrobiálních extracelulárních vezikul ve vzorcích krve u pacientů se změněnou mikrobiální skladbou stolice [48]. I přes jistou naději pro budoucnost nejsou v současné době biomarkery mikrobioty pro klinické využití standardně použitelné.

### Modifikace mikrobiomu v terapii PDAC

Novou součástí komplexní terapie pankreatického karcinomu by tedy mohla být logicky úprava střevní mikroflóry. Fekální transplantace, antibiotika, probiotika či prebiotika, imunoterapie nebo použití kyseliny máselné jsou nejčastěji uváděnými alternativami (obr. 2). Fekální transplantace se již v klinické praxi používá u pacientů s refrakterní střevní infekcí *Clostridium difficile* nebo v terapii intestinálních onemocnění, jako jsou idiopatické střevní záněty [49]. Riquelme et al. [50] zkoumal roli fekálních transplantací u pacientů s PDAC. S pomocí 16S rRNA genového sekvenování byla provedena analýza složení nádorového mikrobiomu u krátce a dlouze přežívajících pacientů s touto chorobou. Z této analýzy vyplynulo, že vyšší zastoupení *Saccharopolyspora*, *Pseudoxanthomonas*, *Streptomyces* a *Bacillus clausii* v nádoru bylo spojeno s lepší prognózou. Dále bylo zjištěno, že při vyšším zastoupení prvních tří jmenovaných rodů byla pozorována vyšší denzita CD3<sup>+</sup> a CD8<sup>+</sup> T lymfocytů v nádorové tkáni. Předpokládá se tedy, že tyto rody mohou aktivovat protinádorovou imunitní odpověď. Autoři taktéž prováděli fekální transplantace mikrobiomu. Střevní mikrobiom dlouze žijících pacientů s PDAC navodil po transplantaci u myši nesoucí tumor protinádorovou odpověď a aktivoval protinádorovou imunitu. Tento jev naopak nebyl pozorován po fekální transplantaci střevního mikrobiomu pacientů s krátkým přežíváním.

Aplikace antibiotik s cílem regulace střevní mikroflóry má řadu limitací, vč.



Obr. 2. Úprava střevního mikrobiomu je možná několika způsoby a může napomoci v terapii či prevenci pankreatického karcinomu. Upraveno dle [58].

narůstající rezistence anebo nemožnosti dosažení terapeutických hladin k eliminaci intracelulární bakterie [51]. Preklinický výzkum prokázal, že bakterie osídlující vlastní nádorovou tkáň pankreatu mohou metabolizovat cytostatikum gemcitabin a přeměňovat jej na jeho neaktivní formu, čímž snižují efekt této terapie [30]. Retrospektivní analýza dat pacientů s metastatickým PDAC, kteří užívali během terapie makrolidy, prokázala delší parametry přežívání oproti pacientům bez anamnézy těchto antibiotik [51]. U tetracyklinů však byl prokázán negativní efekt u pacientů s resektabilním a časným onemocněním a bylo pozorováno signifikantní snížení celkového přežívání [52].

V homeostáze střevních mikrobů, regulaci imunitního systému a inhibici nádorové progresy hrají významnou roli probiotika [53]. Díky své adhezenci k epiteliálním buňkám střevní sliznice vedou k inhibici růstu, proliferace a kolonizace bakteriálních střevních pato-

genů. Zvláště významnou roli zde hraje *Bifidobacterium*, které se může nejen podílet na inhibici nádorového růstu, ale zajišťuje i vysokou produkci některých z nádorových supresorových metabolitů. V klinické praxi nejčastěji používaná probiotika, kterými jsou *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*, inhibují růst *Enterobacteriaceae* a stimulují imunitní systém, který významně ovlivňuje nádorové buňky. Recentní randomizovaná studie fáze I pak potvrdila přínos probiotik s obsahem *Clostridium butyricum* u pacientů s karcinomem ledviny léčených imunoterapií [54]. Přestože se probiotika vyznačují řadou terapeutických efektů, jsou nutná další data z klinických studií, a to nejen u pacientů s PDAC, s cílem jasně stanovit jejich místo v průběhu léčby chemoterapeutiky [55].

Imunoterapie se v léčbě PDAC používá velmi zřídka, kdy je indikována pouze pro pacienty s vysokou mutační náloží (> 10 mut/Mb), mikrosatelitní instabilitou nebo s mutací v genech pro opravu



chybného párování bází, v tzv. mismatch repair genech (tedy celkově přibližně u 1 % všech pacientů).

Za perspektivní metodu upravující mikrobiom jsou dnes považovány bakteriofágy. Jedná se o viry infikující bakterie a využívající je pro své rozmnožování. Dokážou taktéž velmi selektivním způsobem odstranit určité typy bakteriálních kmenů pomocí lýzy. Tento postup má oproti antibiotikům nespornou výhodu zejména v tom, že si bakterie k bakteriofágům nemohou vytvořit rezistenci. Bakteriofágy tak mohou inhibovat aktivitu onkobakterií v nádorovém mikrobiomu, které se jinak podílí na uvolňování prozánětlivých cytokinů a mohou stimulovat proliferaci nádorových buněk [56,57].

Terapeutická efektivnost a využitelnost podávání kyseliny máselné se jeví jako nadějný postup, ale zatím se významněji klinicky neuplatňuje, a to i přes velmi zajímavé nálezy experimentálních studií, jako je inhibice invazivity a tvorby metastáz pankreatického karcinomu pomocí regulace exprese integrinu beta 4 nebo některých nádorových antigenů [59].

## Závěr

PDAC je onemocněním neobyčejně závažným. Pouze diagnostika v časném stadiu nemoci přináší významný terapeutický efekt. Nicméně navzdory resekčnímu výkonu dochází u většiny pacientů k návratu choroby. Proto systematické studium a následná využitelnost poznatků z oblasti molekulárně biologických mechanismů regulujících střevní mikrobiotu patří mezi požadavky zásadní. Modifikace mikrobiální skladby může být považována za potenciální biomarker v diagnostice časného stadia PDAC. Lze očekávat, že studium vztahu střevní mikrobioty a PDAC může být v budoucnu jednou z nových možností, jak pozitivně ovlivnit prognózu pacientů s touto chorobou.

## Dedikace

Práce byla podpořena grantem MUNI/A/1558/2023 a dále grantem AZV NU23-08-00241

## Literatura

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mor-

tality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(3): 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.

2. ÚZIS ČR. Zdravotnická ročenka České republiky 2021. [online]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/fi/008435/zdrroccc2021.pdf>.

3. Li J, Li Y, Chen C et al. Recent estimates and predictions of 5-year survival rate in patients with pancreatic cancer: a model-based period analysis. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 1049136. doi: 10.3389/fmed.2022.1049136.

4. Bratlie SO, Wennerblom J, Vilhav C et al. Resectable, borderline, and locally advanced pancreatic cancer – „the good, the bad, and the ugly“ candidates for surgery? *J Gastrointest Oncol* 2021; 12(5): 2450–2460. doi: 10.21037/jgo-2020-slacp-04.

5. Haeno H, Gonen M, Davis MB et al. Computational modeling of pancreatic cancer reveals kinetics of metastasis suggesting optimum treatment strategies. *Cell* 2012; 148(1–2): 362–375. doi: 10.1016/j.cell.2011.11.060.

6. Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 18(7): 493–502. doi: 10.1038/s41575-021-00457-x.

7. Wolrab D, Jirásko R, Cifková E et al. Lipidomic profiling of human serum enables detection of pancreatic cancer. *Nat Commun* 2022; 13(1): 124. doi: 10.1038/s41467-021-27765-9.

8. Belkaid Y, Hand TW. Role of microbiota in immunity and inflammation cells. *Cell* 2014; 157(1): 121–141. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.011.

9. Illiano P, Brambilla R, Parolini C. The mutual interplay of gut microbiota, diet and human disease. *FEBS J* 2020; 287(5): 833–855. doi: 10.1111/febs.15217.

10. Abdul Rahman R, Lamarca A, Hubner RA et al. The microbiome as a potential target for therapeutic manipulation in pancreatic cancer. *Cancers (Basel)* 2021; 13(15): 3779. doi: 10.3390/cancers13153779.

11. Marshall BJ, Warren RW. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1(8390): 1311–1315. doi: 10.1016/s0140-6736(84)91816-6.

12. Rai AK, Panda M, Das AK et al. Dysbiosis of salivary microbiome and cytokines influence oral squamous cell carcinoma through inflammation. *Arch Microbiol* 2021; 203(1): 137–152. doi: 10.1007/s00203-020-02011-w.

13. Lennard KS, Goosen RW, Blackburn JM. Bacterially-associated transcriptional remodelling in a distinct genomic subtype of colorectal cancer provides a plausible molecular basis for disease development. *PLoS One* 2016; 11(11): e0166282. doi: 10.1371/journal.pone.0166282.

14. Zwinsová B, Brychtová V, Hrivňáková M et al. Role of the microbiome in the formation and development of colorectal cancer. *Klin Onkol* 2019; 32(4): 261–269. doi: 10.14735/amko2019261.

15. Reitano E, deAngelis N, Gavriilidis P et al. Oral bacterial microbiota in digestive cancer patients: a systematic review. *Microorganisms* 2021; 9(12): 2585. doi: 10.3390/microorganisms9122585.

16. Ren Z, Jiang J, Xie H et al. Gut microbial profile analysis by MiSeq sequencing of pancreatic carcinoma patients in China. *Oncotarget* 2017; 8(56): 95176–95191. doi: 10.18632/oncotarget.18820.

17. Fan X, Alekseyenko AV, Wu J et al. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study. *Gut* 2018; 67(1): 120–127. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312580.

18. Nejman D, Livyatan I, Fuks G et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science* 2020; 368(6494): 973–980. doi: 10.1126/science.aay9189.

19. Fukuda A, Wang SC, Morris JP et al. Stat3 and MMP7 contribute to pancreatic ductal adenocarcinoma initiation and progression. *Cancer Cell* 2011; 19(4): 441–455. doi: 10.1016/j.ccr.2011.03.002.

20. Lesina M, Kurkowski MU, Ludes K et al. Stat3/Socs3 activation by IL-6 transsignaling promotes progression of pancreatic intraepithelial neoplasia and development of pancreatic cancer. *Cancer Cell* 2011; 19(4): 456–469. doi: 10.1016/j.ccr.2011.03.009.

21. Sethi V, Vitiello GA, Saxena D et al. The role of the microbiome in immunologic development and its implication for pancreatic cancer immunotherapy. *Gastroenterology* 2019; 156(7): 2097–2115.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.045.

22. Wei MY, Shi S, Liang C et al. The microbiota and microbiome in pancreatic cancer: more influential than expected. *Mol Cancer* 2019; 18(1): 97. doi: 10.1186/s12943-019-1008-0.

23. Wang X, Jia Y, Wen L et al. *Porphyromonas gingivalis* promotes colorectal carcinoma by activating the hematoopoietic NLRP3 inflammasome. *Cancer Res* 2021; 81(10): 2745–2759. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-3827.

24. Meng F, Li R, Ma L et al. *Porphyromonas gingivalis* promotes the motility of esophageal squamous cell carcinoma by activating NF-κB signaling pathway. *Microbes Infect* 2019; 21(7): 296–304. doi: 10.1016/j.micinf.2019.01.005.

25. Utispan K, Pugdee K, Koontongkaew S. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide-induced macrophages modulate proliferation and invasion of head and neck cancer cell lines. *Biomed Pharmacother* 2018; 101: 988–995. doi: 10.1016/j.biopha.2018.03.033.

26. Jesnowski R, Isaksson B, Möhrcke C et al. *Helicobacter pylori* in autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Pancreatology* 2010; 10(4): 462–466. doi: 10.1159/000264677.

27. Tijeras-Raballand A, Hilmi M, Astorgues-Xerri L et al. Microbiome and pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021; 45(2): 101589. doi: 10.1016/j.clinre.2020.101589.

28. Geller LT, Barzily-Rokni M, Danino T et al. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. *Science* 2017; 357(6356): 1156–1160. doi: 10.1126/science.aah5043.

29. Gaiser RA, Halimi A, Alkharaa H et al. Enrichment of oral microbiota in early cystic precursors to invasive pancreatic cancer. *Gut* 2019; 68(12): 2186–2194. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317458.

30. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144(6): 1252–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.068.

31. Del Castillo E, Meier R, Chung M et al. The microbiomes of pancreatic and duodenum tissue overlap and are highly subject specific but differ between pancreatic cancer and noncancer subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019; 28(2): 370–383. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0542.

32. Kohi S, Macgregor-Das A, Dbouk M et al. Alterations in the duodenal fluid microbiome of patients with pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20(2): e196–e227. doi: 10.1016/j.cgh.2020.11.006.

33. Masi AC, Oppong YEA, Haugk B et al. Endoscopic ultrasound (EUS) – guided fine needle biopsy (FNB) formalin fixed paraffin-embedded (FFPE) pancreatic tissue samples are a potential resource for microbiota analysis. *Gut* 2021; 70(5): 999–1001. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322457.

34. Grandner C, Adolph TE, Wieser V et al. Recovery of ethanol-induced Akkermansia muciniphila depletion ameliorates alcoholic liver disease. *Gut* 2018; 67(5): 891–901. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313432.

35. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell* 2014; 159(4): 789–799. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.053.

36. Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Radical causes of cancer. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(4): 276–285. doi: 10.1038/nrc1046.

37. Lee CJ, Sears CL, Maruthur N. Gut microbiome and its role in obesity and insulin resistance. *Ann N Y Acad Sci* 2020; 1461(1): 37–52. doi: 10.1111/nyas.14107.
38. Piya MK, McTernan PG, Kumar S. Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin. *J Endocrinol* 2013; 216(1): T1–T15. doi: 10.1530/JOE-12-0498.
39. Hakkak R, Korourian S, Foley SL et al. Assessment of gut microbiota populations in lean and obese Zucker rats. *PLoS One* 2017; 12(7): e0181451. doi: 10.1371/journal.pone.0181451.
40. Craciun CI, Neag MA, Catinean A et al. The relationships between gut microbiota and diabetes mellitus, and treatments for diabetes mellitus. *Biomedicines* 2022; 10(2): 308. doi: 10.3390/biomedicines10020308.
41. Song S, Wang B, Zhang X et al. Long-term diabetes mellitus is associated with an increased risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(7): e0134321. doi: 10.1371/journal.pone.0134321.
42. Zhang N, Ju Z, Zuo T. Time for food: the impact of diet on gut microbiota and human health. *Nutrition* 2018; 51–52: 80–85. doi: 10.1016/j.nut.2017.12.005.
43. Wu C, Li M, Chen W. Characteristics of gut microbiota in cerulein-induced chronic pancreatitis. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2021; 14: 285–294. doi: 10.2147/DMSO.S291822.
44. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM et al. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24(3): 349–358. doi: 10.1016/j.bpg.2010.02.007.
45. Capurso G, Signoretti M, Archibugi L et al. Systematic review and meta-analysis: small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis. *United European Gastroenterol J* 2016; 4(5): 697–705. doi: 10.1177/2050640616630117.
46. Guerra C, Schuhmacher AJ, Cañamero M et al. Chronic pancreatitis is essential for induction of pancreatic ductal adenocarcinoma by K-Ras oncogenes in adult mice. *Cancer Cell* 2007; 11(3): 291–302. doi: 10.1016/j.ccr.2007.01.012.
47. Bartolini I, Nannini G, Risaliti M et al. Impact of microbiota-immunity axis in pancreatic cancer management. *World J Gastroenterol* 2022; 28(32): 4527–4539. doi: 10.3748/wjg.v28.i32.4527.
48. Farrell JJ, Zhang L, Zhou H et al. Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer. *Gut* 2012; 61(4): 582–588. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300784.
49. Baunwall SMD, Lee MM, Eriksen MK et al. Faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile* infection: an updated systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2020; 29–30: 100642. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100642.
50. Riquelme E, Zhang Y, Zhang L et al. Tumor microbiome diversity and composition influence pancreatic cancer outcomes. *Cell* 2019; 178(4): 795–806.e12. doi: 10.1016/j.cell.2019.07.008.
51. Imbuluzqueta E, Gamazo C, Ariza J et al. Drug delivery systems for potential treatment of intracellular bacterial infections. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2010; 15(2): 397–417. doi: 10.2741/3627.
52. Mohindroo C, Hasanov M, Rogers JE et al. Antibiotic use influences outcomes in advanced pancreatic adenocarcinoma patients. *Cancer Med* 2021; 10(15): 5041–5050. doi: 10.1002/cam4.3870.
53. Hasanov M, Mohindroo C, Rogers J et al. The effect of antibiotic use on survival of patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2019; 37 (Suppl 15): e15773. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.e15773.
54. Meng C, Bai C, Brown TD et al. Human gut microbiota and gastrointestinal cancer. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2018; 16(1): 33–49. doi: 10.1016/j.gpb.2017.06.002.
55. Derosa L, Zitvogel L. A probiotic supplement boosts response to cancer immunotherapy. *Nat Med* 2022; 28(4): 633–634. doi: 10.1038/s41591-022-01723-4.
56. Duckworth DH, Gulig PA. Bacteriophages: potential treatment for bacterial infections. *BioDrugs* 2002; 16(1): 57–62. doi: 10.2165/00063030-200216010-0006.
57. Kabwe M, Dashper S, Bachrach G et al. Bacteriophage manipulation of the microbiome associated with tumour microenvironments—can this improve cancer therapeutic response? *FEMS Microbiol Rev* 2021; 45(5): fuab017. doi: 10.1093/femsre/fuab017.
58. Yang O, Zhang J, Zhu Y. Potential roles of gut microbiota in pancreatic cancerogenesis and therapeutics. *Front Cel Infect Microbiol* 2022; 12: 872019. doi: 10.3389/fcimb.2022.872019.
59. Farrow B, Rychahou P, O'Connor KL et al. Butyrate inhibits pancreatic cancer invasion. *J Gastrointest Surg* 2003; 7(7): 864–870. doi: 10.1007/s11605-003-0031-y.

# Molekulární podstata mnohočetného myelomu

## Molecular basis of multiple myeloma

Nižňanská D.<sup>1</sup>, Vlachová M.<sup>1</sup>, Gregorová J.<sup>1</sup>, Kotašková J.<sup>2</sup>, Jarošová M.<sup>2</sup>, Ševčíková S.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Centrum molekulární biologie a genetiky, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

### Souhrn

**Východiska:** Mnohočetný myelom (MM) je heterogenní hematoonkologické onemocnění charakterizované klonální expanzí maligních plazmatických buněk v kostní dřeni. Onemocnění je doprovázeno různými klinickými projevy, jedná se o kostní léze, anemii, hyperkalcemii a renální insuficienci. Navzdory značnému pokroku v léčbě v posledních dvou dekadách však zůstává onemocněním těžko léčitelným a většina pacientů relabuje. Ačkoliv dosud nebyla objasněna jeho patogenese, je zřejmé, že genomová nestabilita hraje klíčovou roli v jeho rozvoji či v rezistenci na léčbu. V některých případech je příčinou této nestability chromotripse, tedy druh komplexní genomové přestavby, která zahrnuje rozsáhlou fragmentaci a opětovné náhodné spojení chromozomů během jediné katastrofické události. Výsledné přestavby zahrnují různé strukturální změny vč. delecí, duplikací, inverzí a translokací, což vede k narušení genomu, konkrétně např. k alteraci nebo inaktivaci tumor supresorových genů (*TP53* a *CDKN2C*), aktivaci onkogenů (*MAF*, *FGFR3* a *CCND1*) nebo genů zapojených do klíčových buněčných procesů. Odhalení mechanismů, které vedou k chromotripsí, nabízí možnosti identifikace kritických genů a drah, které se podílejí na patogenesi MM. Tyto poznatky mohou být podkladem pro zlepšení diagnostických přístupů. **Cíl:** Cílem přehledového článku je shrnout časté primární a sekundární chromozomové aberace u MM a kromě toho představit komplexní chromozomové aberace s důrazem na chromotripsí u MM.

### Klíčová slova

mnohočetný myelom – chromotripse – chromozomové aberace

### Summary

**Background:** Multiple myeloma (MM) is a heterogeneous hematological malignancy characterized by clonal expansion of malignant plasma cells in the bone marrow. The disease is accompanied by various clinical manifestations, such as bone lesions, anemia, hypercalcemia, and renal insufficiency. However, despite significant advances in treatment over the last two decades, the disease remains challenging to treat, and most patients relapse. Although its pathogenesis has not yet been elucidated, it is clear that genomic instability plays a key role in its development or resistance to treatment. In some instances, the cause of this instability is chromothripsis, a form of complex genomic rearrangement that involves shattering and subsequent haphazard reassembly of chromosomes within a single catastrophic event. The resulting rearrangements involve a variety of structural changes, including deletions, duplications, inversions, and translocations, that lead to genome disruption. Specifically, these changes may result in alteration or inactivation of tumor suppressor genes (*TP53* and *CDKN2C*), activation of oncogenes (*MAF*, *FGFR3*, and *CCND1*) or genes involved in key cellular processes. Unraveling the mechanisms that result in chromothripsis provides opportunities to identify critical genes and pathways involved in MM pathogenesis. These findings may serve as a basis for improved diagnostic approaches. **Purpose:** The goal of this review is to summarize the common primary and secondary chromosomal aberrations in MM with a particular focus on introducing complex chromosomal aberrations, especially chromothripsis in MM.

### Key words

multiple myeloma – chromothripsis – chromosome aberrations

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: 14. 8. 2023

Přijato/Accepted: 14. 12. 2023

doi: 10.48095/ccko202427

## Úvod

Mnohočetný myelom (MM) je hematologické onemocnění, k němuž dochází v důsledku maligní transformace plazmatických buněk, které nekontrolovatelně proliferují a akumulují se v kostní dřeni. Výchozím bodem hematopoézy plazmatických buněk jsou pluripotentní hematopoetické kmenové buňky, z nichž v tomto případě vznikají lymfoidní progenitory, které dále diferencují do stadia B lymfocytů. B lymfocyty v první fázi svého vývoje (stadium nezralého B lymfocytu), která probíhá v kostní dřeni bez setkání s antigenem, exprimují v procesu V(D)J rekombinace různé varianty B-buněčného receptoru schopného rozpoznávat konkrétní antigen. Pro konečný vývoj B lymfocytů je však nezbytné jejich setkání s antigenem v sekundárních lymfoidních orgánech, kdy dochází k jejich vývoji v paměťové B lymfocyty nebo plazmatické buňky. Plazmatické buňky (plasma cells – PC) jsou tedy specializované buňky hrající klíčovou roli v humorální imunitě díky produkci protilátek neboli imunoglobulinů [1–3].

MM byl poprvé popsán v roce 1844 lékařem Samuelem Sollym, v té době byl nazývaný mollities ossium. Článek pojednával o devětatřicetileté ženě Sarah Newbury, u které se onemocnění projevovalo prudkou bolestí v zádech a následně i v jiných částech těla. Pacientka zůstala připoutaná na lůžko, na pohled měla mnohé deformity skeletu, které vznikly zlomením, popř. ohnutím kostí. Během jejího pobytu v nemocnici jí byly podávány rebarborové pilulky, pomeřančová kúra a opiáty. Po její náhlé smrti

byla odebrána moč, ve které se ve vysoké míře nacházel fosforečnan vápenatý. Posmrtný popis se věnoval hlavně charakteristice kostí, které byly měkké a vyplněné dutinami obsahujícími červenou želatinovou hmotu. V některých částech stehenní kosti nebyla kostní tkáň přítomna vůbec, zůstala jen okostice. Mikroskopické pozorování odhalilo přítomnost nepravidelných buněk se zřetelným jádrem, tehdy označovaných jako jaderné buňky maligního onemocnění. Fosforečnan vápenatý byl nalezen v částech ledvin [4].

Analýzu moči provedl Henry Bence Jones, který identifikoval specifický protein pro mollities ossium [5], přičemž bylo později zjištěno, že se jedná o lehký řetězec imunoglobulinu G (IgG) [6]. Charakteristika myelomových buněk vycházela z podrobného popisu histologických preparátů zasažených míst v hrudní kosti, žebrech, obratlech a lebce. Myelomové buňky byly klasifikovány jako různé velké buňky s excentrickým jádrem nebo více jádry, vyplněné kondenzovaným chromatinem rozděleným do více menších oblastí a homogenní cytoplazmou. V tomto článku byla uvedena první zmínka o podobnosti mezi myelomovými a plazmatickými buňkami a také o tom, že myelomové buňky mohly vzniknout z plazmatických [7].

Příčiny vzniku MM nejsou stále objasněny [8]. Téměř všechny případy MM se vyvinou z asymptomatického premaligního stadia nazývaného monoklonální gamapatie nejistého významu (monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS) [9,10]. MGUS je přítomna přibližně

u 5 % populace ve věku nad 50 let. Vzhledem k tomu, že MGUS je asymptomatické onemocnění, více než 50 % jedinců, u kterých je diagnostikována MGUS, mělo tento stav více než 10 let před klinickou diagnózou [11]. U některých pacientů lze klinicky rozpoznat asymptomatické, ale pokročilejší premaligní stadium označované jako doutnající mnohočetný myelom (smoldering multiple myeloma – SMM). Během prvních 5 let od diagnózy SMM je roční riziko progresu do MM cca 10 %. Rychlost progresu je ovlivněna cytogenetickými změnami: pacienti s translokací t(4;14), del(17p) a získem na chromozomu 1 (1q) mají vyšší riziko progresu z MGUS nebo SMM do MM [12].

## Epidemiologie v ČR

MM patří mezi nejčastější hematologická onemocnění, ročně je v ČR diagnostikováno přibližně 500 nových případů. Data z roku 2018 uvádějí incidenci 5,3/100 000, nejčastěji jsou zastoupeni pacienti ve věkové kategorii 65–74 let. Medián věku při diagnóze je 70 let. Prevalence onemocnění podobně jako jeho incidence v posledních letech roste. Pětileté přežití léčených pacientů se však zvýšilo na 44 %, což je nárůst o více než 8 % od minulého statistického období (2009–2013) [13].

## Klasifikace

MM je heterogenní onemocnění, délka přežití se pohybuje od několika měsíců až po  $\geq 10$  let. Tato variabilita se odvíjí od míry poškození genomu myelomových buněk a individuálních faktorů [14]. V současnosti se využívá Revidovaný mezinárodní klasifikační systém (Revised International Staging System – R-ISS), který je založen na koncentraci sérového albuminu a  $\beta_2$ -mikroglobulinu v periferní krvi. Kromě toho jsou hodnoceny koncentrace laktátdehydrogenázy (LDH) a cytogenetické aberace (CA) myelomových buněk (tab. 1). Za vysoce rizikové CA jsou považovány del(17p), translokace t(4;14) a translokace t(14;16). Ostatní nálezy jsou spojeny se standardním rizikem [14].

## Diagnostika

V minulosti bylo stanovení diagnózy MM možné až po klinickém projevu poško-

**Tab. 1. Revidovaný mezinárodní prognostický index mnohočetného myelomu. Upraveno podle [7].**

Klinické stadium	Kritéria
R-ISS I	koncentrace sérového $\beta_2$ -mikroglobulinu $< 3$ mg/l a albuminu $\geq 35$ g/l, standardní cytogenetika a normální koncentrace LDH
R-ISS II	nejsou splněna kritéria R-ISS I ani III
R-ISS III	koncentrace sérového $\beta_2$ -mikroglobulinu $\geq 5,5$ mg/l a současně vysoce rizikové cytogenetické aberace nebo zvýšená LDH

LDH – laktátdehydrogenáza, R-ISS – Revidovaný mezinárodní prognostický systém

zení koncových orgánů charakterizovaných tzv. CRAB symptomy (C – hyperkalcemie, R – renální poškození, A – anemie, B – kostní léze) [15]. S pokroky v diagnostických technikách došlo k časnějšímu stanovení diagnózy a zahájení terapie; kromě toho byly identifikovány biomarkery, které se vyskytují již ve dřívějších stadiích onemocnění. Současná diagnostická kritéria pro MM jsou: počet PC v kostní dřeni  $\geq 10\%$  nebo biopticky potvrzený kostní nebo extramedulární plazmocytom a jeden nebo více nálezů definujících myelom (tab. 2) [16].

### Cytogenetické aberace u MM

MM je charakterizován rozsáhlou genetickou heterogenitou. K detekci genetických aberací se standardně využívají klasická cytogenetická vyšetření kostní dřene, metoda interfázní fluorescenční *in situ* hybridizace (i-FISH) na separovaných PC nebo FISH na PC značených protilátkami proti lehkým řetězcům Ig (clg FISH). Doplnkovou metodou může být komparativní genomová hybridizace na DNA mikročipech [17]. Genetické aberace jsou rozděleny na primární a sekundární.

### Primární chromozomové aberace MM

Primární klonální aberace jsou rozděleny do dvou podskupin: hyperdiploidní (48–74 chromozomů) a non-hyperdiploidní (< 48 nebo > 78 chromozomů). Jako primární aberace jsou označovány počáteční události, které jsou přítomny již ve stadiu MGUS [18]. Tyto aberace se vyskytují v celé populaci klonálních maligních plazmatických buněk na rozdíl od sekundárních aberací, které se často vyskytují v subklonech [19,20].

Hyperdiploidní karyotyp je přítomný u 45–50 % případů MM. Zahrnuje trizomii lichých chromozomů, nejčastěji se jedná o chromozomy 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 a 21. Obecně jsou hyperdiploidie považovány za znak spojený s dobrou prognózou, nicméně příznivá prognóza byla prokázána pouze pro trizomie chromozomu 3 a 5, naopak nepříznivá prognóza byla potvrzena u trizomie chromozomu 21 [21].

Non-hyperdiploidní karyotyp se vyskytuje u 55 % pacientů s MM. Patří sem

**Tab. 2. Diagnostická kritéria mnohočetného myelomu. Upraveno podle [14].**

#### Obě kritéria musí být splněna

**1. Zastoupení klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni  $\geq 10\%$ , nebo biopticky potvrzený kostní nebo extramedulární plazmocytom**

**2. Jeden nebo více nálezů definujících myelom**

- důkazy poškození orgánů nebo tkání proliferací plazmatických buněk
- CRAB symptomy
- biomarkery malignity
- poměr volných lehkých řetězců v séru  $\geq 100$
- $\geq 60\%$  zastoupení klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni
- > 1 fokální léze při vyšetření MR (velká  $\geq 5$  mm)

CRAB – C = hyperkalcemie, R = renální poškození, A = anemie, B = kostní léze

translokace chromozomu 14 zahrnující lokus pro těžký řetězec imunoglobulinu (*IGH*) lokalizovaný v oblasti 14q32. Výsledkem translokace je přeskupení eventuálních onkogenů do oblasti zesilovače *IGH*, což způsobí zvýšenou expresi těchto genů [22]. Nejčastěji je pozorována translokace t(11;14)(q13;q32), která se vyskytuje u 13–20 % pacientů s MM [23]. Méně frekventovaná je t(4;14)(p16;q32), kterou má 10–15 % pacientů. Ostatní translokace, vč. t(14;16)(q32;q23), t(14;20)(q32;q12) a t(6;14)(p21;q32), se vyskytují s prevalencí jen 2–5 % [24].

Translokace t(11;14) indukuje zvýšenou expresi genu pro cyklin *D1* (*CCND1*) [25], což urychluje přechod plazmatických buněk z G1 fáze do S fáze [26]. Několik studií potvrdilo koexistenci této aberace spolu s aberacemi chromozomu 13 u více než 30 % pacientů [27,28].

Translokace t(4;14) způsobuje přeskupení genů pro methyltransferázu (*MMSET*) a receptor fibroblastového růstového faktoru 3 (*FGFR3*) do blízkosti zesilovače *IGH*, což způsobí jejich simultánní nadměrnou expresi. Onkogenní charakter *MMSET* byl prokázán pomocí snížené exprese *MMSET*, kdy v buňkách s t(4;14) nedocházelo k proliferaci, tumorigenezi ani ke klonogennímu růstu [29]. Přítomnost translokace t(4;14) predikuje horší prognózu [30,31].

Translokace t(14;16) a t(14;20) vedou k nadměrné expresi genu pro transkripční faktor *MAF*, který nepřímo ovlivňuje gen pro cyklin *D2* (*CCND2*) [22]. Přímo cyklin *D2* je pak partnerem druhé translokace. Bylo zjištěno, že uve-

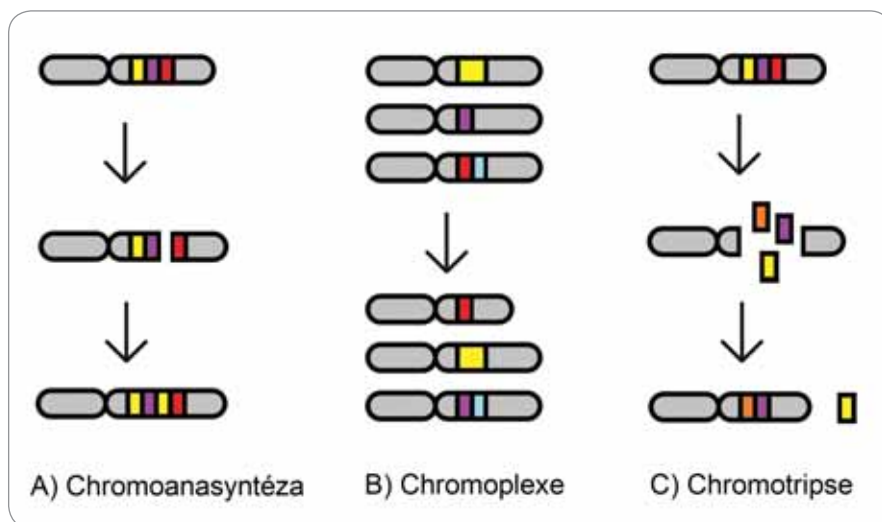
dené translokace jsou doprovázeny mutacemi *APOBEC* genů, v důsledku čehož jsou asociovány s nepříznivou prognózou [32].

Následkem t(6;14) je nadměrná exprese genu pro cyklin *D3* (*CCND3*) [33]. Všechny výše uvedené translokace, které vedou k deregulaci cyklinů, jsou podle nově navržené mezinárodní klasifikace International Consensus Classification (ICC) zahrnuty do jedné podskupiny [34].

### Sekundární chromozomové aberace MM

Sekundární aberace jsou zodpovědné za přechod onemocnění do stadia MM. Jejich frekvence se postupně zvyšuje spolu s rozvojem onemocnění [35]. Mezi nejběžnější patří deregulace genu *MYC*, která je přítomna až u 55 % pacientů s MM [22]. Jednou z častých subklonálních aberací je translokace t(8;22) genu pro  $\lambda$  IgL ke genu *MYC*. Přítomnost této translokace má výrazně horší prognózu než ostatní IgL amplifikace a translokace [36].

Dále jsou do této skupiny řazeny strukturální aberace chromozomů – delecce dlouhého ramene chromozomu 13 (del(13q)), zisk dlouhého ramene chromozomu 1 (amp1q) a delecce krátkého ramene chromozomu 17 (del(17p)). Ztráta 13q vede ke snížení exprese několika genů, zejména genu *RB1*, což je důležitý tumor supresorový gen [37]. Důsledkem zisku 1q jsou nadbytečné kopie genu *CKS1B* zodpovědné za aktivaci růstu myelomových buněk i rezis-



Obr. 1. Schématický diagram chromoanasyntézy, chromoplexe a chromotripse.

tenci vůči některým lékům [38]. Zisk 1q je proto popisován jako nepříznivý genetický prognostický faktor [39]. Delece krátkého ramene chromozomu 1 zahrnující oblast 1p32 je považována za delecii s negativním prediktivním významem. V oblasti jsou lokalizovány geny jako *FAF1* zahrnutý do iniciace apoptózy nebo *CDKN2C*, který brání progresi buněčného cyklu. Delece těchto genů by mohla podporovat tumorigenezi a analýza uskutečněná na souboru 2 551 pacientů s MM ukázala, že delece se vyskytuje v 11 % a je negativním, nezávislým prognostickým faktorem [40].

Del(17p) způsobuje snížení aktivity tumor supresorového genu *TP53*. Často se vyskytuje jako double hit mutace, kdy je na jedné alele chromozomu 17 přítomna delece genu *TP53* a na druhé mutace, což způsobí úplnou deaktivaci genu *TP53*, přičemž bialelická inaktivace je spojena s horší prognózou [41,42].

Dalším typem sekundárních abेरací jsou rekurentní mutace genů *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* aktivujících signální dráhy MAPK a NF-κB. Tyto mutace v myelomových buňkách způsobují zvýšení proliferace, diferenciace a progresi onemocnění [43].

### Komplexní genetické aberace – chromoanageneze

Pomocí metody celogenomového sekvenování (whole-genome sequencing – WGS) je možné analyzovat aberace v celém genomu [44]. WGS u pacientů

s MM odhalilo, že některé rekurentní translokace, které byly původně považovány za jednoduché a reciproké, jsou ve skutečnosti často komplexní události zahrnující více než dvě chromozomové oblasti [44].

Obecně jsou rozeznávány tři hlavní komplexní události – chromoanasyntéza, chromoplexe a chromotripse – které jsou souhrnně označovány pojmem chromoanageneze (obr. 1) [45,46].

### Chromoanasyntéza

Chromoanasyntéza je komplexní přeskupení závislé na poruše v replikačním procesu (obr. 1A). Během chromoanasyntézy dochází k oddělení zaostávajícího vlákna z defektní replikační vidlice a k jejímu připojení k jiné prostorově blízké intrachromozomové nebo interchromozomové oblasti pomocí mikrohologických úseků a obnovení replikační vidlice. Tento mechanismus vede většinou k tvorbě inzercí, duplikací a triplikací v kombinaci s delecemi i početně neutrálními segmenty [47,48].

### Chromoplexe

Chromoplexe je další typ komplexního přeskupení genomu, do kterého bývá zapojeno několik chromozomů (obr. 1B). Je charakteristická akumulací translokací někdy až šesti chromozomů současně, které mohou způsobit delecii některých úseků. Nicméně výsledné přeskupení vykazuje jen mírné nebo žádné změny v počtu kopií [49,50].

### Chromotripse

Chromotripse je definována jako rozpad jednoho nebo více chromozomů na desítky až stovky částí během jedné katastrofické události (obr. 1C) [51]. Následná reparace probíhá v náhodném pořadí a orientaci, většinou pomocí nehomologního nebo alternativního spojování konců [52]. Chromotripse zpravidla způsobuje četné zlomy jen v určitých sousedících oblastech na jedné chromatidě; ostatní části chromozomu nejsou zasaženy. Vznikají komplexní změny jako ztráta heterozygotnosti, vytvoření fúzních genů nebo snížení exprese nádorových supresorů. Výsledkem může být také delece některých fragmentů nebo vytvoření tzv. double-minute chromozomů, což jsou extrachromozomové kruhové struktury DNA, které mohou obsahovat onkogeny (např. *MYC*), a tím poskytovat nádorovým buňkám proliferativní výhodu [53,54].

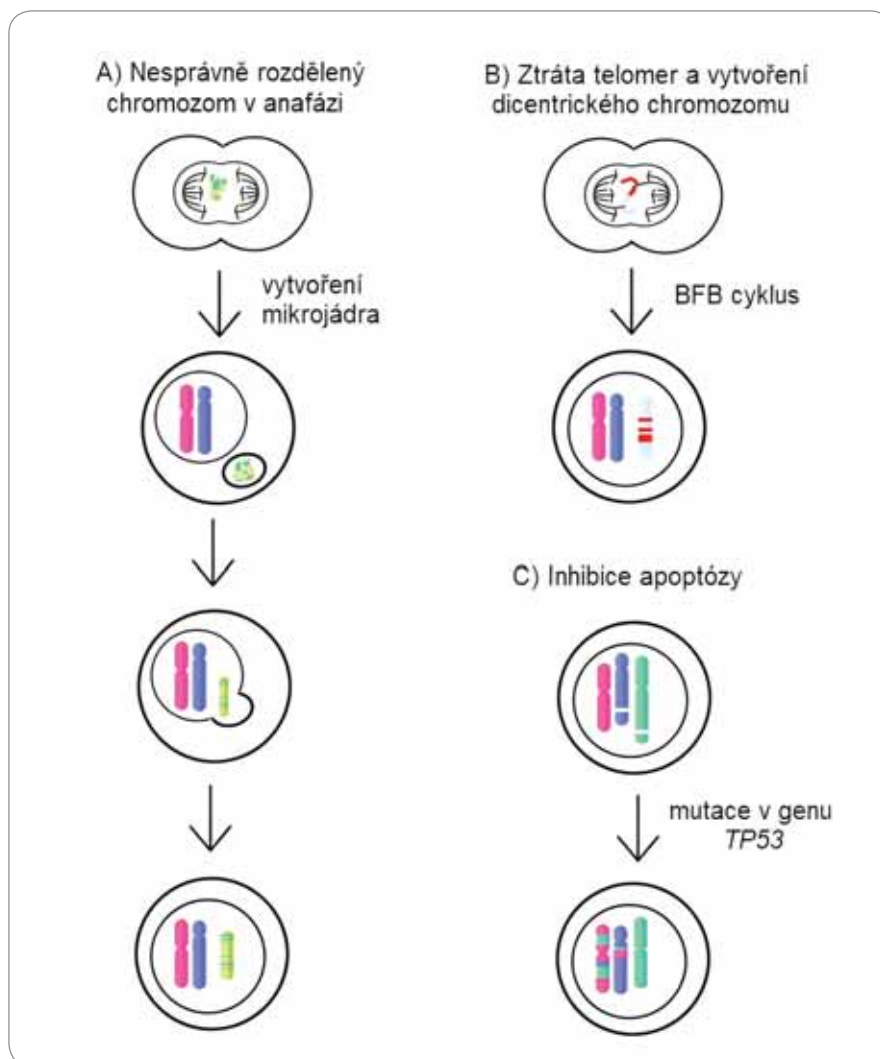
Příčina vzniku chromotripse nebyla dosud objasněna. Zpočátku se předpokládalo, že vzhledem k mnohočetnosti zlomů ve dvouřetězcové DNA by příčinou mohly být exogenní stresové faktory [55]. V současnosti je však nejvíce uznávaný model, který je založen na rozpadu chromozomů v mikrojádru (obr. 2A). Mikrojádra se vytvářejí jako důsledek zaostání některých chromozomů nebo jejich částí při přechodu buňky z metafáze do anafáze. Tyto chromozomy jsou odděleny od vzniklých dceřiných jader. Jsou obaleny jadernou membránou a existují jako mimojaderné struktury [56]. Některé procesy v mikrojádrech probíhají pomaleji nebo neprobíhají vůbec. Chromozomy v mikrojádrech se nedostatečně replikují a vykazují značné známky poškození kvůli nedostatku potřebných proteinů na replikaci a opravu DNA [57]. DNA replikace v mikrojádře je vůči replikaci v primárním jádře asynchronní. Buňka tedy může zahájit dělení, ačkoliv replikace v mikrojádře ještě není dokončena, což v něm způsobí rozsáhlé poškození DNA [58]. Osud mikrojaderné DNA může být různý. Buď se tato poškozená DNA během následujících dělení začlení zpět do jednoho z dceřiných jader, nebo během S fáze buněčného cyklu dojde ke zničení membrány mikrojádra, a tím k ztrátě veškeré DNA, kterou obsahovala [56].

Dalším z možných mechanismů vzniku chromotripse může být vytvoření tzv. breakage-fusion-bridge cyklu, kde dochází ke tvorbě chromozomového můstku (obr. 2B). Můstek vzniká spojením konců chromozomů po zlomu DNA, nekompletní DNA replikaci nebo při kriticky zkrácených telomerech [59]. Vytvoření chromozomového můstku způsobí vznik dicentrického chromozomu, který se v anafázi nedokáže normálně oddělit do dceřiných buněk. Chromozomový můstek mezi dceřinými buňkami je zachován až do interfáze a poté je zničen pomocí cytoplazmatické 3'-exonukleázy TREX1 [60]. Toto může vést k četným ztrátám a inverzím chromozomových fragmentů a také ke tvorbě double-minute chromozomů [58].

Další zmiňovaný mechanismus vzniku chromotripse je spojován s mutací v genu *TP53* (obr. 2C). Koexistence mutace v *TP53* a chromotripse byla prokázána u mnohých typů nádorů [61]. Ve studii z roku 2022 byla prevalence chromotripse u MM vyšší u pacientů s mutací v genu *TP53*, nicméně se vyskytovala i u pacientů s funkčním genem [62,63].

### Chromotripse u MM

Nejrozšířenější komplexní událostí u MM je chromotripse [45]. Původně se předpokládalo, že se chromotripse objevuje jen u 2–3 % všech nádorových onemocnění [51]. Techniky jako WGS však detekovaly chromotripse a jiná chromozomová přeskupení v celé řadě nádorů. Dvě nedávné studie prokázaly 30–50% prevalenci chromotripse napříč více typy nádorů, což naznačuje, že se může jednat o jeden z hlavních procesů, které jsou zodpovědné za rozvoj některých nádorových onemocnění [64,65]. Vyšší prevalence byla zjištěna u solidních a agresivních nádorů, např. u liposarkomu dosahovala až 100 %. U hematologických nádorů je obecně nízká prevalence chromotripse [64], avšak u MM byla potvrzena až u 24 % nově diagnostikovaných pacientů [44]. Chromotripse u MM, v porovnání se solidními nádory, se považuje za ranou událost, která zřejmě vznikla ještě v germinálním centru. Tato domněnka je podporována několika skutečnostmi. Jednak bývá chromotripse detekovatelná již v premaligních sta-



Obr. 2. Schéma možných mechanismů vzniku chromotripse.

diích [66], dále bylo také zjištěno, že k nárůstu počtu kopií asociovaných s chromotripse pravděpodobně dochází dříve během života pacientů [35]. Dále se zjistilo, že chromotripse bývá stabilní v průběhu času, což znamená, že po progresi z prekurzorového stadia do MM i při relapsu nejsou pozorovány významné strukturní nebo početní změny. Chromotripse se také zřídka objevuje při pozdních stadiích onemocnění [49]. Taktéž chromotripse u MM i jiných hematologických nádorů je obvykle jednodušší než u solidních nádorů. Dochází k menšímu počtu dvouvláknových zlomů, tedy celkový počet strukturních přestaveb i nárůst počtu kopií v oblasti, kde došlo ke chromotripse, je nižší. Rovněž tvorba double-minute chromozomů je méně častá než u solidních nádorů [67,68].

Nepříznivý prognostický dopad chromotripse zjištěný u MM je podobný jako u jiných hematologických onemocnění [69]. Přítomnost chromotripse je asociována se známými vysoce rizikovými markery MM, zahrnujícími vysokou mutační nálož *APOBEC* (z angl. apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide) genů, deaktivaci genu *TP53* a translokace genů *MMSET* a *MAF*, což naznačuje její využití jako silný a nezávislý prognostický faktor [62].

Moderní diagnostika MM se postupně přesouvá od vyšetření karyotypu a vybraného panelu chromozomových aberací pomocí FISH k pokročilým molekulárně biologickým technikám umožňujícím identifikovat strukturní a početní změny napříč celým genomem, vč. identifikace mutací v klíčových ge-

nech. Komplexní genetická analýza zahrnující určení přítomnosti a rozsahu chromotripse u nemocných s MM pak poskytuje nový pohled na mechanismus vzniku a vývoje MM, ale i na mechanismus vzniku amplifikace onkogenů a ztráty nádorových supresorů. Ukazuje, jak může být deregulováno mnoho genů jedinou genetickou událostí, která ve svém důsledku významně ovlivní prognózu a klinické chování onemocnění. Všechny tyto znalosti mohou také významným způsobem ovlivnit celkový pohled na onemocnění, stejně jako koncepci a strategii léčby.

### Podporující agentury

Publikace vznikla díky podpoře grantu AZV NU21-03-00076 a LF MUNI/A/1370/2022 a Projektem Národní ústav pro výzkum rakoviny (Program EXCELES, číslo projektu: LX22NPO5102) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU. Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

### Literatura

- Pieper K, Grimbacher B, Eibel H. B-cell biology and development. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(4): 959–971. doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.046.
- Kurosaki T. B-lymphocyte biology. *Immunol Rev* 2010; 237(1): 5–9. doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00946.x.
- De Silva NS, Klein U. Dynamics of B cells in germinal centres. *Nat Rev Immunol* 2015; 15(3): 137–148. doi: 10.1038/nri3804.
- Solly S. Remarks on the pathology of mollities ossium; with cases. *Med Chir Trans* 1844; 27: 435–498. doi: 10.1177/095952874402700129.
- Jones HB. English: Original Paper Describing the Bence-Jones-Protein. 1848. [online]. Available from: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bence-Jones-On\\_a\\_New\\_Substance\\_Occurring\\_in\\_the\\_Urine.pdf](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bence-Jones-On_a_New_Substance_Occurring_in_the_Urine.pdf).
- Edelman GM, Gally JA. The nature of Bence-Jones proteins. Chemical similarities to polypeptide chains of myeloma globulins and normal gamma-globulins. *J Exp Med* 1962; 116(2): 207–227. doi: 10.1084/jem.116.2.207.
- Wright JH. A case of multiple myeloma. *J Boston Soc Med Sci* 1900; 4(8): 195–204.5.
- Yang P, Qu Y, Wang M et al. Pathogenesis and treatment of multiple myeloma. *MedComm* 2022; 3(2): e146. doi: 10.1002/mco2.146.
- Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009; 113(22): 5412–5417. doi: 10.1182/blood-2008-12-194241.
- Abeykoon JP, Tawfiq RK, Kumar S et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: evaluation, risk assessment, management, and beyond. *Fac Rev* 2022; 11: 34. doi: 10.12703/r/11-34.
- Therneau TM, Kyle RA, Melton LJ et al. Incidence of monoclonal gammopathy of undetermined significance and estimation of duration before first clinical recognition. *Mayo Clin Proc* 2012; 87(11): 1071–1079. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.06.014.
- Rajkumar SV, Gupta V, Fonseca R et al. Impact of primary molecular cytogenetic abnormalities and risk of progression in smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2013; 27(8): 1738–1744. doi: 10.1038/leu.2013.86.
- Krejčí D, Pehalová L, Talábová A et al. Novotvary 2018 – Současné epidemiologické trendy novotvarů v České republice. [online]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=record&id=8352>.
- 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.
- Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3(1): 17046. doi: 10.1038/nrdp.2017.46.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15(12): e538–e548. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
- Crabtree M, Cai J, Qing X. Conventional karyotyping and fluorescence in situ hybridization for detection of chromosomal abnormalities in multiple myeloma. *J Hematol* 2022; 11(3): 87–91. doi: 10.14740/jh1007.
- Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ et al. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2002; 100(4): 1417–1424. doi: 10.1182/blood.V100.4.1417.h81602001417\_1417\_1424.
- Schmidt-Hieber M, Gutiérrez ML, Pérez-Andrés M et al. Cytogenetic profiles in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance: a study in highly purified aberrant plasma cells. *Haematologica* 2013; 98(2): 279–287. doi: 10.3324/haematol.2011.060632.
- Yan Y, Qin X, Liu J et al. Clonal phylogeny and evolution of critical cytogenetic aberrations in multiple myeloma at single-cell level by QM-FISH. *Blood Adv* 2022; 6(2): 441–451. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004992.
- Chretien ML, Corre J, Lauwers-Cances V et al. Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: which trisomies really matter? *Blood* 2015; 126(25): 2713–2719. doi: 10.1182/blood-2015-06-650242.
- Walker BA, Wardell CP, Muirson A et al. APOBEC family mutational signatures are associated with poor prognosis translocations in multiple myeloma. *Nat Commun* 2015; 6(1): 6997. doi: 10.1038/ncomms7997.
- Kuglík P, Filková H, Oltová A et al. Význam a současné možnosti diagnostiky cytogenetických změn u mnohočetného myelomu. *Vnitř Lek* 2006; 52 (Suppl 2): 76–78.
- Moreau P, Facon T, Leleu X et al. Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of multiple myeloma, especially in patients receiving intensive chemotherapy. *Blood* 2002; 100(5): 1579–1583. doi: 10.1182/blood-2002-03-0749.
- Walker BA, Wardell CP, Johnson DC et al. Characterization of IGH locus breakpoints in multiple myeloma indicates a subset of translocations appear to occur in pregerminal center B cells. *Blood* 2013; 121(17): 3413–3419. doi: 10.1182/blood-2012-12-471888.
- Chesi M, Bergsagel PL, Brents LA et al. Dysregulation of cyclin D1 by translocation into an IgH gamma switch region in two multiple myeloma cell lines. *Blood* 1996; 88(2): 674–681.
- Leiba M, Duek A, Amariglio N et al. Translocation t(11;14) in newly diagnosed patients with multiple myeloma: is it always favorable? *Genes Chromosomes Cancer* 2016; 55(9): 710–718. doi: 10.1002/gcc.22372.
- An G, Xu Y, Shi L et al. T(11;14) multiple myeloma: a subtype associated with distinct immunological features, immunophenotypic characteristics but divergent outcome. *Leuk Res* 2013; 37(10): 1251–1257. doi: 10.1016/j.leukres.2013.06.020.
- Lauring J, Abukhdeir AM, Konishi H et al. The multiple myeloma associated MMSET gene contributes to cellular adhesion, clonogenic growth, and tumorigenicity. *Blood* 2008; 111(2): 856–864. doi: 10.1182/blood-2007-05-088674.
- Nemec P, Zemanova Z, Kuglík P et al. Complex karyotype and translocation t(4;14) define patients with high-risk newly diagnosed multiple myeloma: results of CMG2002 trial. *Leuk Lymphoma* 2012; 53(5): 920–927. doi: 10.3109/10428194.2011.634042.
- Stong N, Ortiz-Estévez M, Towfic F et al. The location of the t(4;14) translocation breakpoint within the NSD2 gene identifies a subset of patients with high-risk NDMM. *Blood* 2023; 141(13): 1574–1583. doi: 10.1182/blood.2022016212.
- Hoang PH, Cornish AJ, Dobbins SE et al. Mutational processes contributing to the development of multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2019; 9(8): 60. doi: 10.1038/s41408-019-0221-9.
- Shaughnessy J, Gabrea A, Qi Y et al. Cyclin D3 at 6p21 is dysregulated by recurrent chromosomal translocations to immunoglobulin loci in multiple myeloma. *Blood* 2001; 98(1): 217–223. doi: 10.1182/blood.V98.1.217.
- Campo E, Jaffe ES, Cook JR et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 2022; 140(11): 1229–1253. doi: 10.1182/blood.2022015851.
- Oben B, Froyen G, MacLachlan KH et al. Whole-genome sequencing reveals progressive versus stable myeloma precursor conditions as two distinct entities. *Nat Commun* 2021; 12(1): 1861. doi: 10.1038/s41467-021-22140-0.
- Barwick BG, Neri P, Bahls NJ et al. Multiple myeloma immunoglobulin lambda translocations portend poor prognosis. *Nat Commun* 2019; 10(1): 1911. doi: 10.1038/s41467-019-09555-6.
- Walker BA, Leone PE, Chiecchio L et al. A compendium of myeloma-associated chromosomal copy number abnormalities and their prognostic value. *Blood* 2010; 116(15): e56–e65. doi: 10.1182/blood-2010-04-279596.
- Shi L, Wang S, Zangari M et al. Over-expression of CKS1B activates both MEK/ERK and JAK/STAT3 signaling pathways and promotes myeloma cell drug-resistance. *Oncotarget* 2010; 1(1): 22–33. doi: 10.18632/oncotarget.105.
- Smetana J, Berankova K, Zaoralova R et al. Gain(1)(q21) is an unfavorable genetic prognostic factor for patients with relapsed multiple myeloma treated with thalidomide but not for those treated with bortezomib. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; 13(2): 123–130. doi: 10.1016/j.clml.2012.11.012.
- Schavagouldze A, Talbot A, Perrot A et al. Biallelic deletion of 1p32 defines ultra-high-risk myeloma, but monoallelic del(1p32) remains a strong prognostic factor. *Blood* 2023; 141(11): 1308–1315. doi: 10.1182/blood.2022017863.
- Weinhold N, Ashby C, Rasche L et al. Clonal selection and double-hit events involving tumor suppressor genes underlie relapse in myeloma. *Blood* 2016; 128(13): 1735–1744. doi: 10.1182/blood-2016-06-723007.
- Ansari-Pour N, Samur M, Flynt E et al. Whole-genome analysis identifies novel drivers and high-risk double-hit events in relapsed/refractory myeloma. *Blood* 2023; 141(6): 620–633. doi: 10.1182/blood.2022017010.
- Shirazi F, Jones RJ, Singh RK et al. Activating KRAS, NRAS, and BRAF mutants enhance proteasome capacity and reduce endoplasmic reticulum stress in multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117(33): 20004–20014. doi: 10.1073/pnas.2005052117.
- Rustad EH, Yellapantula VD, Glodzik D et al. Revealing the impact of structural variants in multiple myeloma. *Blood Cancer Discov* 2020; 1(3): 258–273. doi: 10.1158/2643-3230.BCD-20-0132.
- Holland AJ, Cleveland DW. Chromoanagenesis and cancer: mechanisms and consequences of localized, complex chromosomal rearrangements. *Nat Med* 2012; 18(11): 1630–1638. doi: 10.1038/nm.2988.
- Guo W, Comai L, Henry IM. Chromoanagenesis in plants: triggers, mechanisms, and potential impact. *Trends Genet* 2023; 39(1): 34–45. doi: 10.1016/j.tig.2022.08.003.



47. Liu P, Erez A, Nagamani SCS et al. Chromosome catastrophes involve replication mechanisms generating complex genomic rearrangements. *Cell* 2011; 146(6): 889–903. doi: 10.1016/j.cell.2011.07.042.
48. Berry NK, Dixon-McIver A, Scott RJ et al. Detection of complex genomic signatures associated with risk in plasma cell disorders. *Cancer Genet* 2017; 218–219: 1–9. doi: 10.1016/j.cancergen.2017.08.004.
49. Maura F, Bolli N, Angelopoulos N et al. Genomic landscape and chronological reconstruction of driver events in multiple myeloma. *Nat Commun* 2019; 10(1): 3835. doi: 10.1038/s41467-019-11680-1.
50. Baca SC, Prandi D, Lawrence MS et al. Punctuated evolution of prostate cancer genomes. *Cell* 2013; 153(3): 666–677. doi: 10.1016/j.cell.2013.03.021.
51. Stephens PJ, Greenman CD, Fu B et al. Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development. *Cell* 2011; 144(1): 27–40. doi: 10.1016/j.cell.2010.11.055.
52. Ly P, Teitz LS, Kim DH et al. Selective Y centromere inactivation triggers chromosome shattering in micronuclei and repair by non-homologous end joining. *Nat Cell Biol* 2017; 19(1): 68–75. doi: 10.1038/ncb3450.
53. Korbel JO, Campbell PJ. Criteria for inference of chromothripsis in cancer genomes. *Cell* 2013; 152(6): 1226–1236. doi: 10.1016/j.cell.2013.02.023.
54. Hadi K, Yao X, Behr JM et al. Distinct classes of complex structural variation uncovered across thousands of cancer genome graphs. *Cell* 2020; 183(1): 197–210.e32. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.006.
55. Stevens JB, Abdallah BY, Liu G et al. Diverse system stresses: common mechanisms of chromosome fragmentation. *Cell Death Dis* 2011; 2(6): e178. doi: 10.1038/cddis.2011.60.
56. Zhang CZ, Spektor A, Cornils H et al. Chromothripsis from DNA damage in micronuclei. *Nature* 2015; 522(7555): 179–184. doi: 10.1038/nature14493.
57. Liu S, Kwon M, Mannino M et al. Nuclear envelope assembly defects link mitotic errors to chromothripsis. *Nature* 2018; 561(7724): 551–555. doi: 10.1038/s41586-018-0534-z.
58. Umbreit NT, Zhang CZ, Lynch LD et al. Mechanisms generating cancer genome complexity from a single cell division error. *Science* 2020; 368(6488): eaba0712. doi: 10.1126/science.aba0712.
59. Shimizu N, Shingaki K, Kaneko-Sasaguri Y et al. When, where and how the bridge breaks: anaphase bridge breakage plays a crucial role in gene amplification and HSR generation. *Exp Cell Res* 2005; 302(2): 233–243. doi: 10.1016/j.yexcr.2004.09.001.
60. Maciejowski J, Li Y, Bosco N et al. Chromothripsis and kataegis induced by telomere crisis. *Cell* 2015; 163(7): 1641–1654. doi: 10.1016/j.cell.2015.11.054.
61. Aaltonen LA, Abascal F, Abeshouse A et al. Pan-cancer analysis of whole genomes. *Nature* 2020; 578(7793): 82–93. doi: 10.1038/s41586-020-1969-6.
62. Ashby C, Boyle EM, Bauer MA et al. Structural variants shape the genomic landscape and clinical outcome of multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2022; 12(5): 1–9. doi: 10.1038/s41408-022-00673-x.
63. Shorokhova M, Nikolsky N, Grinchuk T. Chromothripsis-explosion in genetic science. *Cells* 2021; 10(5): 1102. doi: 10.3390/cells10051102.
64. Cortés-Ciriano I, Lee JJK, Xi R et al. Comprehensive analysis of chromothripsis in 2,658 human cancers using whole-genome sequencing. *Nat Genet* 2020; 52(3): 331–341. doi: 10.1038/s41588-019-0576-7.
65. Voronina N, Wong JKL, Hübschmann D et al. The landscape of chromothripsis across adult cancer types. *Nat Commun* 2020; 11(1): 2320. doi: 10.1038/s41467-020-16134-7.
66. Holstein SA, Asimakopoulos F, Azab AK et al. Proceedings from the blood and marrow transplant clinical trials network myeloma intergroup workshop on immune and cellular therapy in multiple myeloma. *Transplant Cell Ther* 2022; 28(8): 446–454. doi: 10.1016/j.jtct.2022.05.019.
67. Maura F, Boyle EM, Rustad EH et al. Chromothripsis as a pathogenic driver of multiple myeloma. *Semin Cell Dev Biol* 2022; 123: 115–123. doi: 10.1016/j.semcdb.2021.04.014.
68. Maclachlan KH, Rustad EH, Derkach A et al. Copy number signatures predict chromothripsis and clinical outcomes in newly diagnosed multiple myeloma. *Nat Commun* 2021; 12(1): 5172. doi: 10.1038/s41467-021-25469-8.
69. Smetana J, Oppelt J, Štork M et al. Chromothripsis 18 in multiple myeloma patient with rapid extramedullary relapse. *Mol Cytogenet* 2018; 11: 7. doi: 10.1186/s13039-018-0357-5.

# Evaluation pattern within tumor microenvironment and consequent gene expression in oral cancer

Hodnocení nádorového mikroprostředí a následné exprese genů u karcinomu ústní dutiny

Vasheghani Farahani A., Kavousi M., Jamshidian F.

Department of Biology, Faculty of Biological Sciences, East Tehran Branch (Ghiamsdasht), Islamic Azad University, Tehran, Iran

## Summary

**Background:** Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is one of the most common cancers in the head and neck squamous cell cancer group. The increasing frequency of oral carcinomas and their late-stage appearance is a major worldwide health concern. MicroRNAs (miRNAs) appear to play an important role in cancer growth and progression, according to growing data, whereas no information is available regarding *miR-7113-3p* and *miR-6721-5p* involvement in OSCC. In this article, the expression of *MAP2K1*, *miR-7113-3p*, and *miR-6721-5p* was examined for possible biological functions in the advancement of oral squamous cell carcinoma. **Material and methods:** We used quantitative real-time PCR (to examine the mRNA expression of *MAP2K1*, *miR-7113-3p*, and *miR-6721-5p* in fresh frozen OSCC tissues and adjacent normal fresh frozen tissues from 30 patients, and we investigated their relationship with clinical parameters. **Results:** *MAP2K1* expression was found to be dramatically increased in tumor tissues than in normal tissues, whereas *miR-7113-3p* and *miR-6721-5p* expression was significantly decreased. Furthermore, a statistical correlation of  $P = 0.04$  was also observed between increased *MAP2K1* expression and perineural invasion. Additionally, we noted that the downregulation of *miR-7113-3p* appears to correlate positively with overexpression of *MAP2K1* ( $P = 0.0218$ ), and a negative correlation was observed between downregulation of *miR-6721-5p* and overexpression of *MAP2K1* ( $P = 0.7771$ ). **Conclusion:** Based on these findings, *miR-7113-3p* and *miR-6721-5p* might be prospective biomarkers for OSCC patients, and could be utilized to detect OSCC at an early stage for future diagnosis. *MAP2K1* overexpression has been linked to the development of OSCC and perineural invasion.

## Key words

OSCC – *MAP2K1* target gene – *miR-7113-3p* – *miR-6721-5p* – quantitative real-time PCR

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

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

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

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



Dr. Faranak Jamshidian

Department of Biology  
Faculty of Biological Sciences  
East Tehran Branch (Ghiamsdasht)  
Islamic Azad University  
P.O. Box: 33955/16,  
Tehran, Iran  
e-mail:  
faranak.jamshidian@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 1. 2. 2023

Accepted/Přijato: 21. 9. 2023

doi: 10.48095/ccko202434

## Souhrn

**Výhodiska:** Dlaždicobuněčný karcinom ústní dutiny (oral squamous cell carcinoma – OSCC) je jedním z nejběžnějších nádorů ze skupin dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku. Zvyšující se výskyt karcinomů ústní dutiny a jejich zjištění v pokročilých stádiích je celosvětovým zdravotním problémem. Stále více údajů svědčí o tom, že při růstu a progresi zhoubných nádorů hrají důležitou roli microRNA (miRNAs), zatímco o významu *miR-7113-3p* a *miR-6721-5p* v OSCC nejsou k dispozici žádné informace. Tento článek pojednává o zkoumání exprese *MAP2K1*, *miR-7113-3p* a *miR-6721-5p* pro možné biologické funkce při rozvoji dlaždicobuněčného karcinomu ústní dutiny. **Materiál a metody:** Pomocí kvantitativní polymerázové řetězové reakce v reálném čase jsme stanovili expresi mRNA u *MAP2K1*, *miR-7113-3p* a *miR-6721-5p* v čerstvě zmrazených tkáních OSCC a v čerstvě zmrazených přilehlých normálních tkáních 30 pacientů a zkoumali jsme jejich vztah ke klinickým parametrům. **Výsledky:** Expres *MAP2K1* v nádorové tkáni byla oproti normálním tkáním významně vyšší, zatímco exprese *miR-7113-3p* a *miR-6721-5p* byla významně nižší. Také byla pozorována statistická korelace  $p = 0,04$  mezi zvýšenou expresí *MAP2K1* a perineurální invazí. Navíc jsme zaznamenali, že mezi down-regulací *miR-7113-3p* a zvýšenou expresí *MAP2K1* je pozitivní korelace ( $p = 0,0218$ ) a mezi down-regulací *miR-6721-5p* a zvýšenou expresí *MAP2K1* je negativní korelace ( $p = 0,7771$ ). **Závěr:** Z těchto nálezů vyplývá, že u pacientů s OSCC mohou *miR-7113-3p* a *miR-6721-5p* sloužit jako prospektivní biomarkery, které by v budoucnu mohly být využívány k detekci OSCC v časném stadiu. Zvýšená exprese *MAP2K1* je spojena s rozvojem OSCC a perineurální invazí.

## Klíčová slova

dlaždicobuněčný karcinom ústní dutiny – cílový gen *MAP2K1* – *miR-7113-3p* – *miR-6721-5p* – kvantitativní PCR v reálném čase

## Introduction

The OSCC is one of the deadliest head and neck tumors, since it has a high risk of recurrence and invasion [1]. The global incidence of oral cancer has held the sixth rank among all human malignancies, and according to the literatures, its mortality rate is so high [2]. Regardless of therapy advances, OSCC has a poor prognosis, and its diagnosis and prediction remain challenging using current biomarkers [3]. Determining genetic pathways that contribute to the pathogenesis of OSCC may aid in the development of therapeutic and diagnostic targets, which both have received insufficient experimental consideration [4]. A study published in 2017 by a group of Chinese researchers found that levels of component proteins of the MAPK signaling pathway tend to be higher in patients suffering oral cancer [5]. *MAP2K1*, a gene related with the MAPK signaling pathway, is overexpressed in numerous cancers and may be linked to a prognostic biomarker of head and neck squamous cell cancer (HNSCC) [6]. Because of the oncogenic and tumor suppressive functions of microRNAs (miRNAs), they can be used as potentially diagnostic and prognostic biomarkers for a wide range of types of cancer [7]. The miRNAs are short, non-coding RNA molecules of 15–22 nucleotides that modulate gene expression by silencing the target mRNA. The miRNA family plays an important regulatory role in variety fundamental biological processes such as cell divi-

tion, growth, and apoptosis [8]. In recent years, many researchers have conducted extensive studies on the abnormal expression of miRNAs in various disorders, including cancer. In a majority of cases, their expression is repressed compared with normal tissues. The first study to suggest a correlation between miRNAs and cancer was the detection of *miR-15a* and *miR-16-1* which were frequently deleted in genomic regions in chronic lymphocytic leukemia, between exon 2 and exon 5 of *Leu2* gene [9]. DNA methylation is a major regulator of miRNAs expression in OSCC, as it is in many other cancers. MiRNAs exhibit distinct expression patterns because tumor cells express themselves differently than normal cells. This vast spectrum of alterations in miRNA expression has also been noted between oral cancer cells and normal cells. In light of these findings, miRNAs may be beneficial as biomarkers for early-stage diagnosis of oral cancer, as well as in the introduction of cancer treatments and therapies based on miRNAs [10].

It has been confirmed that *hsa-miR-7113-5p* targets WNT10B in a previous study. According to microarray studies, this miRNA was downregulated in post-traumatic stress disorder [11]. Furthermore, research discovered that miR-6721 is linked to aberrant expression in patients with low cell-free DNA (cfDNA) fetal fractions [12]. Interestingly, alterations in the expression of *miR-7113-3p* and *miR-6721-5p*, as well as their correlation with the target gene *MAP2K1* in OSCC, have not yet to be exam-

ined in any research. In order to select *miR-7113-3p* and *miR-6721-5p*, we consulted the bioinformatics databases Mirwalk [13] and miRDB [14]. Therefore, the objective of the present study was to examine the changes in the expression levels of *miR-7113-3p*, *miR-6721-5p*, and *MAP2K1* in tumor and adjacent normal tissues from OSCC cells. *miR-7113-3p* and *miR-6721-5p* were selected as they were novel and no previous studies existed on the area this paper aimed at, to the best of our knowledge. In the final analysis, we determined that *MAP2K1* gene may be involved in OSCC malignancy progression by assessing the association of *MAP2K1* with clinical and pathologic features.

## Material and methods

### Cell collection

The study utilized 30 pairs of tumor and adjacent normal cell line collection. The samples were available at the Tumor Bank of Cancer Institute approved by an orthodontic specialist and a pathologist. We immediately preserved fresh tissue samples in liquid nitrogen and stored them at  $-80^{\circ}\text{C}$  until RNA extraction.

### RNA extraction and quantitative real-time PCR

After following the manufacturer's instructions, TRIZOL reagent was used to extract RNA (Invitrogen, Sigma, USA). Electrophoresis in 1.5% agarose gel and a Nanodrop ND-2000 spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) were used to confirm the qual-

**Tab. 1. Real-time quantitative polymerase chain reaction primers.****Genes 5'-3' primer sequence****MAP2K1**

F: GGTGTTCAAGGTCTCCACAAG

R: CCACGATGTACGGAGAGTTGCA

**miR-6721-5p**

F: CGGGCTGGGCAGGGGCTTATT

R: CGCAGGGTCCGAGGTATT

**miR-7113-3p**

F: TCCAGGGAGACAGTGTGTGA

R: CCAGTGCAGGGTCCGAGGTA

**ACTB**

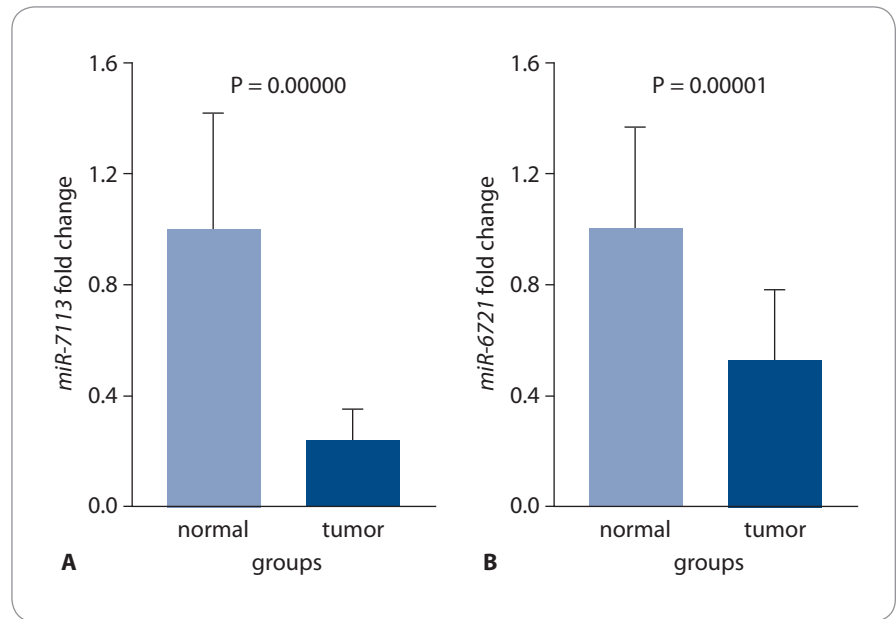
F: GATCAAGATCATTGCTCTCCTG

R: CTAGAAGCATTGCGGTGGAC

**U6**

F: CTCGCTTCGGCAGCAC

R: AGAGCAGGGTCCGAGGT

**Graph 1. Downregulated expressions of *miR-7113-3p* (A) and *miR-6721-5p* (B) in oral squamous cell carcinoma. Data are shown as means  $\pm$  SD of three separate experiments. The transcript levels were normalized to *U6* expression. ( $P < 0.050$ ;  $N = 30$ ).**

ity and quantity of extracted RNAs, respectively (the light absorption ratio of 260–280 nm in pure RNA is around 1.9–2.0 and it has a 28S to 18S bond strength of 2 : 1). Total extracted RNA was reverse transcribed using BioFACT's cDNA Synthesis kit to synthesize complementary DNA (cDNA) (Daejeon, South Korea), according to the manufacturer's protocol. Additionally, cDNA for miRNAs was synthesized using appropriate stem-loop RT primers and the MiR-Amp kit (Pars Genome, Iran). The SYBR Green RT-PCR Kit (BioFact, Daejeon, South Korea) was used to conduct the quantitative real-time PCR analysis on a Roche Exicycler<sup>TM</sup> 96 thermocycler. The following thermal cycling profile was used for quantitative real-time PCR on miRNAs and *MAP2K1*: 95 °C for 2 min, followed by 40 cycles of 95 °C for 15 s for denaturation, 60 °C for 30 s for annealing, and 72 °C for 20 s for elongation. By employing *ACTB* as a housekeeping gene, the expression of *MAP2K1* was normalized. In addition, the expression of *miR-7113-3p* and *miR-6721-5p* was standardized using *U6* as an endogenous control. Following completion of the preceding stages, the received information was checked for Melting curve and the obtained diagrams were examined for dimer forma-

tion. The findings of the melting curve of these samples revealed that the miRNAs product was proprietary and had their own TM, as well as a single peak, thus confirming the correctness of the primers and the accuracy of real-time PCR. Finally, the CT number was calculated using the provided data. Primers were designed using Oligo Analyzer and the Primer3plus program, evaluated for optimal properties through the BLAST program, and synthesized by BIONEER (Daejeon, South Korea). A summary of the primer sequences can be found in Tab. 1.

**Statistical analysis**

The results were provided as the mean  $\pm$  standard error of the mean of three identical experiments carried out in triplicate. GraphPad Prism software 9.0.0 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA) and SPSS software were used to analyze the data (version 21.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). To determine the normal distribution of sample data, the one-sample Kolmogorov-Smirnov test was performed. The independent-sample Kruskal-Wallis tests were used to evaluate the association between *MAP2K1* levels and clinicopathological features in OSCC patients. Furthermore, the one-way analysis of variance (ANOVA) was employed to

compare the levels of *MAP2K1* expression in different tumor sizes and clinical stages. The correlation between *miR-7113-3p*, *miR-6721-5p*, and *MAP2K1* expression was investigated applying Pearson's correlation and regression analysis. Gene expression differences were calculated using Genex6 software. In order to analyze the relationship between the levels of variables and disease probability, the odds ratio method was employed. This parameter was calculated using logistic regression in SPSS software. Finally, the diagnostic value was evaluated using the receiver operating characteristic (ROC) curve. A  $P$ -value  $\leq 0.050$  was regarded as statistically significant.

**Results*****miR-7113-3p* and *miR-6721-5p* expression was downregulated in OSCC**

The expression patterns of *miR-7113-3p* and *miR-6721-5p* were examined in 30 paired OSCC tissues and adjacent normal oral tissues using quantitative real-time PCR. *miR-7113-3p* and *miR-6721-5p* expression levels were both reduced, (4.24-folds and 1.85-folds, respectively) in OSCC tissues compared to normal tissues ( $P = 0.00000$  and  $P = 0.00001$ , respectively) (Graph 1).

**MAP2K1 gene expression was upregulated in OSCC**

In this investigation, quantitative real-time PCR was used to evaluate the expression of *MAP2K1* as a possible target for *miR-7113-3p* and *miR-6721-5p* in 30 paired OSCC tissues and adjacent normal oral tissues. Mirwalk and miRDB algorithms were used to discover potential co-targets of *miR-7113-3p* and *miR-6721-5p* in OSCC. Following that, online bioinformatics databases confirmed that *MAP2K1* might be an acceptable direct target for the corresponding miRNAs. *MAP2K1* expression was observed to be considerably higher (3.087-folds) in tumor tissues compared to adjacent normal oral tissues (P = 0.00000) (Graph 2).

**Correlation between MAP2K1 expression and miR-7113-3p, miR-6721-5p in OSCC patients**

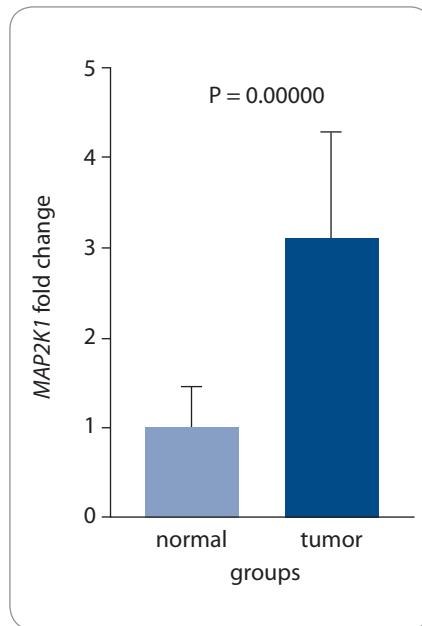
The Pearson’s correlation analysis was used to examine the connection between *miR-7113-3p* and *miR-6721-5p* levels and *MAP2K1* expression in OSCC. We discovered an inverse and significant correlation between *miR-7113-3p* downregulation and *MAP2K1* target gene overexpression in OSCC (r = -0.295, P = 0.021). A direct and nonsignificant correlation was also identified between *miR-6721-5p* downregulation and *MAP2K1* overexpression (r = 0.037, P = 0.777) (Graph 3).

**Potential diagnostic values of MAP2K1 in OSCC**

Based on ROC curve analysis, *MAP2K1* was evaluated for its potential to diagnose OSCC. The area under the curve (AUC) of *MAP2K1* was 0.9466 (95% CI = 0.8934–0.9999; P = 0.00000). The best cutting point is indicated by the threshold. This cutting point’s sensitivities and specificities are also provided. To choose the best cut point, a value of J or the Youden index is employed (J = 0.8333). The optimal *MAP2K1* cutting point is  $\Delta_{ct=6.8125}$  with a sensitivity of 0.8667 and a specificity of 0.9667 (Graph 4).

**Potential diagnostic values of miR-7113-3p and miR-6721-5p in OSCC**

Furthermore, the potential diagnostic value of *miR-7113-3p* and *miR-6721-5p*



**Graph 2. Quantitative real time polymerase chain reaction analysis of MAP2K1 expression in oral squamous cell cancer tissues and adjacent normal tissues (N = 30). The transcript levels were normalized to ACTB expression. The data are presented as means ± SD (P < 0.050).**

for OSCC was assessed by ROC curve analysis. According to the following tables, the value of AUC for *miR-7113-3p* is 0.9666 (95% CI = 0.9284–1; P = 0.00000), and for *miR-6721-5p*, the AUC is equal to 0.8261 (95% CI = 0.7155–0.9367; P = 0.00000) (Graph 5, 6).

**Association between MAP2K1 expression and clinicopathological features**

The association between *MAP2K1* expression levels and some other clinicopathological parameters was investigated in Tab. 2 to gain a better awareness of its possible function in the development of oral cancer. It was found that *MAP2K1* expression was remarkably associated with tumor PNI (P = 0.041). According to the presence of PNI in 30 patients, 37% were positive (N = 11), and 63% were negative (N = 19). *MAP2K1* expression was increased in all patients, although considering the small number of patients with PNI, the presence of PNI was significantly associated with *MAP2K1* upregulation (P < 0.05) (Tab. 2).

**Tab. 2. Clinicopathological characteristics and MAP2K1 expression.**

Clinico-pathological characteristic	Total cases (n=30)	P-value
tumor size (cm)		0.904
< 2	5	
2–5	14	
> 5	11	
pathological grading		0.865
I	17	
II	13	
clinical stage		0.139
I	3	
II	3	
III	7	
IV	17	
lymph node metastasis		0.601
yes	5	
no	24	
unknown	1	
depth invasion		0.865
yes	9	
no	21	
necrosis presence		0.345
yes	7	
no	23	
clinical metastasis		0.614
yes	1	
no	29	

**Discussion**

HNSCC is a serious public health issue globally, with a high fatality rate. The most frequent kind of HNSCC is OSCC, which remains a concern for head and neck specialists despite major advances in diagnostic techniques and treatments [15]. Oral cancer is a multifactorial disease caused by a combination of genetic abnormalities and environmental factors, the most important of which are tobacco and alcohol use [16]. Epigenetic alterations, such as DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNA modifications (miRNAs), have been shown to play an important regulatory role in the development and

progression of oral cancer [17]. MiRNAs seem to be essential in the epigenetic regulation of cellular processes such as cell cycle regulation, differentiation, apoptosis, and migration. MiRNA dysregulation leads to tumor-related events throughout cancer development [18]. In this way, miRNAs can control gene expression that is involved in cancer biology by acting as oncogenes or tumor suppressors [19].

In numerous recent studies, it has been shown that miRNAs expression is altered in oral squamous cell carcinoma, and some miRNAs are shown to function as tumor suppressors or tumor promoters during tumorigenesis. Tumor suppressor miRNAs like *miR-26-a*, *miR-99a-5p*, *miR-375*, and *miR-139-5p* were discovered to be downregulated in oral cancer and inhibit oncogenes, whereas oncomiRs like *miR-21*, *miR-31*, *miR-93*, *miR-211*, and *miR-373* were observed to be up-regulated in oral cancer and inhibit tumor suppressors [20]. Furthermore, it has been demonstrated in a study examining the expression of numerous miRNAs that miR-31 may be an ideal candidate for clinical application in oral cancer due to its high sensitivity in tissue, saliva, and plasma [21].

There have been some important candidate miRNAs implicated in progression of oral cancer as earlier studies demonstrated. Downregulation of miR-125a, miR-184, and miR-16 as well as upregulation of miR-96 were noted in both oral tumors and surgical margins, suggesting combinatorial regulation of these miRNAs and target transcription factors contributes to oral tumorigenesis and is useful in detecting minimal residual disease after surgery [22].

While *miR-7113-3p* and *miR-6721-5p* have frequently been reported to contribute in a variety of cancers, no study has evaluated their expression in OSCC. For instance, miR-7113 was upregulated by AnAc in MDA-MB-231 cells and targets host gene *NDUFS8* to cause breast cancer [23]. According to Guo's research, *hsa-miR-7113-3p* participates in the LINC00973-miRNA-mRNA cRNA network, which is enhanced in non-small-cell lung cancer tissues [24]. According to the findings, the circ 0034467\_ *miR-6721-5p* -

SLC19A1 regulatory network may serve as a key regulator in prostate cancer [25]. Additionally, one study demonstrated that *miR-6721-5p* was downregulated by *HOXC6*, another gene related to cancer progression [26]. Based on these results, *miR-7113-3p* and *miR-6721-5p* could represent potential biomarkers in OSCC and different cancers by exerting oncogenic or tumor-suppressive functions. It is, however, necessary to conduct more research to verify these findings.

The current study aimed to discover new diagnostic or prognostic biomarkers for OSCC. *MiR-7113-3p* and *miR-6721-5p* are significantly downregulated in OSCC tissues compared to normal tissues, according to our analyses. The role of *MAP2K1* in tumorigenesis and cancer progression has been noted previously as a candidate for further studies. Activated *MAP2K1* promotes cancer cell proliferation and confers drug resistance. The results of Zhe Jin's study suggested that blocking *MAP2K1* and *miR-330-3p* also inhibited the ability of HepG2 cells to migrate. In this study, *miR-330-3p* suppressed migration of liver cancer cells by interacting with *MAP2K1* [27]. In addition, You et al. observed *MAP2K1* overexpression in non-small cell lung cancer, and discovered that *miR-449a* regulated *MAP2K1* expression by directly targeting its 3'UTR [28]. *MAP2K1* mutations have been identified at a lower frequency in several cancers, including lung adenocarcinoma, melanoma and gastric cancer. About 1% of HNSCC cases exhibit *MAP2K1* mutations, the same as lung cancer [29]. *MAP2K1* has been shown to regulate tumorigenic development in OSCC. It is primarily responsible for cancer proliferation, chemoresistance, invasion, and migration in oral cancer [30]. Further studies identified that *MAP2K1* activation increased CD44 expression and promoter activity, whereas CD44 attenuation reduced both *in vitro* migration and *in vivo* oral tumor formation [31]. According to another study, *MAP2K1* activation frequently occurs in oral malignancies and is linked to tumor cell proliferation, migration, and invasion by regulating antiapoptotic and proliferative pathways [32]. These findings confirmed what we had discovered.

Based on bioinformatics analysis, we identified *MAP2K1* as a direct target of *miR-7113-3p* and *miR-6721-5p*. We discovered a significant increase in *MAP2K1* gene expression in tumor tissues, particularly in comparison to adjacent normal tissues from OSCC patients, which supports previously reported results. Moreover, *miR-7113-3p* and *miR-6721-5p* expression levels were significantly decreased. In the current study, we correlated the expression level of *miR-7113-3p* and *miR-6721-5p* to *MAP2K1* mRNA and we observed a significant inverse correlation between *miR-7113-3p* downregulation and *MAP2K1* target gene overexpression in OSCC ( $r = -0.295$ ,  $P = 0.021$ ). There was also a non-significant association between *miR-6721-5p* downregulation and *MAP2K1* overexpression ( $r = 0.037$ ,  $P = 0.777$ ). PNI is a form of tumor progression in which cancer cells encroach along nerves [33]. PNI is well known to be associated with a poor outcome in cancers of the colorectal, pancreas, and salivary glands. PNI has been reported to occur in 2–82% of oral squamous cell carcinoma. There is also a correlation between PNI and prognostic factors [34]. According to the present study, there was a significant association between *MAP2K1* overexpression and PNI status in OSCC tumors ( $P = 0.041$ ) and no remarkable association was found between vascular and depth invasions with *MAP2K1* overexpression ( $P = 0.627$  and  $P = 0.865$  respectively). Additionally, we observed increased *MAP2K1* expression in tumors in late stages (grade II), but no significant correlation was found ( $P = 0.139$ ). According to the results of the present study, the overexpression of *MAP2K1* is not correlated with necrosis presence ( $P = 0.345$ ), clinical metastasis ( $P = 0.614$ ), tumor size ( $P = 0.904$ ), pathological grading ( $P = 0.865$ ), smoking status ( $P = 0.443$ ) and family history ( $P = 0.456$ ). To confirm these results, better understand the connection between the *MAP2K1* gene and *miR-7113-3p* and *miR-6721-5p* expression in oral cancer malignancy, and modify the aggressive behavior of oral cancer cells in clinical trials, additional research on the expression of the *MAP2K1* protein is required.

Sample size, repetition cycles and multiple analyses to endorse the result were the limitations of our study.

## Conclusion

The results of this study revealed the first evidence of evaluation of *miR-7113-3p* and *miR-6721-5p* expression in OSCC and showed increased expression of the *MAP2K1* gene and decreased expression of *miR-7113-3p* and *miR-6721-5p* in tumor tissues, compared to normal adjacent tissues. As potential diagnostic and prognostic biomarkers for OSCC patients, *miR-7113-3p* and *miR-6721-5p* have the potential to become powerful biomarkers in the near future, and they may even contribute to the early diagnosis and prognosis of this disease.

## References

- Zhao W, Cui Y, Liu L et al. Splicing factor derived circular RNA circUHRF1 accelerates oral squamous cell carcinoma tumorigenesis via feedback loop. *Cell Death Differ* 2020; 27(3): 919–933. doi: 10.1038/s41418-019-0423-5.
- Roi A, Roi CI, Negruțiu ML et al. The challenges of OSCC diagnosis: salivary cytokines as potential biomarkers. *J Clin Med* 2020; 9(9): 2866. doi: 10.3390/jcm9092866.
- Ries J, Baran C, Wehrhan F et al. The altered expression levels of miR-186, miR-494 and miR-3651 in OSCC tissue vary from those of the whole blood of OSCC patients. *Cancer Biomark* 2019; 24(1): 19–30. doi: 10.3233/CBM-180032.
- Chang K-W, Liu C-J, Chu T-H et al. Association between high miR-211 microRNA expression and the poor prognosis of oral carcinoma. *J Dent Res* 2008; 87(11): 1063–1068. doi: 10.1177/154405910808701116.
- Peng Q, Deng Z, Pan H et al. Mitogen-activated protein kinase signaling pathway in oral cancer. *Oncol Lett* 2018; 15(2): 1379–1388. doi: 10.3892/ol.2017.7491.
- Lawal B, Lee C-Y, Mokgautsi N et al. mTOR/EGFR/iNO S/MAP2K1/FGFR/TGFB1 are druggable candidates for N-(2, 4-difluorophenyl)-2', 4'- difluoro-4-hydroxybiphenyl-3-carboxamide (NSC765598), with consequent anticancer implications. *Front Oncol* 2021; 11: 656738. doi: 10.3389/fonc.2021.656738.
- Baghaei F, Abdollahi A, Mohammadpour H et al. PTEN and miR-26b: promising prognostic biomarkers in initiation and progression of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2019; 48(1): 31–35. doi: 10.1111/jop.12794.
- Shan C, Chen X, Cai H et al. The emerging roles of autophagy-related microRNAs in cancer. *Int J Biol Sci* 2021; 17(1): 134–150. doi: 10.7150/ijbs.50773.
- Acunzo M, Romano G, Wernicke D et al. MicroRNA and cancer – a brief overview. *Adv Biol Regul* 2015; 57: 1–9. doi: 10.1016/j.jbbior.2014.09.013.
- Yoshizawa JM, Wong DT. Salivary microRNAs and oral cancer detection. *Methods Mol Biol* 2013; 936: 313–324. doi: 10.1007/978-1-62703-083-0\_24.
- Bam M, Yang X, Busbee BP et al. Increased H3K4me3 methylation and decreased miR-7113-5p expression lead to enhanced Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in immune cells from PTSD patients leading to inflammatory phenotype. *Mol Med* 2020; 26(1): 110. doi: 10.1186/s10020-020-00238-3.
- Santoro G, Lapucci C, Giannoccaro M et al. Abnormal circulating maternal miRNA expression is associated with a low (< 4%) cell-free DNA fetal fraction. *Diagnostics* 2021; 11(11): 2108. doi: 10.3390/diagnostics11112108.
- <http://mirwalk.uni-hd.de>.
- <http://mirdb.org>.
- Capote-Moreno A, Brabyn P, Muñoz-Guerra M et al. Oral squamous cell carcinoma: epidemiological study and risk factor assessment based on a 39-year series. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2020; 49(12): 1525–1534. doi: 10.1016/j.ijom.2020.03.009.
- Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(9): 11884–11894.
- Irimie AI, Ciocan C, Gulei D et al. Current insights into oral cancer epigenetics. *Int J Mol Sci* 2018; 19(3): 670. doi: 10.3390/ijms19030670.
- Rapado-González Ó, López-López R, López-Cedrún JL et al. Cell-free microRNAs as potential oral cancer biomarkers: from diagnosis to therapy. *Cells* 2019; 8(12): 1653. doi: 10.3390/cells8121653.
- Barbato S, Solaini G, Fabbri M. MicroRNAs in oncogenesis and tumor suppression. *Int Rev Cell Mol Biol* 2017; 333: 229–268. doi: 10.1016/bs.ircmb.2017.05.001.
- D'Souza W, Kumar A. MicroRNAs in oral cancer: moving from bench to bed as next generation medicine. *Oral Oncol* 2020; 111: 104916. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104916.
- Fang C, Li Y. Prospective applications of microRNAs in oral cancer. *Oncol Lett* 2019; 18(4): 3974–3984. doi: 10.3892/ol.2019.10751.
- Maleki N, Karami F, Heyati S et al. MiR-329-containing small extracellular vesicles derived from breast tumor cells promote endothelial cell angiogenesis through activating KDM1A and VEGF. *Ukr Biochem J* 2021; 93(4): 37–44. doi: 10.15407/ubj93.04.037.
- Schultz DJ, Muluwngwi P, Alizadeh-Rad N et al. Genome-wide miRNA response to anacardic acid in breast cancer cells. *PLoS One* 2017; 12(9): e0184471. doi: 10.1371/journal.pone.0184471.
- Guo Q, Li D, Luo X et al. The regulatory network and potential role of LINC00973-miRNA-mRNA ceRNA in the progression of non-small-cell lung cancer. *Front Immunol* 2021; 12: 684807. doi: 10.3389/fimmu.2021.684807.
- Xia Q, Ding T, Zhang G et al. Circular RNA expression profiling identifies prostate cancer-specific circRNAs in prostate cancer. *Cell Physiol Biochem* 2018; 50(5): 1903–1915. doi: 10.1159/000494870.
- Jeong S, Kim S-A, Ahn S-G. HOXC6-mediated miR-188-5p expression induces cell migration through the inhibition of the tumor suppressor FOXN2. *Int J Mol Sci* 2021; 23(1): 9. doi: 10.3390/ijms23010009.
- Jin Z, Jia B, Tan L et al. MiR-330-3p suppresses liver cancer cell migration by targeting MAP2K1. *Oncol Lett* 2019; 18(1): 314–320. doi: 10.3892/ol.2019.10280.
- You J, Zhang Y, Li Y et al. MiR-449a suppresses cell invasion by inhibiting MAP2K1 in non-small cell lung cancer. *Am J Cancer Res* 2015; 5(9): 2730–2744.
- Jain AP, Patel K, Pinto S et al. MAP2K1 is a potential therapeutic target in erlotinib resistant head and neck squamous cell carcinoma. *Sci Rep* 2019; 9(1): 18793. doi: 10.1038/s41598-019-55208-5.
- Lien M-Y, Chang A-C, Tsai H-C et al. Monocyte chemoattractant protein 1 promotes VEGF-A expression in OSCC by activating ILK and MEK1/2 signaling and down-regulating miR-29c. *Front Oncol* 2020; 10: 592415. doi: 10.3389/fonc.2020.592415.
- Judd NP, Winkler AE, Murillo-Sauca O et al. ERK1/2 regulation of CD44 modulates oral cancer aggressiveness. *Cancer Res* 2012; 72(1): 365–374. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1831.
- Lin C, Tu C, Ma Y et al. Curcumin analog EF24 induces apoptosis and downregulates the mitogen activated protein kinase/extracellular signal-regulated signaling pathway in oral squamous cell carcinoma. *Mol Med Rep* 2017; 16(4): 4927–4933. doi: 10.3892/mmr.2017.7189.
- Zhang M, Zhu Z-L, Gao X-L et al. Functions of chemokines in the perineural invasion of tumors. *Int J Oncol* 2018; 52(5): 1369–1379. doi: 10.3892/ijo.2018.4311.
- Matsushita Y, Yamamoto S, Takahashi H et al. A clinicopathological study of perineural invasion and vascular invasion in oral tongue squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015; 44(5): 543–548. doi: 10.1016/j.ijom.2015.01.018.

For Fig. 3–6, see the online version of the article at [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz).

# Analysis of the effect of baseline detection and early clearance of ct-DNA, on survival outcomes among patients with advanced EGFR-mutant non-small cell lung cancer

Analýza efektu detekce časně clearance ct-DNA při baseline na přežití u pacientů s pokročilým EGFR mutovaným nemalobuněčným karcinomem plic

Joel A.<sup>1</sup>, Abarna R.<sup>2</sup>, Chacko R. T.<sup>1</sup>, Singh A.<sup>1</sup>, Georgy J. T.<sup>1</sup>, John A. O.<sup>1</sup>, Thumaty D. B.<sup>1</sup>, Balukrishna S.<sup>3</sup>, Isiah R.<sup>3</sup>, Paavamani S.<sup>3</sup>, Kodiatt T. A.<sup>4</sup>, Rima S.<sup>4</sup>, Rebekah G.<sup>5</sup>, Pai R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Oncology, Christian Medical College and Hospital, Vellore, India

<sup>2</sup>Department of Molecular Pathology, Christian Medical College and Hospital, Vellore, India

<sup>3</sup>Department of Radiotherapy, Christian Medical College and Hospital, Vellore, India

<sup>4</sup>Department of Pathology, Christian Medical College and Hospital, Vellore, India

<sup>5</sup>Department of Biostatistics, Christian Medical College and Hospital, Vellore, India

## Summary

**Background:** To determine if circulating tumor DNA (ct-DNA) dynamics of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation in plasma can identify a subset of patients with EGFR-mutant (EGFR-m) non-small cell lung cancer (NSCLC) with inferior survival outcomes, we analyzed and compared survival outcomes among patients with and without baseline presence and early clearance of EGFR ct-DNA in plasma. **Material and methods:** For 66 patients newly diagnosed with EGFR-m NSCLC, plasma samples were collected at baseline and 1<sup>st</sup> response assessment at 12–24 weeks for extraction of ct-DNA. Estimation of ct-DNA (EGFR exons 18, 19, 20 and 21) was done using droplet digital polymerase chain reaction (dd-PCR) on the QX200 ddPCR system (BioRad, USA). Patients with detectable EGFR ct-DNA at baseline (sample 1), with either undetectable or persistent detectable ct-DNA in sample 2 were classified as clearers and non-clearers, respectively. **Results:** Fifty-three patients received 1<sup>st</sup>/2<sup>nd</sup> generation EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and 13 received either 3<sup>rd</sup> generation TKI (osimertinib) or chemotherapy plus gefitinib. The baseline ct-DNA-positive group had more patients with extra thoracic disease (60.4 vs. 48.5%). For the entire cohort, there was no difference in median progression-free survival (PFS) among baseline ct-DNA-negative (13.57 months) vs. ct-DNA-positive patients (12.32 months) (HR 0.74). There was a significant improvement of PFS among early ct-DNA clearers vs. non-clearers (12.32 vs. 9.92 months; HR 0.57). For those treated with 1<sup>st</sup>/2<sup>nd</sup> generation EGFR TKIs, this improvement in median PFS among early ct-DNA clearers vs. non-clearers was more apparent (11.76 vs. 6.8 months; HR 0.34). **Conclusions:** Baseline detection of the presence of ct-DNA of EGFR mutation in plasma was not predictive of first-line PFS, but is associated with extra thoracic disease. Patients with EGFR mutation and persistence of ct-DNA at first follow-up have worse PFS and overall survival (OS) in comparison to those clearing the same in plasma, especially among those treated with 1<sup>st</sup>/2<sup>nd</sup> generation EGFR TKIs.

## Key words

advanced non-small cell lung cancer – EGFR mutation – ct-DNA – mutant allele frequency – EGFR tyrosine kinase inhibitors

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

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

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

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



Prof. Raju Titus Chacko, MD  
Department of Medical Oncology  
Christian Medical College and  
Hospital  
Vellore, India-632004  
e-mail: rchacko@cmcvellore.ac.in,  
chacko.rt60@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 7. 9. 2024

Accepted/Přijato: 29. 10. 2024

doi: 10.48095/ccko202440



## Souhrn

**Východiska:** Abychom stanovili, zda dynamika cirkulující nádorové DNA (circulating tumor DNA – ct-DNA) pro mutaci receptoru pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor – EGFR) v plazmě může identifikovat podsoubor pacientů s EGFR-mutovaným (EGFR-m) nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) s horšími výsledky přežití, analyzovali a srovnali jsme přežití pacientů s časnou clearance ct-DNA EGFR v plazmě při baseline a přežití pacientů bez časné clearance ct-DNA. **Materiál a metody:** U 66 pacientů s nově diagnostikovaným EGFR-m NSCLC byly kvůli extrakci ct-DNA odebrány vzorky plazmy při baseline a v době prvního hodnocení odpovědi na léčbu za 12–24 týdnů. Stanovení ct-DNA (EGFR exony 18, 19, 20 a 21) bylo provedeno pomocí kapkové digitální polymerázové řetězové reakce na systému QX200 ddPCR (BioRad, USA). Pacienti s detekovatelnou EGFR ct-DNA při baseline (vzorek 1) a buď s nedetekovatelnou nebo stále detekovatelnou ct-DNA ve vzorku 2 byli klasifikováni jako „clearers“ nebo „non-clearers“. **Výsledky:** Padesát tři pacientů dostávalo EGFR inhibitory tyrozinkinázy (tyrosine kinase inhibitors – TKIs) první nebo druhé generace a 13 pacientů dostávalo buď TKI třetí generace (osimertinib) nebo chemoterapii plus gefitinib. Ve skupině s pozitivní ct-DNA při baseline bylo více pacientů s mimohrudním onemocněním (60,4 vs. 48,5 %). V celé kohortě nebyl rozdíl v mediánu přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) mezi pacienty s negativní ct-DNA při baseline (13,57 měsíce) a pacienty s pozitivní ct-DNA (12,32 měsíce) (HR 0,74). V PFS bylo zaznamenáno výrazné zlepšení u pacientů s časnou clearance ct-DNA oproti pacientům bez této clearance (12,32 vs. 9,92 měsíce; HR 0,57). U pacientů léčených EGFR TKI první nebo druhé generace bylo zlepšení v mediánu PFS u pacientů s časnou clearance patrnější oproti pacientům bez této clearance (11,76 vs. 6,8 měsíce; HR 0,34). **Závěr:** Detekce přítomnosti ct-DNA pro mutaci EGFR v plazmě neměla z hlediska PFS po léčbě v první linii prediktivní význam, ale byla spojena s výskytem mimohrudního onemocnění. Pacienti s mutací EGFR a přetrvávající výskytem ct-DNA při prvním kontrolním vyšetření mají horší PFS a celkové přežití oproti pacientům, u kterých byla zaznamenána clearance ct-DNA z plazmy, což se týká zejména pacientů léčených EGFR TKI první nebo druhé generace.

## Klíčová slova

pokročilý nemalobuněčný karcinom plic – mutace EGFR – ct-DNA – frekvence mutovaných alel – EGFR inhibitory tyrozinkinázy

## Introduction

The therapeutic landscape of first-line management of advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with a driver mutation in the epidermal growth factor receptor (EGFR) now ranges from EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs), a combination of chemotherapy with 1<sup>st</sup> generation EGFR TKIs, EGFR TKIs + vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors (bevacizumab/ ramucirumab) to chemo-immunotherapy [1–3]. Patients treated with 1<sup>st</sup>/2<sup>nd</sup> generation EGFR TKIs eventually develop resistance and progress within 9–12 months of treatment, a large percentage of which is attributed to the acquired mutant T790M [2]. Though testing systems to detect T790M are readily available, a significant proportion of patients may not receive second or subsequent lines of systemic therapy in the real world; more so in low middle income countries (LMIC) [1,4,5]. It is also well established that first-line chemotherapy + TKI combinations show an overall survival (OS) benefit and are feasible in the LMIC setting, though this option is associated with three-weekly hospital visits, higher toxicity when compared to TKIs alone, and is also beset by the relative dearth of information regarding the patterns of resistance that emerge while on treatment [1,6].

The initial use of detection of the presence of EGFR mutation in the ct-

-DNA in plasma was limited to the detection of the presence of resistant mutations (mostly T790M). With the arrival of newer and more sensitive techniques like the digital droplet polymerase chain reaction (ddPCR), the detection of the presence of various EGFR mutants in ct-DNA in blood and their quantification in the form of mutant allele frequency (MAF), is feasible, with prior reports correlating baseline presence of ct-DNA in blood with poorer survival outcomes [7–11]. The ddPCR platform not only detects the presence of T790M mutation (both at baseline and progression) but also enables its quantification in the form of MAF; MAF-based longitudinal monitoring in the T790M mutant population has helped predict clinical outcomes in the second line setting [7,11–13].

In addition, there is emerging information with respect to the correlation between the baseline presence and early clearance of ct-DNA of EGFR mutation in plasma to survival outcomes among patients treated with EGFR TKIs in the first-line setting [10,11,14–18]. These data thus point towards the utility of early ct-DNA clearance as a prognostic indicator in the management of these patients.

Our study is an initial analysis of a longitudinal analysis of ct-DNA dynamics among patients with EGFR-mutant (EGFR-m) NSCLC treated in the first-

line and aimed to determine whether baseline detection and early clearance of ct-DNA of EGFR mutation in plasma (using dd-PCR) correlated with survival outcomes.

## Materials and methods

### Study setting

This prospective single centre cohort study was carried out at a teaching hospital in South India. We enrolled all consecutive newly diagnosed cases of advanced EGFR-m NSCLC, who were treated in the first line between August 2018 and November 2020.

### Patient selection

This is an initial report of a prospective study designed to assess the role of serial longitudinal monitoring of plasma ct-DNA among all patients with EGFR-m NSCLC, commencing first-line treatment with 1<sup>st</sup>/2<sup>nd</sup> generation EGFR TKI. However, after the emergence of practice changing data supporting the use of both osimertinib and chemotherapy + gefitinib combination as first-line treatments, we included these patients, too.

All patients with newly diagnosed, histologically proven EGFR-m (exon 18, 19, 20 or 21 mutation) NSCLC-adenocarcinoma (stage IIIB or IV), aged  $\geq$  18 years, with Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0–2,

planned for the treatment with EGFR TKIs or chemotherapy + EGFR TKI combination, were enrolled. Written informed consent was obtained from all patients. Patients who did not have a baseline blood sample, received palliative radiotherapy to the primary mass prior to the start of TKI or harbored a *de novo* T790M mutation detected during routine baseline evaluation were excluded. The study was approved by the Institutional Review Board (IRB) of the Christian Medical College, Vellore (IRB Min No 10452 dated 14/12/2016).

### Sample collection

At baseline, EGFR mutational analysis was performed on formalin-fixed paraffin embedded tissues (FFPE) sections. Following confirmation of EGFR mutation in tissue, after obtaining informed consent, the first blood sample (Sample 1- baseline) was collected prior to initiation of first-line treatment. The next blood sample (Sample 2) was collected at the next follow-up, between 3–4 months from initiation of first-line treatment. Since a large number of our patients travel from other states for treatment at our centre and since patients recruited in 2020 could not report at 3–4 months for their first reassessment due to the COVID pandemic, we included those reporting up to 6 months from diagnosis for assessment of the second sample (Sample 2) for analysis for early clearance of ct-DNA of EGFR mutation in plasma. Patients with a detectable EGFR ct-DNA in plasma at baseline, which became undetectable in the second sample were classified as clearers while those in whom the EGFR ct-DNA was persistently detectable in the second sample were classified as non-clearers.

### Molecular testing for EGFR-technique

A) DNA extraction from tissue: Formalin fixed paraffin embedded (FFPE) blocks were examined and the area with maximum tumor cellularity was identified. Extraction was performed with 3–4 5- $\mu$ m sections using the DNA FFPE tissue extraction kit (Qiagen India). The DNA was quantitated using the Nanodrop (NanoDrop tech-

nologies, USA), the 260/280 ratio was determined and used for EGFR mutational analysis by ddPCR.

- B) Blood: Ten mL of peripheral venous blood was collected in PAXgene blood cf-DNA tube (QIAGEN, India). Briefly, the tube was centrifuged at 1,900 g for 15 min at room temperature, the plasma was removed into another conical tube and frozen at  $-800^{\circ}\text{C}$  until further use. Cell-free DNA (cf-DNA) was extracted from plasma using the Quick cf-DNA serum and plasma kit (Zymo research, USA) and the DNA was stored at  $-200^{\circ}\text{C}$  until further use.
- C) Droplet digital PCR (ddPCR): Droplet digital PCR was performed on the QX200 ddPCR system (BioRad, USA) using the prime PCR assays for detection of mutants including E746-A750 deletion, L858R, and T790M (BioRad, USA). The cycling conditions for PCR included an initial incubation at  $95^{\circ}\text{C}$  for 10 min, followed by 40 cycles of  $94^{\circ}\text{C}$  for 30 s and  $55^{\circ}\text{C}$  for 60 s and final enzyme inactivation at  $98^{\circ}\text{C}$  for 10 min. The digital PCR data was analyzed using the Quanta Soft analytical software package version 1.3.2.0 (BioRad, USA). The baseline tissue, baseline plasma sample and all subsequent plasma samples were analyzed by ddPCR. The data generated were expressed as copies of target/microliter (copies/ $\mu\text{L}$ ). The concentration was calculated using the formula:  $-\ln(N_{\text{neg}}/N)/V_{\text{droplet}}$  where  $V_{\text{droplet}}$  = volume of droplet,  $N_{\text{neg}}$  = number of negative droplets,  $N$  = total number of droplets and  $E$  = observed fraction of droplets. During standardization, DNA from NCI-H1975 (harbouring T790M) was serially diluted in human reference genomic DNA (catalogue no. G1471, Promega) to achieve decreasing ratios (from 1 : 100 to 1 : 10,000) helping to determine the sensitivity of the assay. In all subsequent runs, the same human reference genomic DNA was also included as a negative control.

### Clinical parameters

We collected information on patient demographics, smoking status, staging, disease extent, details of treatment including date of initiation and periodic

follow-up. All patients with EGFR-m NSCLC were treated with 1<sup>st</sup>/2<sup>nd</sup> generation EGFR TKIs (gefitinib, erlotinib or afatinib), 3<sup>rd</sup> generation TKI (osimertinib) or chemotherapy (pemetrexed and carboplatin) + TKI (gefitinib) combination. Dose modifications were done as per standard clinical practice and first-line treatment was continued till either disease progression or unacceptable toxicity. Patients underwent reassessment with contrast enhanced CT of the thorax at their first follow-up visit, 3–4 months from the start of their first-line treatment. Details at progression were also noted, including the presence of T790M mutation. Following disease progression, data for OS analysis were still collected; by review of outpatient records or by telephonic follow-up.

### Efficacy assessments

Our primary and secondary endpoints were progression free survival (PFS) and OS, respectively. These were further compared among patients with ct-DNA positive vs. negative at baseline and also among clearers vs. non-clearers. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST), version 1.1, were used to assess patients' response to treatment.

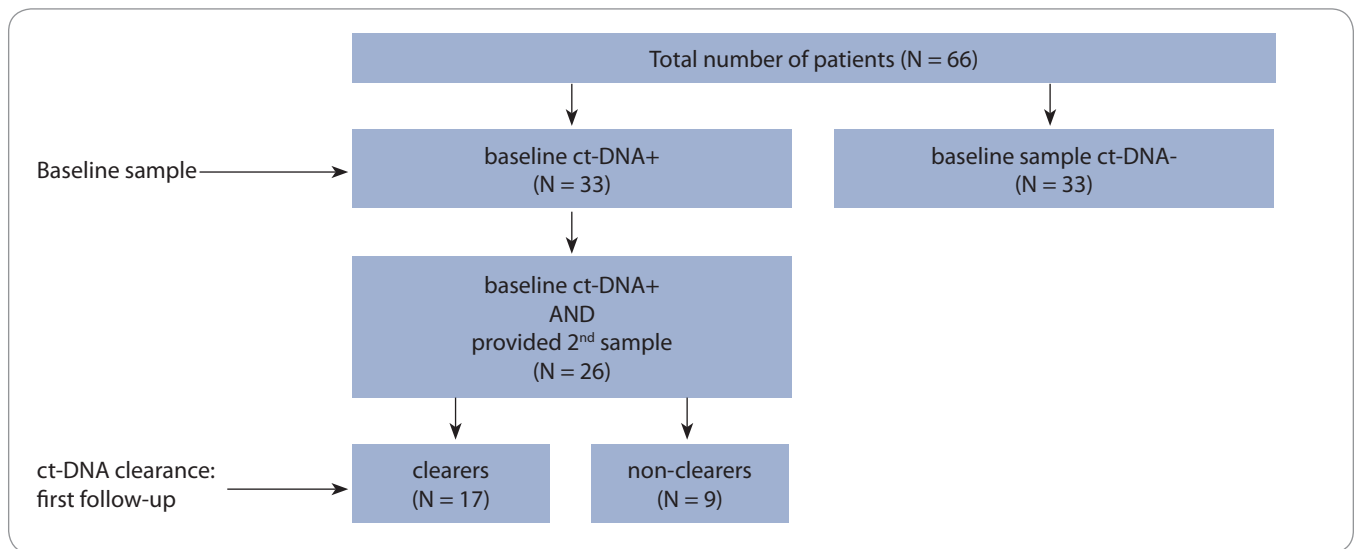
### Statistical analysis

The data were entered in Epi Info Version 7.2.3.1 and analyzed on Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 21. Graphs were plotted using RStudio Version 1.3.1093; R version 4.0.0. Categorical variables were compared using the chi square and Fisher's exact tests. Survival analysis was done using the Kaplan-Meier method, and comparison between groups using the Cox-Mantel log-rank test. PFS was calculated from the date of initiation of first-line treatment to the date of progression or death. OS was calculated from the date of diagnosis of advanced NSCLC to the date of the last follow-up or death.

## Results

### Patients

We recruited 66 patients in the study (Scheme 1). The demographics and clinical characteristics are summarised in



**Scheme 1. STROBE diagram for study population.**

STROBE – strengthening the reporting of observational studies in epidemiology.

Tab. 1. The median age at diagnosis was 57 years (range 31–85). Three patients (4.5%) had oligometastatic disease. *De novo* brain metastases were present in 7 (10.6%) patients. Extra thoracic disease involvement was seen in 36 (54.5%) patients and 6 (9.1%) patients had  $\geq 2$  sites of extra thoracic involvement. Forty-nine (74.2%) patients were treated with 1<sup>st</sup> generation EGFR TKI (gefitinib/erlotinib), 4 (6%) with second generation TKI (afatinib), 12 (17.9%) with 3<sup>rd</sup> generation TKI (osimertinib) and 1 (1.5%) was treated with chemotherapy + TKI (carboplatin + pemetrexed) with gefitinib. The median follow-up was 13.8 months (range 1–31.44).

#### Baseline plasma ct-DNA detection of EGFR exon 19/21

At diagnosis, 33 (50%) patients had a detectable ct-DNA in plasma (based on the MAF cutoff 0.1%). This cutoff was used as this was the documented lower limit of detection for the dd-PCR assay. Thus, the concordance between the tissue and liquid biopsy for the detection of EGFR mutation on dd-PCR was 50% (33 out of 66).

#### Correlation of baseline ct-DNA detection in plasma with baseline characteristics, disease burden and response rates

This is highlighted in Tab. 1. All three patients with oligometastatic disease were

ct-DNA negative at baseline. A higher proportion of patients in the baseline ct-DNA positive group had extra thoracic disease (60.4%) in contrast to those who were ct-DNA negative at baseline (48.5%). The overall response rates were 93.9% and 81.8% in the ct-DNA positive and ct-DNA negative cohorts, respectively. Response assessment was not available in 6 (18.2%) patients in the ct-DNA negative cohort. The proportion of non-smokers were equal in the two groups (baseline ct-DNA positive vs. ct-DNA negative).

#### ct-DNA clearance in second sample

The median time to the second sample (Sample 2) was 3.45 months (interquartile range – IQR 2.99–4.60) among 47 (60.7%) patients who gave the second plasma sample. Among 33 patients with initially detectable ct-DNA, 26 provided a second sample; 17 demonstrated clearance of the EGFR mutation at first follow-up (Scheme 1). With the MAF cutoff  $> 0.1\%$ , 9 patients (34.6%) had persistent detectable ct-DNA in the plasma and were classified as non-clearers.

#### PFS analysis

The median PFS for the entire cohort was 12.65 months (95% CI 10.51–14.79) and 11.57 months (95% CI 9.92–13.21) for the 53 patients who were treated

with 1<sup>st</sup>/2<sup>nd</sup> generation EGFR TKI. The median PFS among the 13 patients treated with osimertinib/ chemotherapy + TKI combination was 26.35 months (95% CI 15.77–36.93).

#### PFS analysis based on baseline EGFR ct-DNA in plasma and its early clearance at first follow-up (entire cohort, N = 66)

For the entire cohort, there was no significant difference in the PFS, based on baseline ct-DNA detection (Tab. 2, Fig. 1A). Among 33 patients with initially detectable ct-DNA, 26 provided a second sample; 17 demonstrated clearance of the EGFR mutation at first follow-up. On comparison of median PFS among the clearers (median 12.32 months; 95% CI 9.63–15.01) vs. non-clearers (median 9.92 months; 95% CI 3.32–16.52) (HR 0.57; 95% CI 0.22–1.44), there was a trend towards better PFS in the group who cleared the plasma ct-DNA at their first follow-up (Tab. 2, Fig. 2A).

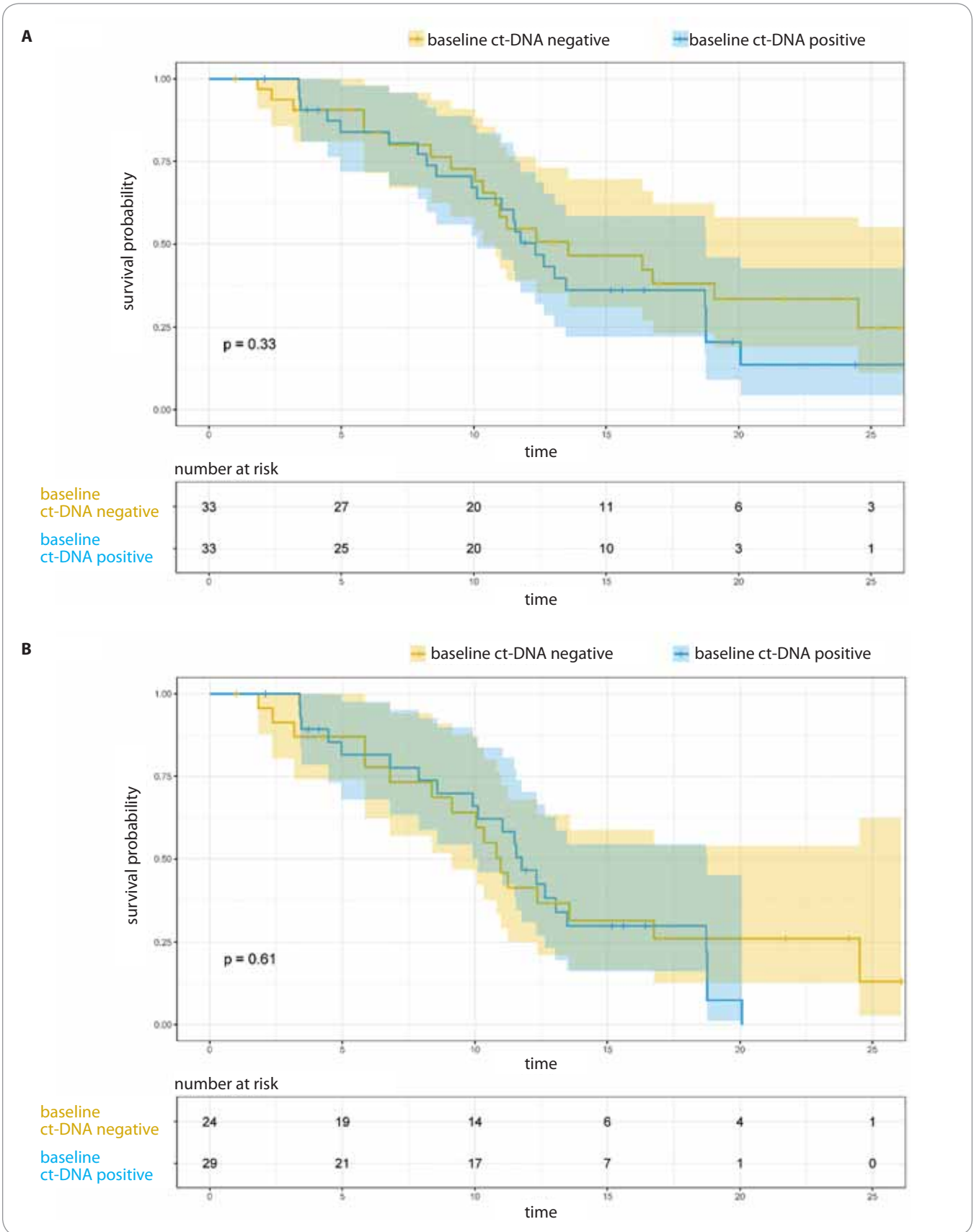
#### PFS analysis based on baseline EGFR ct-DNA in plasma and its early clearance at first follow-up (patients treated with 1<sup>st</sup>/2<sup>nd</sup> generation TKI, N = 53)

Restricting the PFS analysis to the 53 patients treated with 1<sup>st</sup>/2<sup>nd</sup> generation EGFR TKI, the median PFS was 11.57 months (95% CI 9.92–13.21). Twenty-nine patients with detectable ct-DNA at baseline were treated with 1<sup>st</sup>/2<sup>nd</sup> generation TKI.

**Tab. 1. Baseline characteristics (N = 66).**

<b>Clinical characteristics</b>	<b>N = 66</b>	<b>ct-DNA positive (N = 33) N (%/ range)</b>	<b>ct-DNA negative (N = 33) N (%/range)</b>
Median age in years (range)	57 (31–85)	56 (32–74)	60 (31–85)
Sex			
male	40 (60.6)	17 (51.5)	23 (69.7)
female	26 (39.4)	16 (48.65)	10 (30.3)
Smoking history			
never smoker	55 (83.3)	27 (81.8)	28 (84.8)
former smoker	11 (16.7)	6 (18.2)	5 (15.2)
ECOG performance status			
1	50 (75.8)	27 (81.8)	23 (69.7)
2	13 (19.7)	5 (15.2)	8 (24.2)
3	3 (4.5)	1 (3)	2 (6.1)
Stage at diagnosis			
IIIC	2 (3)	1 (3)	1 (3.0)
IVA	28 (42.4)	12 (36.4)	16 (48.5)
IVB	36 (54.5)	20 (60.6)	16 (48.5)
Oligometastatic disease (< 4 metastatic sites)	3 (4.5)	0	3 (9.1)
Sites of metastases			
brain	7(10.6)	3 (9.1)	4 (12.1)
liver	3(4.5)	2 (6.7)	1 (3.0)
contralateral lung	34 (51.5)	17 (51.5)	17 (51.5)
bone	24 (36.4)	12 (36.4)	12 (36.4)
adrenal	3 (4.5)	3 (9.1)	0
pleural effusion	30 (45.5)	19 (57.6)	11 (33.3)
Histology			
adenocarcinoma	51 (77.3)	23 (69.7)	28 (84.8)
adenosquamous	2 (3)	0	2 (6.1)
mucin secreting adenocarcinoma	6 (9.1)	4 (12.1)	2 (6.1)
lepidic	5(7.6)	4 (12.1)	1 (3.0)
others	2 (3)	2 (6.1)	0
EGFR mutation			
exon 19 (del 19)	47 (71.2)	23 (69.7)	24 (72.7)
exon 21 (L858R)	18 (27.3)	10 (30.3)	8 (24.2)
uncommon EGFR mutation (exons 18 or 20)	1 (1.5)	0	1 (3.0)
First-line treatment			
1 <sup>st</sup> /2 <sup>nd</sup> generation TKI			
gefitinib/ erlotinib	53 (80.3)	29 (87.9)	24 (72.7)
afatinib	4 (6.1)	2 (6.1)	2 (6.1)
Intensive approach	12 (18.2)	4 (12.1)	8 (24.2)
3 <sup>rd</sup> generation TKI (osimertinib)	1 (1.5)	0	1 (3.0)
chemotherapy + gefitinib			
Best documented response to first-line treatment			
complete response	2 (3)	1 (3.0)	1 (3.0)
partial response	56 (84.8)	30 (90.9)	26 (78.8)
stable disease	1 (1.5)	1 (3)	0
not done	7 (10.6)	1 (3)	6 (18.2)
Median MAF at baseline (in %)	0.06 (0–51.60)	4 (0.12–51.60)	NA
Median follow up in months (range)	13.8 (1–31.44)	15.54 (2.79–29.1)	12.32 (1–31.44)

ct-DNA – circulating tumor DNA, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, EGFR – epidermal growth factor receptor, MAF – mutant allele frequency, NA – not achieved, TKI – tyrosine kinase inhibitor



**Fig. 1. Progression free survival as per baseline ct-DNA. A) All patients (N = 66); B) patients on 1<sup>st</sup>/2<sup>nd</sup> generation TKI (N = 53). ct-DNA – circulating tumor DNA**

**Tab. 2. Median PFS and OS as per baseline ct-DNA detection and ct-DNA clearance (all patients, N = 66).**

Population	Median PFS in months (95% CI)	P	HR (95% CI)	Median OS	P	HR (95% CI)
All patients (N = 66)	12.65 (10.51–14.79)	–	1	NR		
Treatment received:		0.001	0.18 (0.05–0.58)		0.03	0.145 (0.02–1.09)
others (N = 13)	26.35 (15.77–36.93)			NR		
1 <sup>st</sup> /2 <sup>nd</sup> generation TKI (N = 53)	11.56 (9.92–13.20)			21.98 months (15.87–28.10)		
ct-DNA negative (N = 33)	13.57 (7.33–19.80)	0.332	0.74 (0.40–1.36)	NR	0.584	0.78 (0.31–1.93)
ct-DNA positive (N = 33)	12.32 (10.84–13.80)			21.97 (17.71–26.25)		
ct-DNA clearer (N = 17)	12.32 (9.63–15.01)	0.229	0.566 (0.222–1.44)	24.41 (19.25–NA)	0.127	0.356 (0.75–10.57)
ct-DNA non-clearer (N = 9)	9.92 (3.32–16.52)			21.42 (8.38–NA)		

ct-DNA – circulating tumor DNA, NA – not achieved, NR – not reported, OS – overall survival, PFS – progression-free survival, TKI – tyrosine kinase inhibitor

**Tab. 3. Median PFS and OS as per baseline ct-DNA detection and ct-DNA clearance among patients treated with 1<sup>st</sup>/2<sup>nd</sup> generation EGFR TKI (N = 53).**

	Median PFS in months (95% CI)	P	HR (95% CI)	Median OS	P	HR (95% CI)
All patients (N = 53)	11.49 (10.11–13.47)	–	–	21.98 (15.87–28.10)	–	–
ct-DNA negative (N = 24)	10.97 (8.42–13.52)	0.595	1.19 (0.43–1.61)	NR	0.538	0.752 (0.31–1.85)
ct-DNA positive (N = 29)	11.76 (10.21–13.31)			21.42 (18.83–NA)		
ct-DNA clearer (N = 14)	12.04 (10.12–NA)	0.03	0.339 (1.03–8.38)	24.41 (18.82–NA)	0.045	0.254 (0.93–1.62)
ct-DNA non-clearer (N = 8)	6.80 (4.46–NA)			16.66 (8.37–NA)		

ct-DNA – circulating tumor DNA, EGFR – epidermal growth factor receptor, MAF – mutant allele frequency, NA – not achieved, NR – not reported, TKI – tyrosine kinase inhibitor

There was no significant difference in PFS with respect to baseline ct-DNA positivity (Fig. 1B, Tab. 3). Out of 29 patients treated with 1<sup>st</sup>/2<sup>nd</sup> generation TKI and with detectable ct-DNA at baseline, 22 patients gave a second sample. Here, among the 14 clearers, we noted a trend towards an improved PFS (12.04 months; 95% CI 10.12–NR), in comparison to the 8 non-clearers (PFS 6.80 months; 95% CI 4.46–NR) (HR 0.34; 95% CI 1.03–8.38) (Tab. 3, Fig. 2B).

### OS analysis

At data cutoff, 21 (31.8%) patients were still continuing first-line treatment. Eighteen (27.3%) were alive on subsequent lines of treatment and 8 (12.1%) were on 1<sup>st</sup> line TKI beyond radiological progression.

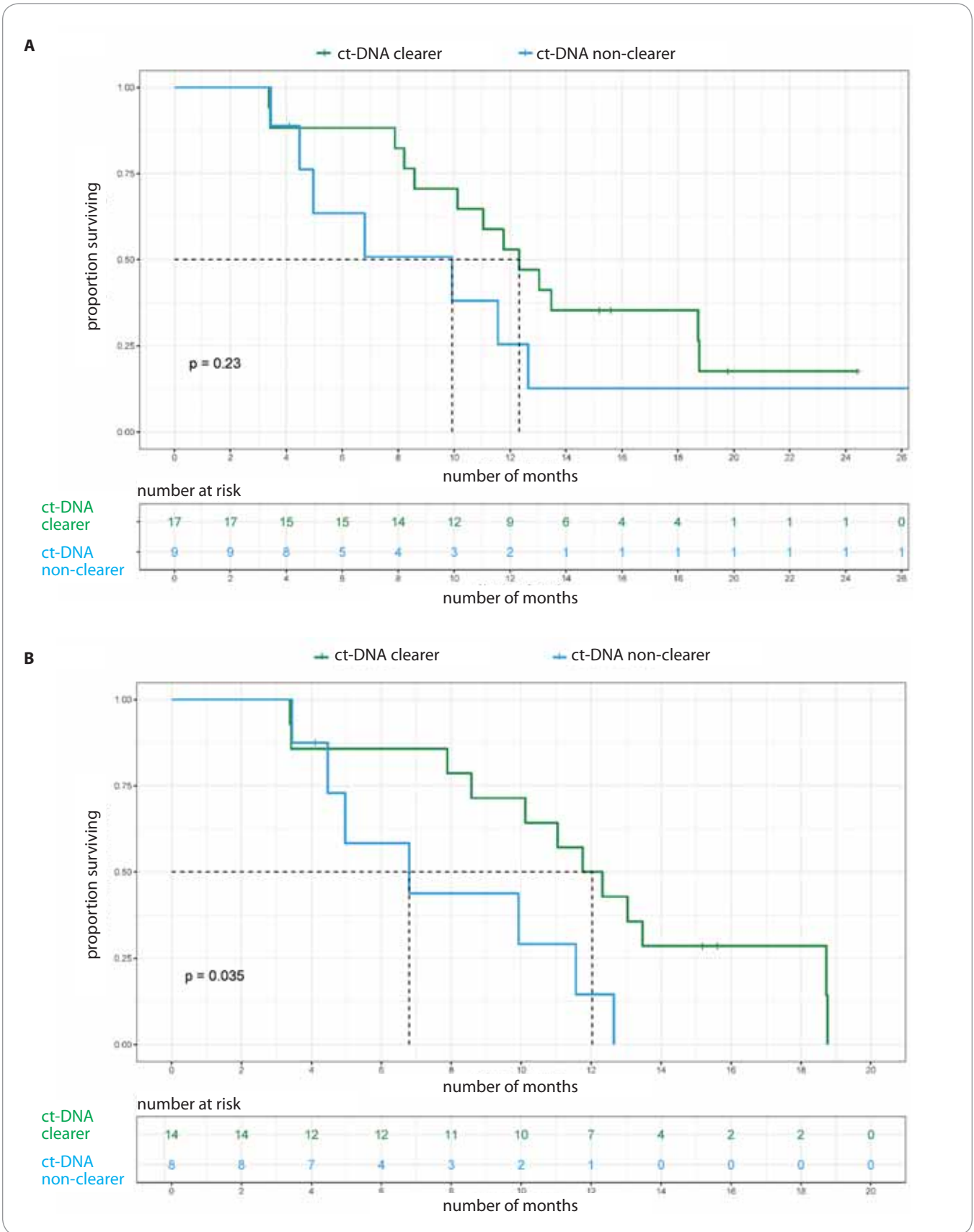
### OS analysis based on baseline ct-DNA detection and clearance at first follow-up (entire cohort, N = 66)

The median OS of all patients was not reached. The median OS among patients treated with 1<sup>st</sup>/2<sup>nd</sup> generation EGFR TKIs, was lower (21.98 months; 95% CI 15.87–28.10) than those who were treated with either osimertinib or chemotherapy/TKI combination (not reached; P = 0.03, HR 0.15; 95% CI 0.02–1.09). A similar trend towards an inferior OS was seen in patients with ct-DNA positivity at baseline (21.97 months; 95% CI 17.71–26.25) in contrast with those who were ct-DNA negative at baseline (median OS NR, P = 0.584, HR 0.78; 95% CI 0.31–1.93) (Tab. 2). There was no significant difference in OS among ct-DNA clearers (median: 24.41 months;

95% CI 14.78–34.04) vs. non-clearers (median 21.4 months; 95% CI 7.25–35.59; P = 0.110, HR 0.36 (0.09–1.34) (Tab. 2).

### OS analysis based on baseline ct-DNA and clearance at first follow-up (patients treated with 1<sup>st</sup>/2<sup>nd</sup> generation TKI, N = 53)

For the patients treated with 1<sup>st</sup>/2<sup>nd</sup> generation EGFR TKI, the median OS was 21.98 months (95% CI 15.87–28.10). There was a trend towards an improved OS for patients who were ct-DNA negative at baseline (Tab. 3). Also, a trend towards improved median OS for ct-DNA clearers (24.4 months) vs. non-clearers (16.6 months) (P = 0.045, HR 0.25; 95% CI 0.06–1.07) was seen in this subgroup of patients (Tab. 3).



**Fig. 2. Progression free survival based on ct-DNA clearance. A) All patients (N = 26); B) patients on 1<sup>st</sup>/2<sup>nd</sup> generation TKI (N = 22).**  
 ct-DNA – circulating tumor DNA

### T790M incidence at progression and second-line treatment

There were no patients with *de novo* T790M mutation at diagnosis. Among 66 patients, 43 had a PFS event (either death or progressive disease) and 20 (46.5%) underwent mutation testing (either on liquid biopsy; N = 19, or tissue biopsy; N = 1) at progression. T790M mutation at progression was documented in 9 (16.9%) out of 53 patients on 1<sup>st</sup>/2<sup>nd</sup> generation TKI. Among these, 3 were detected during serial plasma samples; while on first-line therapy and the appearance of T790M in plasma preceded clinico-radiological progression by 12, 15 and 17 weeks respectively. One patient developed C797S mutation at progression on second-line osimertinib and progressed despite a 6-week empirical course of osimertinib 80 mg once daily in combination with gefitinib 250 mg once daily.

### Discussion

The past half decade has witnessed heightened activity in terms of the increasing number of treatment options available for first-line treatment of EGFR-m NSCLC. However, in LMIC, despite a high prevalence of EGFR-m NSCLC, osimertinib, bevacizumab and ramucirumab in the first or subsequent lines of treatment are inaccessible to most patients. The type of mutation (exon 19 vs. exon 21 L858R) does not predict differential survival benefit with either TKIs (1<sup>st</sup>/2<sup>nd</sup> or 3<sup>rd</sup> generation) or chemotherapy/TKI combination in the first-line setting [1,2,19]. While the world awaits the results of the first-line chemotherapy + osimertinib combination (FLAURA-2), it would be prudent in the LMIC setting (where majority of patients are still treated with 1<sup>st</sup>/2<sup>nd</sup> generation EGFR TKIs as the first line), to determine which subsets of these patients with EGFR-m NSCLC have inferior survival outcomes and hence may benefit from a more intensive first-line approach, i.e. 3<sup>rd</sup> generation TKI or chemotherapy/TKI combination.

In our study, there was a concordance of 50% between liquid biopsy (using dd-PCR in plasma) and tissue testing of EGFR mutation at baseline. This is in

contrast to other studies where percentages as high as 81% have been described, though a fair number have also reported lower concordance as seen in our study [8,14,19–21].

In our cohort, the presence of detectable ct-DNA in plasma at baseline correlated with increasing disease stage (IVB vs. others) and number of extra thoracic metastases. These are well established as poor prognostic factors for survival outcomes among patients who are treated with 1<sup>st</sup>/2<sup>nd</sup> generation EGFR TKIs [5,13,17].

This study failed to demonstrate that the presence of detectable ct-DNA in plasma at baseline is a negative prognostic factor which is predictive of inferior survival outcomes (OS and PFS) among our cohort of patients with EGFR-m NSCLC. This is in contrast to prior studies (using 1<sup>st</sup>/2<sup>nd</sup> generation TKIs and osimertinib) which have shown an improvement in PFS among patients who are baseline ct-DNA negative in comparison to those who are ct-DNA positive at baseline [10,15,17,18]. Further, the largest database in this regard, i.e. a recent meta-analysis by Phan et al. has shown that the presence of EGFR mutation in pre treatment plasma was associated with a shorter PFS and OS. [17] The exact reason behind this difference in outcome between our cohort and prior datasets is unclear and could be attributable to the smaller number of patients in our study.

Importantly, we demonstrated an improvement in PFS and OS among ct-DNA clearers vs. non-clearers at first follow-up, consistent with similar prior studies [10,11,14–18,20]. The meta-analysis by Phan et al. was also in keeping with this finding and showed worse PFS and OS in patients with persistent EGFR mutation in plasma post-treatment. This finding is similar across all studies irrespective of the testing platform and treatments used [10,14,15,17].

There is an immediate need to prospectively validate these findings in a larger cohort of patients who have a detectable ct-DNA at baseline. This may have clinical implications with regard to identification of a subset of patients with EGFR-m NSCLC who are at

higher risk of early progression and may hence benefit from escalation or intensification of therapy; with either the addition of chemotherapy to 1<sup>st</sup> generation TKI or switching to osimertinib. Such an approach will then require prospective evaluation in the form of a randomized clinical trial comparing continuation of standard treatment vs. treatment escalation among patients who are persistently ct-DNA positive (ct-DNA non-clearers) at first follow-up. This has tremendous implications for treatment of EGFR-m NSCLC in the LMIC setting where a higher proportion of patients present with advanced disease, extra thoracic involvement, are more likely to be treated with 1<sup>st</sup> or 2<sup>nd</sup> generation EGFR TKIs and may not end up receiving later lines of treatment at progression.

Our rates of T790M mutation at progression are lower than previous cohorts due to two crucial factors: a) a significant proportion of our patients are still on 1<sup>st</sup> line treatment and b) fewer patients were able to undergo molecular testing upon progression due to the COVID-19 pandemic.

To our knowledge, ours is one of the very few studies of longitudinal monitoring and ct-DNA dynamics of EGFR-m NSCLC in the first-line setting, using the dd-PCR testing platform. The majority of data that exists is based on findings shown using allele specific PCR [8,10,14]. Using the ultra-sensitive dd-PCR platform allows for detection of low quantities of ct-DNA and its quantification by MAF and in turn correlation of various MAF cutoffs with survival outcomes [11]. We did not study this correlation between various MAF cutoff and survival outcomes in our cohort as the number of patients with ct-DNA persistence was only nine and we would not be able to draw meaningful conclusions due to the small number. Li et al. have studied this using a 'targeted' NGS panel and have also demonstrated similar findings correlating ct-DNA clearance and survival outcomes [16].

Our study is not without limitations. Though we initially planned to include only patients treated with 1<sup>st</sup>/2<sup>nd</sup> generation EGFR TKIs, we had to include patients who were started on first-line



osimertinib or chemotherapy/TKI combination during the latter half of the study; in keeping with practice changing studies which were published during our recruitment period [1,3]. Also, due to the COVID-19 pandemic, some of our patients were unable to travel to our centre for serial longitudinal mutational monitoring plasma samples, at the planned 3–4 monthly intervals. Moreover, despite its sensitivity, dd-PCR will not be able to detect the presence of any other concomitant driver mutations which could also influence responses to EGFR TKIs. In our patient cohort, the study of the various concomitant gene mutations (using next generation sequencing), among those with persistence of ct-DNA, could have provided more clarity towards the molecular basis behind the lack of response to standard treatments [21,22].

Baseline plasma detection of ct-DNA EGFR mutation positively correlates with a higher disease burden as evidenced by association with higher stage and extra thoracic metastatic involvement. Persistence of ct-DNA on plasma among patients with EGFR-m NSCLC at first follow-up is predictive of inferior survival outcomes (PFS and OS); especially among patients treated with 1<sup>st</sup>/2<sup>nd</sup> generation EGFR TKIs and allows us to identify patients with inferior survival outcomes and opens up an opportunity for intensification of their treatment.

## Conclusion

Detectable ct-DNA in plasma at baseline correlates with disease burden (disease stage and number of extra thoracic metastasis). Patients with EGFR mutation and persistence of ct-DNA at first follow-up have worse PFS and OS in comparison to those clearing the same in plasma; more so among those treated with 1<sup>st</sup>/2<sup>nd</sup> generation EGFR TKIs.

## Acknowledgements

This study was funded by a research grant from the Department of Science of Technology, Government of India (EMR/2016/005292). We acknowledge and thank Mrs Anandhi Jegan and Mrs Saraswathi from the Department of Medical Oncology, CMC Vellore for their assistance in patient follow-up.

## References

- Noronha V, Patil VM, Joshi A et al. Gefitinib versus gefitinib plus pemetrexed and carboplatin chemotherapy in EGFR-mutated lung cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38(2): 124–136. doi: 10.1200/JCO.19.01154.
- Zhao Y, Liu J, Cai X et al. Efficacy and safety of first line treatments for patients with advanced epidermal growth factor receptor mutated, non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2019; 367: l5460. doi: 10.1136/bmj.l5460.
- Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(2): 113–125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137.
- Noronha V, Patil VM, Joshi A et al. Epidermal growth factor receptor positive lung cancer: the nontrial scenario. *Indian J Cancer* 2017; 54(1): 132–135. doi: 10.4103/0019-509X.219583.
- Garg A, Batra U, Choudhary P et al. Clinical predictors of response to EGFR-tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutated non-small cell lung cancer: a real-world multicentric cohort analysis from India. *Curr Probl Cancer* 2020; 44(3): 100570. doi: 10.1016/j.cupr.2020.100570.
- Hosomi Y, Morita S, Sugawara S et al. Gefitinib alone versus gefitinib plus chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated epidermal growth factor receptor: NEJ009 study. *J Clin Oncol* 2020; 38(2): 115–123. doi: 10.1200/JCO.19.01488.
- Buder A, Hochmair MJ, Setinek U et al. EGFR mutation tracking predicts survival in advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients treated with osimertinib. *Transl Lung Cancer Res* 2020; 9(2): 239–245. doi: 10.21037/tlcr.2020.03.02.
- Mok T, Wu Y-L, Lee JS et al. Detection and dynamic changes of EGFR mutations from circulating tumor DNA as a predictor of survival outcomes in NSCLC patients treated with first-line intercalated erlotinib and chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2015; 21(14): 3196–3203. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2594.
- O’Kane GM, Liu G, Stockley TL et al. The presence and variant allele fraction of EGFR mutations in ctDNA and development of resistance. *Lung Cancer* 2019; 131: 86–89. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.03.019.
- Gray JE, Okamoto I, Sriuranpong V et al. Tissue and plasma EGFR mutation analysis in the FLAURA trial: osimertinib versus comparator EGFR tyrosine kinase inhibitor as first-line treatment in patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2019; 25(22): 6644–6652. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1126.
- Provencio M, Serna-Blasco R, Franco F et al. Analysis of circulating tumour DNA to identify patients with epidermal growth factor receptor-positive non-small cell lung cancer who might benefit from sequential tyrosine ki-

nase inhibitor treatment. *Eur J Cancer* 2021; 149: 61–72. doi: 10.1016/j.ejca.2021.02.031.

12. Su K-Y, Tseng J-S, Liao K-M et al. Mutational monitoring of EGFR T790M in cfDNA for clinical outcome prediction in EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *PLoS One* 2018; 13(11): e0207001. doi: 10.1371/journal.pone.0207001.

13. Lettig L, Sahnane N, Pepe F et al. EGFR T790M detection rate in lung adenocarcinomas at baseline using droplet digital PCR and validation by ultra-deep next generation sequencing. *Transl Lung Cancer Res* 2019; 8(5): 584–592. doi: 10.21037/tlcr.2019.09.18.

14. Behel V, Choughule A, Noronha V et al. Clinical utility of liquid biopsy (cell-free DNA) based EGFR mutation detection post treatment initiation as a disease monitoring tool in patients with advanced EGFR-mutant NSCLC. *Clin Lung Cancer* 2022; 23(5): 410–418. doi: 10.1016/j.clc.2022.04.002.

15. Fukuhara T, Saito H, Furuya N et al. Evaluation of plasma EGFR mutation as an early predictor of response of erlotinib plus bevacizumab treatment in the NEJ026 study. *EBioMedicine* 2020; 57: 102861. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102861.

16. Li Y, Xu Z, Wang S et al. Disease monitoring of epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutated non-small-cell lung cancer patients treated with tyrosine kinase inhibitors via EGFR status in circulating tumor DNA. *Thorac Cancer* 2022; 13(15): 2201–2209. doi: 10.1111/1759-7714.14545.

17. Phan TT, Tran VT, Tran B-T et al. EGFR-plasma mutations in prognosis for non-small cell lung cancer treated with EGFR TKIs: a meta-analysis. *Cancer Rep* 2022; 5(8): e1544. doi: 10.1002/cnr2.1544.

18. Ebert EBF, McCulloch T, Hansen KH et al. Clearing of circulating tumour DNA predicts clinical response to first line tyrosine kinase inhibitors in advanced epidermal growth factor receptor mutated non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2020; 141: 37–43. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.12.016.

19. Noronha V, Patil VM, Joshi A et al. Epidermal growth factor receptor positive lung cancer: the nontrial scenario. *Indian J Cancer* 2017; 54(1): 132–135. doi: 10.4103/0019-509X.219583.

20. Kuo C-Y, Lee M-H, Tsai M-J et al. The factors predicting concordant epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation detected in liquid/tissue biopsy and the related clinical outcomes in patients of advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Med* 2019; 8(11): 1758. doi: 10.3390/jcm8111758.

21. Zhang G, Cheng R, Niu Y et al. Efficacy differences of first-line EGFR-TKIs alone vs. in combination with chemotherapy in advanced lung adenocarcinoma patients with sensitive EGFR mutation and concomitant non-EGFR genetic alterations. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 2022; 25(9): 651–657. doi: 10.21203/rs.3.rs-254564/v1.

22. Hong S, Gao F, Fu S et al. Concomitant genetic alterations with response to treatment and epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2018; 4(5): 739–742. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0049.

# Immunohistochemical analysis of CD9, CD29 and epithelial to mesenchymal transition in triple-negative breast cancer

Imunohistochemická analýza CD9, CD29 a epitelo-mezenchymové tranzice u triple-negativního karcinomu prsu

Ondrušek R.<sup>1-3</sup>, Brychtová S.<sup>1†</sup>, Bezděková M.<sup>1</sup>, Bouchalová K.<sup>4</sup>, Vávrová Z.<sup>5</sup>, Souček K.<sup>6</sup>, Bouchal J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Clinical and Molecular Pathology, Palacký University and University Hospital Olomouc, Czech Republic

<sup>2</sup> EUC Laboratoře CGB a.s. Ostrava, Czech Republic

<sup>3</sup> Department of Molecular and Clinical Pathology and Medical Genetics, University Hospital Ostrava, Czech Republic.

<sup>4</sup> Department of Pediatrics, Palacký University and University Hospital Olomouc, Czech Republic

<sup>5</sup> Department of Surgery, AGEL Hospital Ostrava-Vítkovice, Czech Republic

<sup>6</sup> Department of Cytokinetics, Institute of Biophysics of the Czech Academy of Sciences, Brno, Czech Republic

<sup>†</sup> Deceased

## Summary

**Background:** Triple-negative breast carcinomas (TNBC) are a heterogeneous group of tumors with mostly aggressive behaviour and poor prognosis. In association with their aggressive behavior and chemoresistance to treatment, the concept of epithelial-mesenchymal transition (EMT) has come to the fore. CD9 and CD29 proteins are associated with EMT and may play a role in TNBC progression. Our aim was to investigate association of these markers with the lymph node metastasis, tumor grade, proliferative activity, and patient survival. **Patients and methods:** Our cohort consisted of 66 TNBC patients without neoadjuvant therapy, aged 26–81 years. The pathological tumor stages ranged from pT1b to pT3 and histological grades ranged from II to III, according to the Bloom-Richardson system. Immunohistochemical evaluation of CD9, CD29, E-cadherin, vimentin, androgen receptor and Ki-67 expression was performed semiquantitatively using the H-score. Expression of the proteins was statistically evaluated in relation to the clinicopathological parameters and survival of the patients. **Results:** We observed lower expression of CD9 in lymph node metastases compared to the primary tumor ( $P = 0.021$ ). The CD29 expression in primary tumor was significantly lower in patients with lymph node metastases compared to patients without cancer dissemination ( $P = 0.03$ ). Neither CD9 nor CD29 protein expression was associated with breast cancer-specific survival (BCSS). Lower expression of E-cadherin at the periphery of the primary tumor was associated with worse BCSS ( $P = 0.038$ ). Neither grade nor the presence of lymph node metastases reached significant association with the BCSS. Lower expression of E-cadherin at the periphery was also associated with higher Ki67 ( $R_s -0.26$ ) and vimentin ( $R_s -0.33$ ). **Conclusion:** Decreased protein expression of CD9 and CD29 were associated with lymph node metastasis growth, however, their association with survival was not proved. Lower expression of E-cadherin at the periphery of the primary tumor was associated with high proliferation and poor breast cancer-specific survival.

## Key words

triple-negative breast cancer – CD9 – CD29 – E-cadherin – epithelial-mesenchymal transition

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

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

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

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



Assoc. Prof. Jan Bouchal, PhD  
Department of Clinical  
and Molecular Pathology, Palacký  
University and University Hospital  
Olomouc  
Hněvotínská 3  
775 15 Olomouc  
Czech Republic  
e-mail: jan.bouchal@upol.cz

Submitted/Obdrženo: 7. 11. 2023

Accepted/Přijato: 4. 1. 2024

doi: 10.48095/ccko202450

**Souhrn**

**Východiska:** Triple-negativní karcinomy prsu (TNBC) jsou heterogenní skupinou nádorů s převážně agresivním chováním a špatnou prognózou. V souvislosti s jejich agresivním chováním a chemorezistencí vůči léčbě se do popředí dostal koncept epitelu-mezenchymové tranzice (EMT). Proteiny CD9 a CD29 jsou spojeny s EMT a mohou hrát roli v progresi TNBC. Naším cílem bylo prozkoumat asociaci těchto markerů s metastázami do lymfatických uzlin, gradingem tumoru, proliferační aktivitou a přežitím pacientů. **Pacienti a metody:** Naš soubor tvořilo 66 pacientek s TNBC bez neoadjuvantní terapie ve věku 26–81 let. Patologické stadium nádoru se pohybovalo od pT1b do pT3 a histologický stupeň od II do III podle systému Bloom-Richardson. Imunohistochemické hodnocení exprese CD9, CD29, E-cadherinu, vimentinu, androgenového receptoru a Ki-67 bylo provedeno semikvantitativně pomocí H-skóre. Expres proteinů byla statisticky hodnocena ve vztahu ke klinicko-patologickým parametrům a přežití pacientů. **Výsledky:** Pozorovali jsme nižší expresi CD9 v metastázách lymfatických uzlin ve srovnání s primárním nádorem (p = 0,021). Expres CD29 v primárním nádoru byla signifikantně nižší u pacientů s metastázami v lymfatických uzlinách ve srovnání s pacienty bez diseminace (p = 0,03). Ani expres CD9 ani CD29 proteinu nebyla spojena s přežitím specifickým pro karcinom prsu (BCSS). Nižší expres E-cadherinu na periférii primárního tumoru byla spojena s horším BCSS (p = 0,038). Pro grading ani přítomnost metastáz v lymfatických uzlinách nebyl nalezen signifikantní vztah s BCSS. Nižší expres E-cadherinu na periférii byla také spojena s vyšší hladinou Ki67 (Rs -0,26) a vimentinu (Rs -0,33). **Závěr:** Snížená expres proteinů CD9 a CD29 byla spojena s růstem metastáz v lymfatických uzlinách, avšak jejich souvislost s přežitím nebyla prokázána. Nižší expres E-cadherinu na periférii primárního nádoru byla spojena s vysokou proliferací a špatným nádorově specifickým přežitím.

**Klíčová slova**

triple-negativní karcinom prsu – CD9 – CD29 – E-cadherin – epitelu-mezenchymová tranzice

**Introduction**

Mammary carcinomas stand out as the most prevalent malignancy affecting women, constituting approximately 24% of all malignancies globally [1]. Among these, triple-negative breast cancers (TNBC) form a highly diverse group of tumors, known for their aggressive nature [2]. Recurrent TNBCs result in significantly poorer long-term survival rates

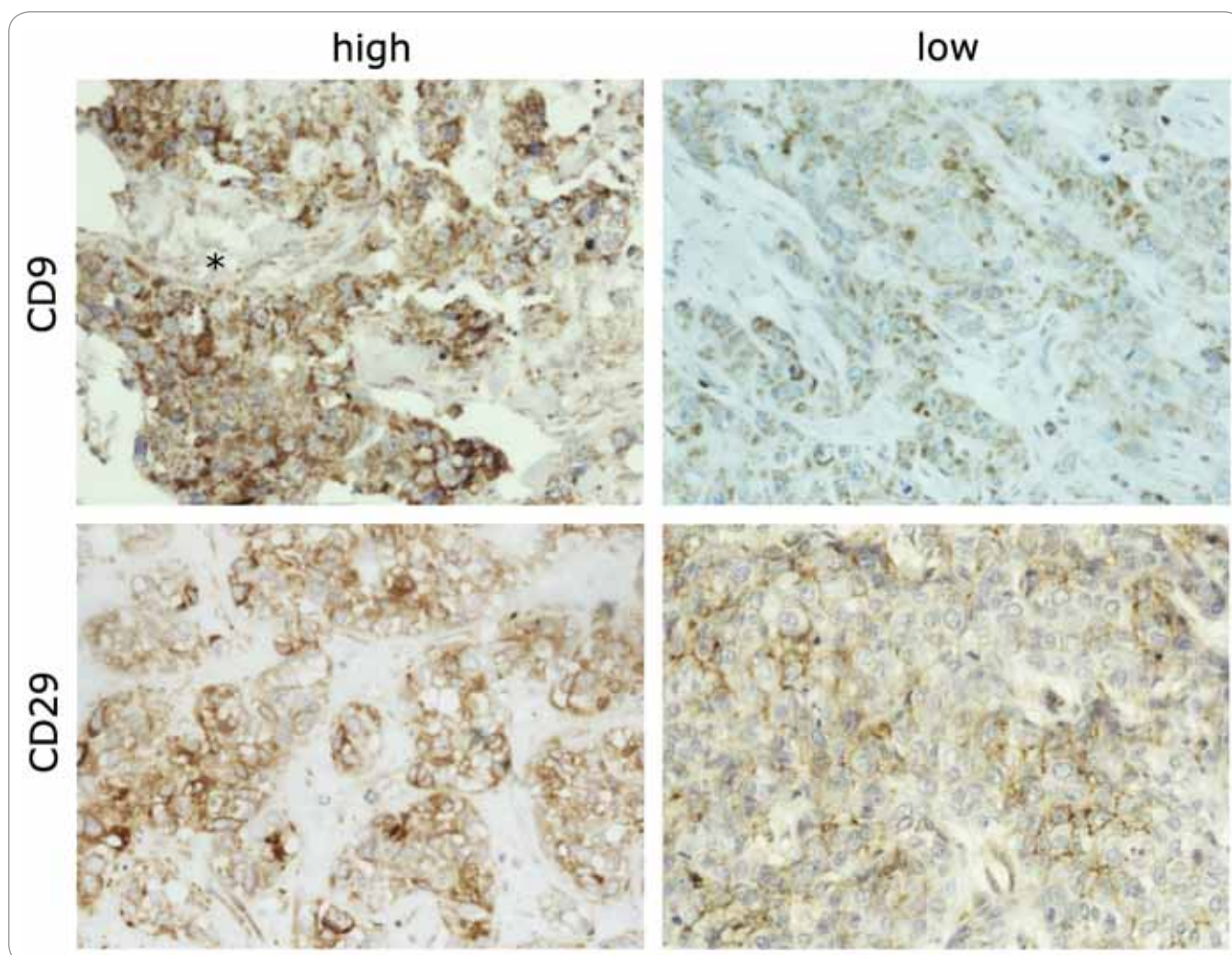
and an unfavorable prognosis compared to non-TNBC cases [3–6]. TNBC presents a significant clinical challenge due to its resistance to endocrine hormone therapy and other targeted treatments currently available. Ongoing research in TNBC primarily focuses on identifying novel proteins suitable for effective targeted cancer therapy [3] and discovering new prognostic markers.

One prominent exosomal marker under investigation is the tetraspanin protein CD9, which plays a crucial role in modulating cell adhesion, migration, proliferation, and vesicular transport processes, including exosomes [7,8]. CD9 plays a key role in interactions between tumor cells and the stromal microenvironment and has a major impact on tumor growth and metastasis. We have recently reviewed all immunohistochemical studies in different solid cancers; however, we concluded that CD9 is not clearly associated with either tumor suppression or promotion [9]. Additionally, CD29, also known as β1-integrin, serves as a cell surface protein receptor encoded by the *ITGB1* gene, belonging to the collagen receptor family. It is commonly referred to as an epithelial-mesenchymal transition (EMT) marker [10]. CD29 regulates various biological processes, including cell proliferation, survival, and migration [11,12].

EMT, the epithelial-mesenchymal transition, is a phenomenon closely associated with malignant tumor progression and metastasis [13]. It enables a polarized epithelial cell, typically anchored to the basement membrane, to undergo biochemical changes, leading to the adoption of a mesenchymal cell phenotype. This transformation includes heightened migratory capacity, invasiveness, increased resistance to apoptosis, and significantly augmented production of extracellular matrix compo-

**Tab. 1. Clinicopathological features of triple negative breast cancer cohort (N = 66).**

Parameters	N	%	Tumor grade	
<b>Age (range 26–81 years)</b>			G1	3 4.5
< 40	9	13.6	G2	11 16.7
> 40	57	86.4	G3	52 78.8
<b>Histological subtype</b>			<b>Lymph node status</b>	
invasive cancer, no special type	53	80.3	negative	49 74.2
apocrine cancer	8	12.1	positive	17 25.8
adenoid cystic cancer	2	3	<b>Recurrence</b>	
adenosquamous cancer	2	3	present	18 27.3
salivary like, no special type	1	1.5	absent	36 54.5
<b>Tumor size</b>			not available	12 18.2
pT1b	10	15.2	<b>Survival</b>	
pT1c	27	41	dead	12 18.2
pT2	28	42.4	dead from cancer	10 15.2
pT3	1	1.5	alive	42 63.6
			not available	12 18.2



**Fig. 1.** An example of high expression of CD9 in the primary tumor and low level in the lymph node metastasis from the same patient. Extracellular positivity of CD9 was occasionally observed (indicated by asterisk). The lower panel shows an example of high CD29 expression in a primary tumor without dissemination and low expression of CD29 in a patient with lymph node metastasis. Magnification 100 $\times$ .

nents, collectively forming the tumor microenvironment [13–15]. EMT frequently accompanies the progression of TNBC and contributes to its resistance to cancer therapy [2].

We have previously found by flow cytometry a decreased CD9 and CD29 expression in breast cancer cells that underwent EMT [16]. We now aimed to investigate CD9 and CD29 expression along with E-cadherin and vimentin (EMT markers) in a cohort of 66 TNBC patients without neoadjuvant therapy. The formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) samples from primary tumors were carefully selected and lymph node metastases were also included from 17 patients. Importantly, information on

the clinical follow-up and survival of the patients was chased up.

### Patients and methods

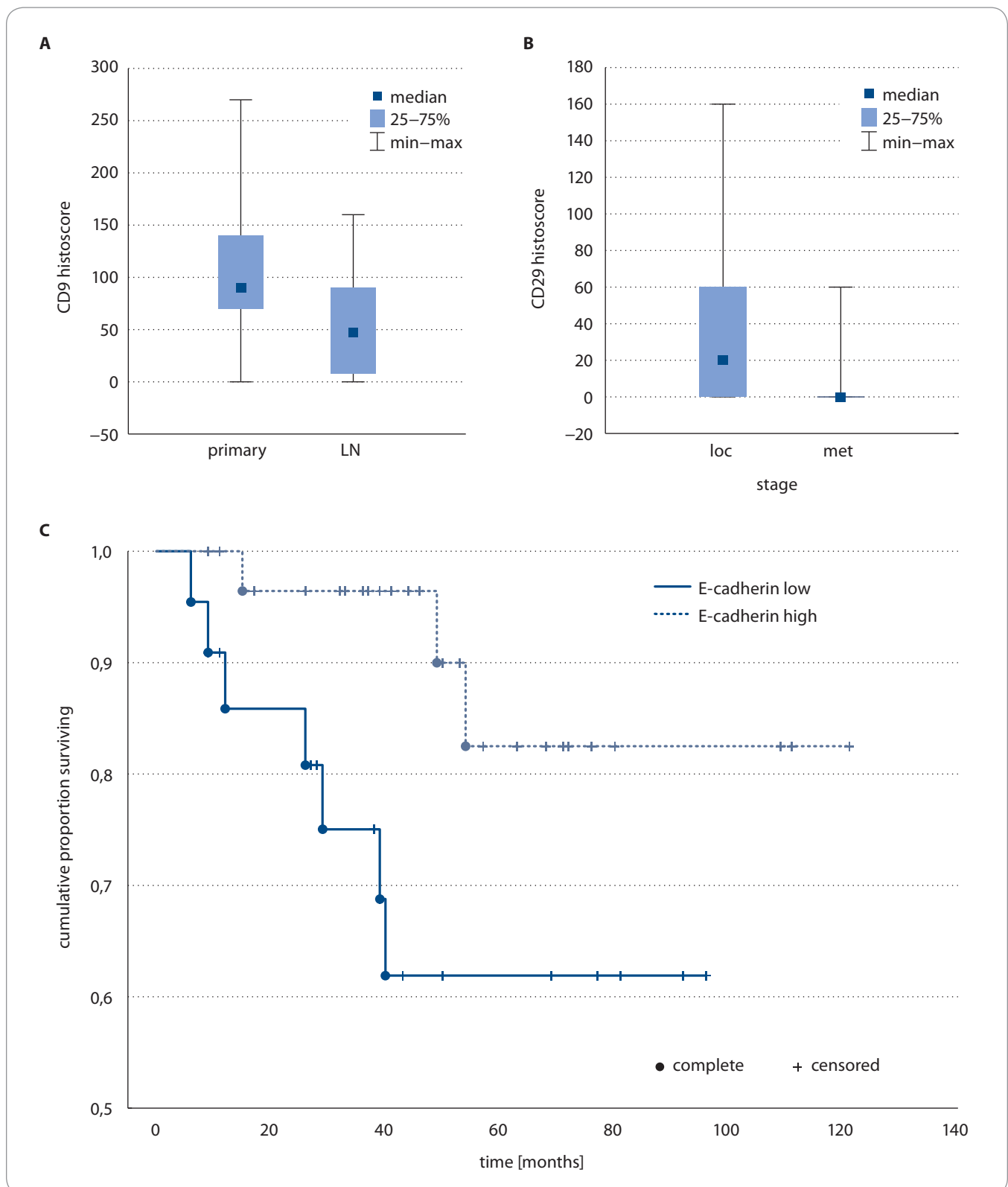
#### Patients characteristics

Our cohort (Tab. 1) consisted of 66 patients with triple-negative breast cancer diagnosed from biopsy of surgical specimens of breast (quadrantectomy or mastectomy samples from University Hospital Ostrava, AGEL Hospital Ostrava-Vítkovice, Hospital Karviná-Ráj and EUC Klinika Kladno), which were examined during the years 2013–2022. The patients' age ranged from 26 to 81 years, with pathological tumor stages ranging from pT1b to pT3 and histological grades ranging from II to III according to

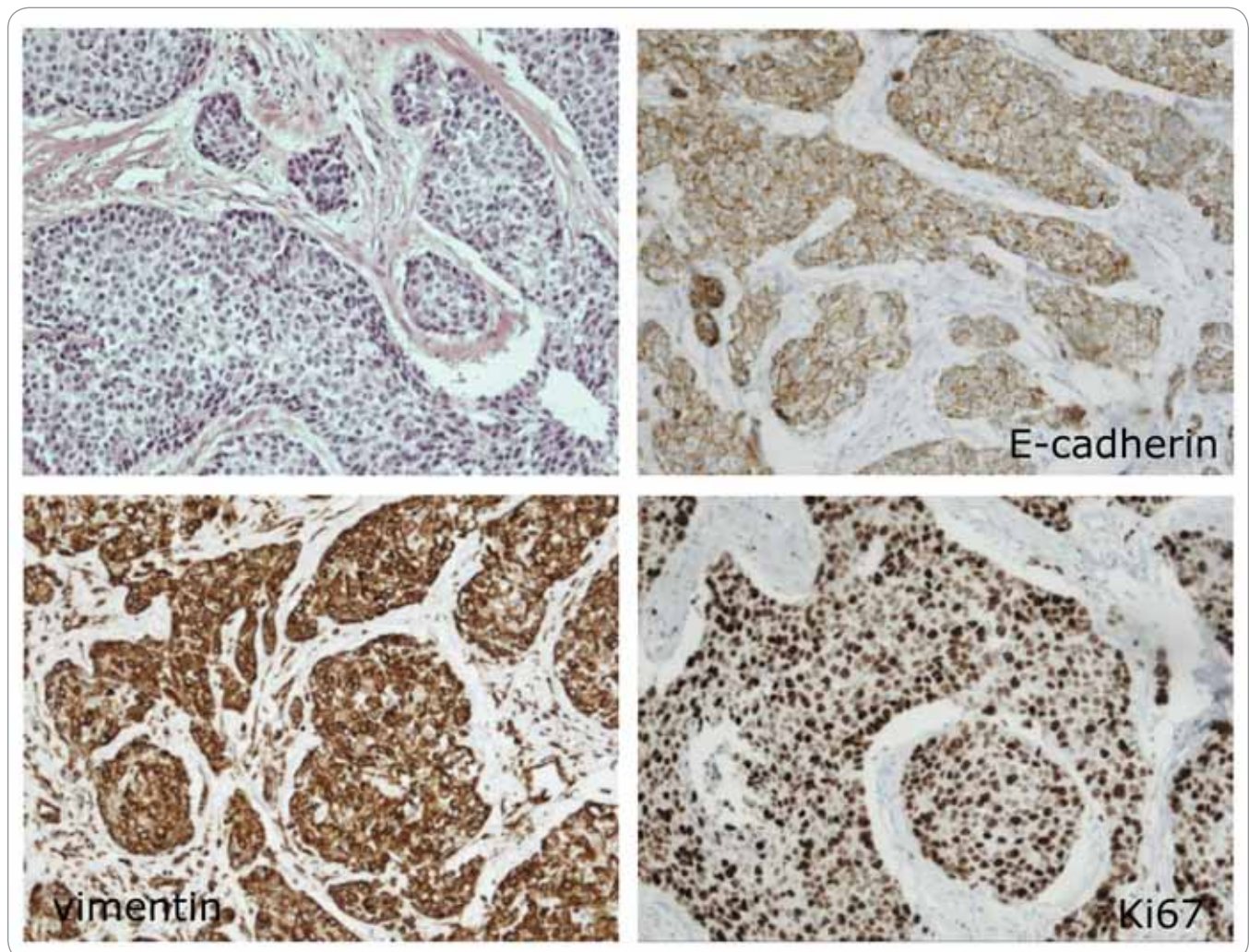
the Bloom-Richardson system. Patients who received neoadjuvant therapy were excluded from the study. TNBC was defined as carcinomas showing simultaneous immunohistochemical negativity for estrogen and progesterone receptors, Her2/neu, and confirmed negativity through genetic fluorescent *in situ* hybridization (FISH). The series included 53 tumors with invasive carcinoma of the NST type, 8 apocrine carcinomas, 2 adenoid cystic carcinomas, 2 adenosquamous carcinomas, and 1 "salivary-like" carcinoma without further specification.

#### Immunohistochemistry

Tissue samples were fixed in 10% formalin and embedded in paraffin, then they



**Graph 1. Relationship of CD9, CD29 and E-cadherin to lymph node metastasis and breast cancer specific survival (BCSS).** A) The expression of CD9 was significantly higher in primary tumors compared to lymph node metastases ( $P = 0.021$ ). B) The expression of CD29 was significantly higher in patients with localized disease compared to tumors with lymph node metastases ( $P = 0.030$ ). C) The lower expression of E-cadherin at the periphery of the primary tumor was associated with worse BCSS ( $P = 0.038$ ). The box-plots represent 25–75 percentiles, median and range of values. LN – lymph nodes



**Fig. 2. An example of triple negative breast cancer.** The tumor consists of solid groups of cells and displays low expression of E-cadherin at the periphery of the tumor and high expression of vimentin and Ki67. Magnification 100× (for hematoxylin-eosin staining and for immunohistochemical staining of proteins).

were cut into 2–3- $\mu$ m sections. Selected proteins were investigated by indirect immunohistochemistry using specific monoclonal antibodies: rabbit anti-CD9 (clone EPR 2949, diluted 1 : 2,000; Abcam), monoclonal rabbit CD29 antibodies (clone EP1041Y, diluted 1 : 2,000; Abcam), mouse anti-E-cadherin (clone NCH-38, diluted 1 : 50, Dako), mouse anti-vimentin (clone V9, diluted 1 : 100, Dako), and anti-Ki67 (clone 30-9, Ventana).

The immunohistochemical assessment of CD9 and CD29 expression was performed semiquantitatively using the H (histo) score, which included percentage of positivity and a 4-level grading of staining intensity: 0 – no expression, 1 – low intensity, 2 – moderate intensity, 3 – strong intensity. Protein expres-

sion was monitored in the tumor center and its periphery, both in tumor cells and stroma, simultaneously with its presence in lymphocytes and further in the surrounding non-tumor breast tissue.

#### Statistical analysis

The results were statistically evaluated using the Mann-Whitney U test, the Wilcoxon test, and the Spearman's rank correlation coefficient along with the Kaplan-Meier survival analysis with the log-rank test (STATISTICA 12, TIBCO Software).

#### Results

An immunohistochemical study was conducted on a cohort of 66 TNBC patients without neoadjuvant therapy (Tab. 1). Most patients with high-grade

tumors received adjuvant chemotherapy with anthracycline-cyclophosphamide and taxanes. One patient was treated with carboplatin and gemcitabine, and two patients received capecitabine. Information on the clinical follow-up and survival of the patients was chased up. Breast cancer specific survival (BCSS) was defined as the time from diagnosis to death from breast cancer, while overall survival (OS) was related to death from any cause.

We found a significant decrease in CD9 expression in nodal metastases in comparison to primary carcinomas ( $P = 0.021$ ) (Fig. 1, Graph 1A). Interestingly, we also observed an extracellular CD9 positivity (Fig. 1) which was manifested in majority of grade 3 tumors

**Tab. 2. Major findings of the study.****CD9**

We found a significant decrease in CD9 expression in nodal metastases in comparison to primary carcinomas.

The extracellular CD9 positivity was manifested in majority of grade 3 tumors (16 out of 17 cases).

**CD29**

The predominant membrane expression of CD29 in tumor cells was significantly lower in carcinomas forming lymphatic metastases compared to localized pTNO tumors.

**E-cadherin**

The diminished E-cadherin expression at the periphery correlated with higher Ki67 and vimentin levels.

The reduced E-cadherin at the periphery of primary tumors was associated with poor breast cancer-specific survival.

**Ki67**

The strong association with high grade of tumor was observed for high Ki67 expression.

(16 out of 17 cases); however, it did not associate with nodal positivity or higher pT stages. Expression of CD9 was also found in lymphocytes, which was significantly higher in grade 3 tumors in comparison with grades 1 and 2 ( $P = 0.011$ ). As expected, strong association with a high grade was observed for a high Ki67 proliferation marker ( $P < 0.001$ ).

The CD29 marker demonstrated both cytoplasmic and membrane expression. The predominant membrane expression of CD29 in tumor cells was significantly lower in carcinomas forming lymphatic metastases ( $P = 0.030$ ) compared to localized pTNO tumors (Fig. 1 and Graph 1B). Neither CD29 nor CD9 expression was associated with survival. Importantly, reduced E-cadherin expression at the periphery of primary tumors correlated with poor BCSS ( $P = 0.038$ ) (Graph 1C and Fig. 2). Moreover, we established associations between E-cadherin, vimentin, and proliferation marker Ki67. Diminished E-cadherin expression at the periphery correlated with higher Ki67 ( $R_s -0.26$ ) and vimentin ( $R_s -0.33$ ) levels (Fig. 2). The most important results are also summarized in Tab. 2.

**Discussion**

Our study unveiled a diminished expression of CD9 in nodal metastases, con-

sistent with existing literature [17,18]. CD9 has been extensively studied as a prognostic marker for solid tumors. Majority of studies indicate a worse prognosis for CD9-low tumors compared to those with high expression [19–24]. However, conflicting results have also been documented [25–27]. Although we observed low expression in lymph node metastases, CD9 was not significantly associated with breast cancer specific survival.

We have also observed an extracellular CD9 positivity which may be explained by CD9 presence in membranes of exosomes, microvesicles, or apoptotic bodies [28]. Further exploration could involve alternative staining methods like TUNEL for apoptosis, or monitoring other markers of exosomes and microvesicles.

Another significant finding of our study is the association of low CD29 expression with positivity of lymph node metastases. This may agree with our previous observation of a decreased CD9 and CD29 expression in breast cancer cells that underwent EMT [16]. In this sense, loss of CD29 attenuated breast tumor growth but markedly enhanced tumor cell dissemination to the lungs [29]. These findings reveal that CD29 control a signaling network that

promotes an epithelial phenotype and suppresses dissemination and indicate that targeting  $\beta 1$ -integrins may have undesirable effects in TNBC. Still, other studies indicate worse survival of TNBC patients with high CD29 expression and targeted therapy is being tested [30,31]

The prominent marker of EMT is loss of E-cadherin which was associated with worse breast cancer specific survival in our study. Diminished E-cadherin expression at the periphery also correlated with higher Ki67 and vimentin levels. Several other studies described poor survival of TNBC patients with low E-cadherin expression [32–34] These results are also in line with our recent mass cytometry single cell analysis of fresh TNBC tissues [35] EMT score was calculated from epithelial (EpCAM + CD49f + CD9) and mesenchymal markers (vimentin +  $\alpha$ SMA + CD44) for each cancer cell in the sample and it well associated with proliferation and lymph node colonization.

**Conclusion**

Decreased expression CD9 and CD29 were associated with lymph node metastasis growth, however, their association with EMT and survival was not proved. Lower expression of E-cadherin at the periphery of the primary tumor was associated with high proliferation and poor breast cancer specific survival.

**References**

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. Kvokačková B, Remšík J, Jolly MK et al. Phenotypic heterogeneity of triple-negative breast cancer mediated by epithelial-mesenchymal plasticity. *Cancers (Basel)* 2021; 13(9): 2188. doi: 10.3390/cancers13092188.
3. Allison KH, Brogi E, Ellis IO et al. Invasive breast carcinoma: general overview. In: Allison KH, Brogi E, Ellis IO et al. WHO Classification of Tumours. Breast tumours 5th Edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2019: 82–101.
4. Bauer KR, Brown M, Cress RD et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer registry. *Cancer* 2007; 109(9): 1721–1728. doi: 10.1002/cncr.22618.
5. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med* 2010; 7(5): e1000279. doi: 10.1371/journal.pmed.1000279.

6. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(8): 1275–1281. doi: 10.1200/JCO.2007.14.4147.
7. Ekström K, Crescitelli R, Pétursson HI et al. Characterization of surface markers on extracellular vesicles isolated from lymphatic exudate from patients with breast cancer. *BMC Cancer* 2022; 22(1): 50. doi: 10.1186/s12885-021-08870-w.
8. Yoshioka Y, Konishi Y, Kosaka N et al. Comparative marker analysis of extracellular vesicles in different human cancer types. *J Extracell Vesicles* 2013; 2: 20424. doi: 10.3402/jev.v2i0.20424.
9. Ondrušek R, Kvokačková B, Kryštofová K et al. Prognostic value and multifaceted roles of tetraspanin CD9 in cancer. *Front Oncol* 2023; 13: 1140738. doi: 10.3389/fonc.2023.1140738.
10. Geng S, Guo Y, Wang Q et al. Cancer stem-like cells enriched with CD29 and CD44 markers exhibit molecular characteristics with epithelial-mesenchymal transition in squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol Res* 2013; 305(1): 35–47. doi: 10.1007/s00403-012-1260-2.
11. Clark EA, Brugge JS, Juliano RL et al. Signal transduction from the extracellular matrix. *J Cell Biol* 1993; 120(3): 577–585. doi: 10.1083/jcb.120.3.577.
12. Clark EA, Brugge JS. Integrins and signal transduction pathways: the road taken. *Science* 1995; 268(5208): 233–239. doi: 10.1126/science.7716514.
13. Kalluri R, Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J Clin Invest* 2003; 112(12): 1776–1784. doi: 10.1172/JCI20530.
14. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2009; 119(6): 1420–1428. doi: 10.1172/JCI39104.
15. Kokkinos MI, Wafai R, Wong MK et al. Vimentin and epithelial-mesenchymal transition in human breast cancer – observations in vitro and in vivo. *Cells Tissues Organs* 2007; 185(1–3): 191–203. doi: 10.1159/000101320.
16. Remšík J, Fedr R, Navrátil J et al. Plasticity and intratumoural heterogeneity of cell surface antigen expression in breast cancer. *Br J Cancer* 2018; 118(6): 813–819. doi: 10.1038/bjc.2017.497.
17. Miyake M, Nakano K, Ieki Y et al. Motility related protein 1 (MRP-1/CD9) expression: inverse correlation with metastases in breast cancer. *Cancer Res* 1995; 55(18): 4127–4131.
18. Zöller M. Tetraspanins: push and pull in suppressing and promoting metastasis. *Nat Rev Cancer* 2009; 9(1): 40–55. doi: 10.1038/nrc2543.
19. Arihiro K, Kaneko M, Fujii S et al. Loss of CD9 with expression of CD31 and VEGF in breast carcinoma, as predictive factors of lymph node metastasis. *Breast Cancer* 1998; 5(2): 131–138. doi: 10.1007/BF02966685.
20. Houle CD, Ding X-Y, Foley JF et al. Loss of expression and altered localization of KAI1 and CD9 protein are associated with epithelial ovarian cancer progression. *Gynecol Oncol* 2002; 86(1): 69–78. doi: 10.1006/gyno.2002.6729.
21. Sauer G, Windisch J, Kurzeder C et al. Progression of cervical carcinomas is associated with down-regulation of CD9 but strong local re-expression at sites of transendothelial invasion. *Clin Cancer Res* 2003; 9(17): 6426–6431.
22. Mhawech P, Herrmann F, Coassin M et al. Motility-related protein 1 (MRP-1/CD9) expression in urothelial bladder carcinoma and its relation to tumor recurrence and progression. *Cancer* 2003; 98(8): 1649–1657. doi: 10.1002/ncr.11698.
23. Hashida H, Takabayashi A, Tokuhara T et al. Clinical significance of transmembrane 4 superfamily in colon cancer. *Br J Cancer* 2003; 89(1): 158–167. doi: 10.1038/sj.bjc.6601015.
24. Amatya VJ, Takeshima Y, Aoe K et al. CD9 expression as a favorable prognostic marker for patients with malignant mesothelioma. *Oncol Rep* 2013; 29(1): 21–28. doi: 10.3892/or.2012.2116.
25. Kwon HJ, Choi JE, Kang SH et al. Prognostic significance of CD9 expression differs between tumour cells and stromal immune cells, and depends on the molecular subtype of the invasive breast carcinoma. *Histopathology* (2017); 70(7): 1155–1165. doi: 10.1111/his.13184.
26. Kim T, Kim Y, Kwon HJ. Expression of CD9 and CD82 in papillary thyroid microcarcinoma and its prognostic significance. *Endokrynol Pol* (2019); 70(3): 224–231. doi: 10.5603/EP.a2019.0009.
27. Lucarini G, Molinelli E, Licini C et al. Tetraspanin CD9 expression predicts sentinel node status in patients with cutaneous melanoma. *Int J Mol Sci* (2022); 23(9): 4775. doi: 10.3390/ijms23094775.
28. Gregory CD, Rimmer MP. Extracellular vesicles arising from apoptosis: forms, functions, and applications. *J Pathol* 2023; 260(5): 592–608. doi: 10.1002/path.6138.
29. Truong HH, Xiong J, Ghotra VPS et al. Beta1 integrin inhibition elicits a prometastatic switch through the TGF-beta-miR-200-ZEB network in E-cadherin-positive triple-negative breast cancer. *Sci Signal* 2014; 7(312): ra15. doi: 10.1126/scisignal.2004751.
30. Yin H-L, Wu C-C, Lin C-H et al. Beta1 integrin as a prognostic and predictive marker in triple-negative breast cancer. *Int J Mol Sci* 2016; 17(9): 1432. doi: 10.3390/ijms17091432.
31. Pleiko K, Haugas M, Parfejevs V et al. Targeting triple-negative breast cancer cells with a beta1-integrin binding aptamer. *Mol Ther Nucleic Acids* 2023; 33: 871–884. doi: 10.1016/j.omtn.2023.08.015.
32. Zhang W-J, Wang X-H, Gao S-T et al. Tumor-associated macrophages correlate with phenomenon of epithelial-mesenchymal transition and contribute to poor prognosis in triple-negative breast cancer patients. *J Surg Res* 2018; 222: 93–101. doi: 10.1016/j.jss.2017.09.035.
33. Tang D, Xu S, Zhang Q et al. The expression and clinical significance of the androgen receptor and E-cadherin in triple-negative breast cancer. *Med Oncol* 2012; 29(2): 526–533. doi: 10.1007/s12032-011-9948-2.
34. Kashiwagi S, Yashiro M, Takashima T et al. Significance of E-cadherin expression in triple-negative breast cancer. *Br J Cancer* 2010; 103(2): 249–255. doi: 10.1038/sj.bjc.6605735.
35. Kvokačková B, Fedr R, Kužílková D et al. Single-cell protein profiling defines cell populations associated with triple-negative breast cancer aggressiveness. *Mol Oncol* 2023; 17(6): 1024–1040. doi: 10.1002/1878-0261.13365.



# Klinická zkušenost s kabozantinibem u pacientů s metastatickým karcinomem ledviny

The clinical experience with cabozantinib in patients with metastatic renal cell cancer

Richter I.<sup>1-3</sup>, Šustrová D.<sup>4</sup>, Vojkůvková A.<sup>5</sup>, Al-Samsam S.<sup>1</sup>, Bartoš J.<sup>1</sup>, Dvořák J.<sup>2</sup>, Büchler T.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

<sup>2</sup> Onkologická klinika 1. LF UK a FTN Praha

<sup>3</sup> Fakulta zdravotnických studií, Technická univerzita Liberec

<sup>4</sup> Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>5</sup> Institut biostatistiky a analýz, s.r.o., Brno

## Souhrn

**Východiska:** Kabozantinib je inhibitor tyrozinkinázy (tyrosin kinase inhibitor – TKI) proti receptoru pro vaskulární růstový faktor (VEGFR), podobně i MET a AXL. V klinické studii METEOR prokázal u pacientů s metastatickým renálním karcinomem (mRCC) účinnost ve srovnání s everolimem po předchozí léčbě TKI. **Cíl:** Stanovení účinnosti a tolerance kabozantinibu ve druhé nebo vyšší linii léčby mRCC po předchozí léčbě inhibitory tyrozinkinázy. **Pacienti a metody:** Celkem bylo hodnoceno 45 pacientů s mRCC léčených ve dvou onkologických centrech (Krajská nemocnice Liberec, Fakultní nemocnice Motol) v klinické praxi. Stanovili jsme přežití bez známek progresu (progression-free survival – PFS) a celkové přežití (overall survival – OS) pomocí Kaplan-Meierovy analýzy a vliv faktorů na léčebné výsledky pomocí regresní analýzy. Statistické zhodnocení bylo provedeno na hladině významnosti  $\alpha = 0,05$ . **Výsledky:** Medián sledování byl 24 měsíců. Medián PFS činil 8,7 měsíce (95% CI 6,7–19,5), medián OS činil 21,6 měsíce (95% CI 13,2–nedosaženo). Parciální remise byla pozorována u 42,5 %, stabilizace onemocnění u 37,8 % pacientů. Primární progresse byla zjištěna u 20 % nemocných. V regresní analýze jsme prokázali prognostický příznivý vliv na prodloužení PFS u pacientů ve vyšším věku a s delším trváním první linie terapie. Regresní analýza dále prokázala příznivý vliv na prodloužení OS u pacientů v lepším celkovém stavu, při delším trvání léčby první linie a u pacientů, u kterých byla po selhání kabozantinibu indikována imunoterapie. Toxicita stupně 3–4 byla pozorována u 37,8 % pacientů, dominoval průjem. **Závěr:** Naše společná analýza potvrdila účinnost a toleranci kabozantinibu v léčbě druhé a vyšší linie mRCC.

## Klíčová slova

karcinom ledviny – metastázy – angiogeneze – cílená léčba – klinická praxe

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

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

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

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



doc. MUDr. Igor Richter, Ph.D.

Onkologické oddělení  
Krajská nemocnice Liberec, a.s.  
Husova 357/10  
460 63 Liberec  
e-mail: igor.richter@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 16. 8. 2023

Přijato/Accepted: 4. 1. 2023

doi: 10.48095/ccko202457

## Summary

**Background:** Cabozantinib is a tyrosine kinase inhibitor (TKI) that targets vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) as well as MET and AXL. In METEOR study, cabozantinib demonstrated efficacy when compared with everolimus in patients with metastatic renal cell cancer (mRCC) after previous TKI therapy. **Purpose:** The determination of efficacy and tolerance of cabozantinib in the second or higher lines of the therapy of mRCC after previous treatment with tyrosine kinase inhibitors. **Patients and methods:** A total of 45 patients with mRCC were treated in two oncology centers (Regional Hospital Liberec and University Hospital Motol, Prague) in clinical practice. We determined progression free survival (PFS) and overall survival (OS) according to Kaplan-Meier analysis. We performed a multivariate analysis of the risk factors for treatment outcomes (PFS, OS) by Cox regression analysis. All statistics were evaluated at the significance level of  $\alpha = 0.05$ . **Results:** A median of follow-up was 24 months. Median PFS was 8.7 months (95% CI 6.7–19.5), median OS was 21.6 months (95% CI 13.2–not achieved). Partial remission was described in 42.5% patients, stabilization in 37.8% patients. Progression as the best response was demonstrated in 20% of patients. Regression analysis demonstrated a statistically significant favorable prognostic effect on PFS in patients at older age and patients with longer first-line therapy. The regression analysis demonstrated a statistically significant favorable prognostic effect on OS in patients with Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0, patients with longer first line therapy and patients treated with immunotherapy in the next lines. Grade 3–4 toxicity was described in 37.8% patients. The most common type of toxicity was hypertension. **Conclusion:** Our analysis demonstrated the efficacy and good tolerance of cabozantinib in with mRCC treated by cabozantinib in second-line therapy.

## Key words

renal cell cancer – metastases – angiogenesis – targeted therapy – clinical practice

## Úvod

Výskyt karcinomu ledviny (renal cell cancer – RCC) v ČR patří dlouhodobě mezi nejvyšší na světě. V roce 2021 byla incidence tohoto onemocnění v ČR 28,88/100 000 obyvatel a mortalita 8,64/100 000 obyvatel [1]. Přibližně 70 % zhoubných nádorů ledvin představuje světlobuněčný karcinom, který je spojen s poruchou funkce genu von Hippel-Lindau (*VHL*). Tato dysfunkce je spojena s akumulací faktoru indukovaného hypoxií (hypoxia-induced factor – HIF), v důsledku čehož dochází k analogickým metabolickým jevům jako při hypoxii. Výsledkem je indukce vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (vascular endothelial growth factor – VEGF) s následnou stimulací angiogeneze [2]. Mezi další relativně často se vyskytující histologické typy řadíme papilární nebo chromofobní karcinom. Metastatický RCC (mRCC) se v ČR vyskytne u přibližně 700 pacientů ročně. Může být diagnostikován *de novo*, příp. se metastatické onemocnění objeví po předchozí lokální léčbě i s odstupem mnoha let.

V léčbě mRCC má největší uplatnění systémová terapie. Aktuálně má v první linii nejsilnější doporučení indikace kombinačních režimů založených na podání imunoterapie [3–5]. Zásadním faktorem je stratifikace pacientů do rizikových skupin. V klinické praxi aktuálně nejvíce využíváme stratifikaci podle In-

ternational mRCC Database Consortium (IMDC) [6]. I přes významné zlepšení výsledků léčby první linie mRCC značná část pacientů progreduje. Tito nemocní jsou následně indikováni k další linii systémové terapie. Mezi léky s nejvíce prokázanou účinností v této indikaci patří cabozantinib. Jedná se o perorální inhibitor tyrozinkinázy (tyrosin kinase inhibitor – TKI) receptoru pro VEGF (VEGFR) a dalších receptorů (MET, AXL, RET, KIT a FLT3) [7,8]. Preklinické práce prokázaly, že rezistence proti TKI VEGFR je u karcinomu ledviny spojena se zvýšením exprese genů *MET* a *AXL*. Toto je následně asociováno s agresivnějším průběhem onemocnění a zhoršením prognózy pacientů [9]. Blokáda receptorů MET a AXL cabozantinibem by tuto rezistenci mohla překonat. Cabozantinib se stal významnou součástí léčby druhé a vyšší linie mRCC na podkladě výsledků prospektivní klinické studie fáze III METEOR. Studie prokázala superioritu cabozantinibu nad everolimem u pacientů, kteří byli v předchozí linii léčeni TKI VEGFR [10].

V ČR jsme začali cabozantinib používat v klinické praxi od roku 2018. V roce 2020 a 2021 jsme publikovali analýzu čtyř onkologických center v ČR u pacientů, kteří byli dříve léčeni TKI VEGFR při mediánu sledování 10,6 a 18,5 měsíce [11,12].

Cílem předkládané práce je retrospektivní zhodnocení léčebných výsledků

v souboru pacientů dvou onkologických center při mediánu sledování 24 měsíců.

## Pacienti a metody

Retrospektivní zhodnocení pacientů léčených cabozantinibem pro mRCC po předchozí antiangiogenní terapii TKI. Do analýzy byla zapojena dvě onkologická centra – Onkologické oddělení Krajské nemocnice Liberec, a.s., a Onkologická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol. Pacienti byli léčeni od června 2018.

Cabozantinib byl podáván perorálně v jedné denní dávce. Pacienti byli poučeni o nutnosti užívat cabozantinib nalačno. Úvodní dávka cabozantinibu byla standardně 60 mg/den, dva nemocní zahájili léčbu dávkou 40 mg/den. Kontroly pacientů probíhaly cyklicky, nejčastěji à 28 dnů. Léčba cabozantinibem byla ukončena v případě progresse onemocnění nebo v případě závažné toxicity. Po ukončení terapie cabozantinibem byla část pacientů léčena další terapií dle výběru ošetřujícího lékaře. Účinnost terapie jsme hodnotili pomocí CT vyšetření s využitím kritérií Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, verze 1.1 (RECIST 1.1). Interval vyšetření byl v rozmezí 12–16 týdnů. Toxicita byla hodnocena pomocí Common Terminology Criteria for Adverse Events, verze 5 (CTCAE). V případě toxicity stupně 3–4 byla léčba cabozantinibem přerušena a po úpravě stavu pacienti pokračovali v léčbě.

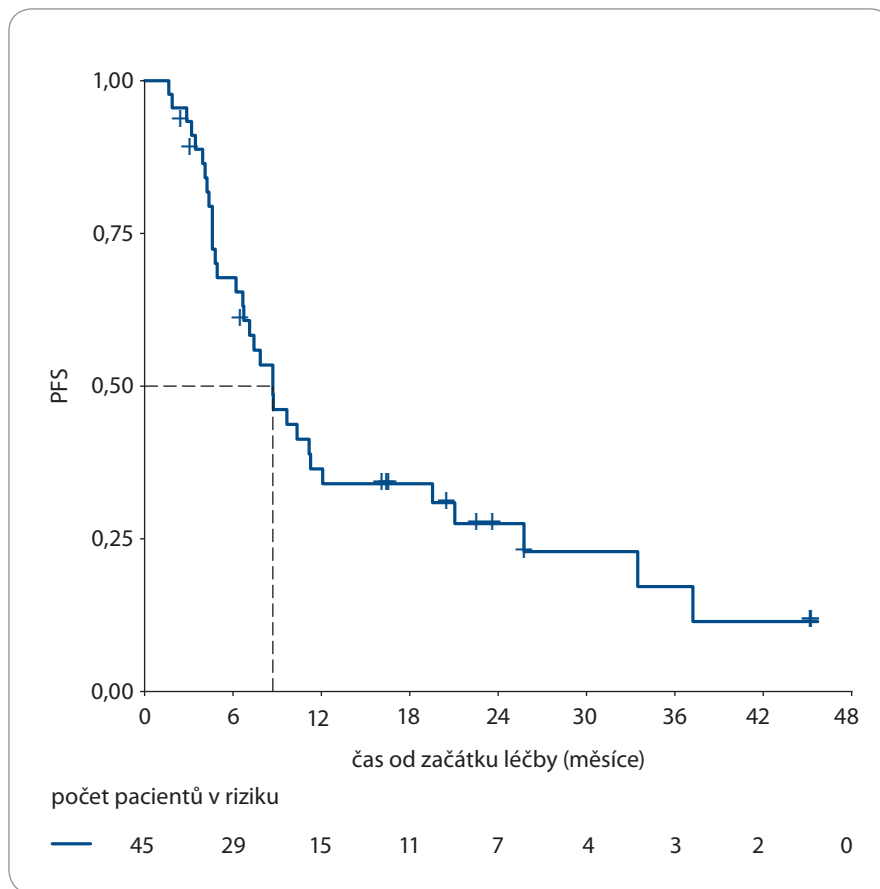
**Tab. 1. Charakteristika souboru pacientů.**

	n (%)
<b>věk</b>	
medián (roky)	64
rozmezí (roky)	41–79
<b>pohlaví</b>	
muž	35 (77,2)
žena	10 (22,8)
<b>provedení nefrektomie</b>	38 (84,4)
<b>primárně lokalizované onemocnění</b>	17 (37,8)
<b>lokalizace metastáz</b>	
plicní	35 (77,8)
postižení lymfatických uzlin	26 (57,8)
kostní metastázy	20 (44,4)
jaterní metastázy	5 (11,1)
jiné lokality	20 (44,4)
<b>počet metastatických lokalit</b>	
1	14 (31,1)
2	20 (44,4)
3	9 (20,0)
≥ 4	2 (4,4)
<b>celkový performance status dle ECOG</b>	
0	9 (20,0)
1	36 (80,0)
<b>podání kabozantinibu v linii</b>	
1	0
2	43 (95,6)
3	2 (4,4)
<b>předchozí použitá léčba</b>	
sunitinib	26 (57,8)
pazopanib	17 (37,8)
avelumab + axitinib	2 (4,4)

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

čovali v redukované dávce 40 mg, příp. 20 mg.

Statistická analýza byla provedena pomocí softwaru R (verze 4.1.2). Všechny statistické testy byly hodnoceny na hladině významnosti  $\alpha = 0,05$ . Progrese onemocnění byla definována jako událost ukončení terapie z důvodu progrese na zobrazovacím CT vyšetření

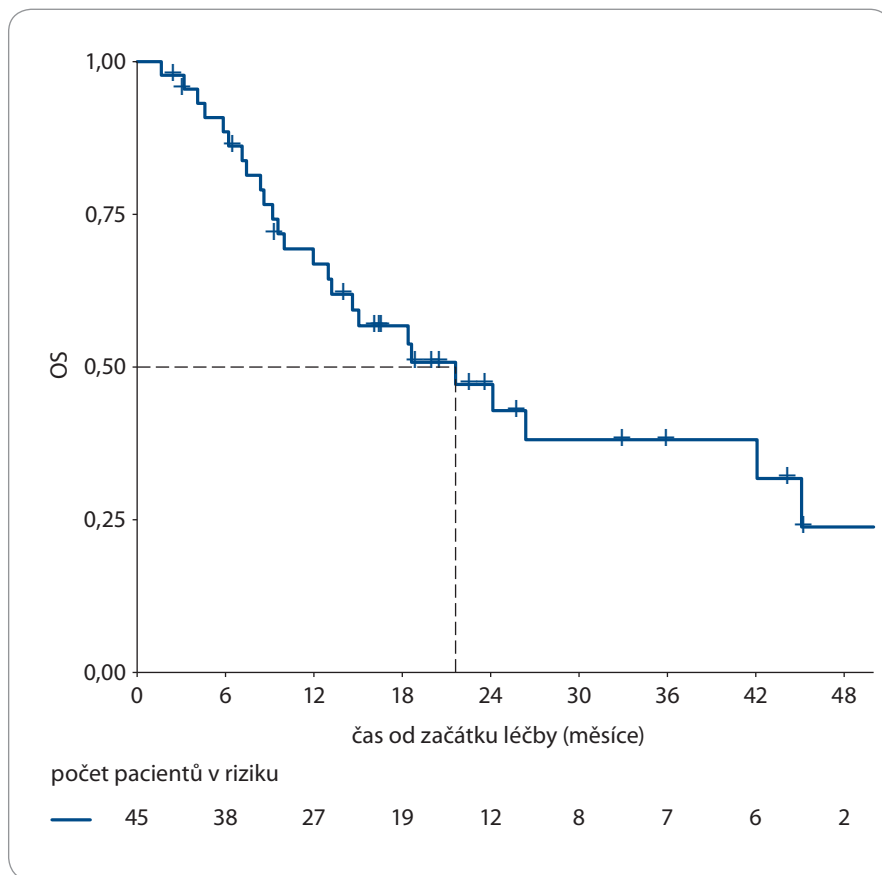
**Graf 1. Přežití bez progrese (PFS).**

nebo z důvodu klinické progrese či jako ukončení terapie z důvodu úmrtí. Přežití bez známek progrese (progression-free survival – PFS) bylo definováno jako doba od zahájení terapie kabozantinibem k datu progrese onemocnění nebo k datu poslední kontroly u pacientů bez progrese (cenzurovaná data). Celkové přežití (overall survival – OS) jsme definovali jako dobu od zahájení terapie kabozantinibem k datu úmrtí z jakékoliv příčiny nebo k datu poslední kontroly u žijících pacientů (cenzurovaná data). K výpočtu PFS a OS jsme použili Kaplan-Meierovou analýzu. Pro hodnocení vybraných rizikových faktorů na léčebné výsledky (PFS, OS) jsme použili Coxovu analýzu, jednak univariátní, u vybraných faktorů i multivariátní. Poměr rizik (hazard ratio – HR) byl vypočítán v 95% intervalu spolehlivosti (confidence interval – CI). Hodnoty  $< 1$  představují redukcí rizika (prognosticky příznivý vliv), hodnoty  $> 1$  představují prognosticky nepříznivý faktor.

## Výsledky

Do retrospektivního hodnocení bylo zahrnuto celkem 45 pacientů. Všichni nemocní byli v první linii léčeni TKI angio- geneze, nejčastěji sunitinibem. Medián sledování pacientů činil 24 měsíců. Charakteristika souboru pacientů je uvedena v tab. 1.

Progrese nastala celkem u 33 (73,3 %) pacientů. Medián PFS činil 8,7 (95% CI 6,7–19,5) měsíce. Jednoleté PFS představovalo 36,4 % (graf 1). K datu hodnocení zemřelo celkem 26 (57,8 %) pacientů. Medián OS činil 21,6 (95% CI 13,2–nedosaženo) měsíce. Jednoleté přežití bylo zaznamenáno u 66,9 % pacientů (graf 2). Při hodnocení léčebné odpovědi nebyl zjištěn ani jeden případ kompletní klinické odpovědi, parciální odpověď byla popsána u 19 (42,2 %) pacientů, stabilizace onemocnění u 17 (37,8 %) pacientů. Celková kontrola onemocnění činila 80 %. Progrese při prvním přešetření byla zjištěna u 9 (20 %) nemocných (tab. 2).


**Graf 2. Celkové přežití (OS).**
**Tab. 3. Univariační analýza vybraných faktorů na přežití bez známek progresce.**

Faktory	HR (95% CI)	p-hodnota
věk	0,95 (0,91–1,00)	0,044
ženské pohlaví	1,17 (0,52–2,62)	0,707
nefrektomie	0,55 (0,24–1,29)	0,169
celkový PS 1	1,20 (0,53–2,72)	0,656
primárně metastatické onemocnění	1,01 (0,51–2,03)	0,967
přítomnost plicních metastáz	0,86 (0,39–1,92)	0,716
přítomnost uzlinových metastáz	1,44 (0,71–2,92)	0,318
přítomnost kostních metastáz	0,75 (0,37–1,52)	0,428
délka léčby první linie	0,96 (0,93–0,99)	0,002
toxická grade 3–4	0,69 (0,34–1,40)	0,302

PS – výkonnostní stav

V regresní jednorozměrné analýze vybraných faktorů na prodloužení PFS se jako statisticky významný prediktor ukázal být vyšší věk při zahájení léčby kabozantinibem a delší trvání léčby v první linii (tab. 3). Prognostický příznivý vliv

uvedených faktorů na prodloužení PFS potvrdila i vícerozměrná regresní analýza. V regresní jednorozměrné analýze vybraných faktorů na prodloužení OS jsme nenašli žádnou proměnnou, která by byla významným prediktorem

**Tab. 2. Léčebná odpověď pacientů na terapii kabozantinibem.**

Léčebná odpověď	n (%)
kompletní	
parciální	19 (42,2)
stabilizace	17 (37,8)
progrese	9 (20)

prodloužení OS (tab. 4). Vícerozměrný model prokázal příznivý vliv na prosloužení OS u pacientů s vyšším věkem (HR 0,92; 95% CI 0,87–0,97;  $p = 0,003$ ), celkovým stavem dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) = 0 (HR 0,27; 95% CI 0,08–0,92;  $p = 0,035$ ), s delším trváním léčby v první linii (HR 0,96; 95% CI 0,91–1,00;  $p = 0,043$ ) a konečně u pacientů následně léčených nivolumabem (HR 0,28; 95% CI 0,10–0,82;  $p = 0,02$ ).

Toxicita byla popsána celkem u 42 (93,3%) pacientů. Závažnější toxicitu stupně 3–4 jsme pozorovali u 17 (37,8%) nemocných. Redukce dávky kabozantinibu z 60 na 40 mg byla popsána u 31 pacientů, u 10 nemocných pak další redukce na 20 mg. Mezi nejčastější projevy toxicity stupně 3–4 patřil průjem, únava, stomatitida a hand-foot syndrom.

Po ukončení terapie kabozantinibem bylo systémovou onkologickou léčbou dále léčeno 17 (37,8%) pacientů, z toho 15 nemocných bylo indikováno k podání nivolumabu.

### Diskuze

Naše analýza prezentovala výsledky z klinické praxe pacientů s mRCC léčených kabozantinibem po předchozí antiangiogenní terapii TKI. Medián PFS a OS našeho souboru činil 8,7 a 21,6 měsíce. Dosažené výsledky odpovídají hodnotám klinické studie METEOR [10,13]. Bylo publikováno i několik retrospektivních dat hodnotících kabozantinib v léčbě mRCC.

Retrospektivní analýza 96 pacientů z 24 center prokázala podobný medián PFS 8,0 měsíců i procento jednoletého přežití (65%). V této analýze byla téměř jedna třetina nemocných v horším výkonnostním stavu a zahájila léčbu v redukováné dávce. Ve druhé linii bylo lé-

čeno jenom 29 % nemocných, 52 % pacientů bylo léčeno kabozantinibem ve čtvrté a vyšší linii [14]. Další retrospektivní analýza čtyř center u pacientů léčených kabozantinibem ve druhé a vyšší linii prokázala delší medián PFS (12,5 měsíce) i vyšší procento jednoletého přežití (70,4 %) [15]. Asi nejrozsáhlejší retrospektivní analýza CABOREAL hodnotila celkem 410 pacientů z 26 center. V této analýze byla ve druhé linii léčena přibližně čtvrtina pacientů. Více než 40 % nemocných bylo léčeno kabozantinibem až ve čtvrté a vyšší linii. I vzhledem k vysoké předléčenosti tato analýza prokázala kratší medián OS 14,4 měsíce s jednoletým OS 56,5 % v porovnání s registrační studií nebo naší analýzou. Místo PFS studie hodnotila dobu trvání léčby kabozantinibem, která byla 7,6 měsíce. Analýza podskupin pacientů léčených ve druhé linii prokázala medián OS 15,0 měsíce. Kratší hodnota OS může souviset i s prognosticky horší charakteristikou pacientů, kdy 39,3 % mělo výkonnostní stav ECOG  $\geq 2$ . Přibližně 15 % nemocných mělo jiný typ histologie než světlobuněčný karcinom. V analýze byli významněji zastoupeni i pacienti s kostními (55,9 %) nebo mozgovými (16,8 %) metastázami. V této práci byli navíc hodnoceni i nemocní dříve léčení nivolumabem (celkem 190 pacientů). Tato skupina prokázala delší medián OS než pacienti bez předchozího podání nivolumabu (15,4 vs. 13,8 měsíce) [16]. Výsledky této analýzy potvrzují účinnost kabozantinibu jednak u více předléčených pacientů, jednak i po léčbě imunoterapií. Důležitým zjištěním této analýzy bylo pozorování, že nemocní s iniciální dávkou kabozantinibu 60 mg měli delší medián OS než pacienti, kteří zahájili léčbu dávkou nižší (15,4 vs. 11,8 měsíce). Celkem se jednalo o 69,2 % pacientů. V naší analýze jsme zahájili terapii kabozantinibem v dávce 40 mg pouze u dvou pacientů (4,4 %). Důvodem rozdílů v úvodní dávce byla již zmíněná prognosticky horší populace nemocných ve studii CABOREAL. Toto dokazují i naše výsledky v rámci regresní analýzy, kdy jsme delší OS prokázali u pacientů s výkonnostním stavem ECOG 0, dále u pacientů s delším trváním léčby první linie a nakonec i u nemocných následně léčených další

**Tab. 4. Univariační analýza vybraných faktorů na celkové přežití.**

Faktory	HR (95% CI)	p-hodnota
věk	0,96 (0,92–1,00)	0,076
ženské pohlaví	1,39 (0,55–3,54)	0,49
nefrektomie	0,58 (0,23–1,46)	0,248
celkový PS 1	2,49 (0,89–6,96)	0,082
primárně metastatické onemocnění	1,12 (0,50–2,54)	0,78
přítomnost plicních metastáz	1,61 (0,55–4,69)	0,385
přítomnost uzlinových metastáz	1,80 (0,78–4,14)	0,169
přítomnost kostních metastáz	0,90 (0,41–2,01)	0,804
délka léčby první linie	0,96 (0,93–1,00)	0,058
toxická grade 3–4	0,42 (0,17–1,03)	0,058
imunoterapie po selhání kabozantinibu	0,62 (0,27–1,45)	0,274

PS – výkonnostní stav

linií léčby – imunoterapií. Prodloužení OS u pacientů následně léčených imunoterapií podporují důležitost této léčby v algoritmu terapie pacientů s mRCC. Tento fakt potvrdila i recentně publikovaná analýza dat z registru RENIS [17]. V univariační analýze jsme prokázali významný vliv na prodloužení PFS u pacientů starších než medián věku při zahájení léčby kabozantinibem (64 let). Podobně i multivariační analýza prokázala u této skupiny pacientů prodloužení OS. Kabozantinib je účinný také u nemocných ve vyšším věku. Analýza klinické studie METEOR hodnotila léčebné výsledky a toleranci podle věkových skupin (< 65; 65–74 a  $\geq 75$  let). Ve všech skupinách měli nemocní léčení kabozantinibem ve srovnání s everolimem delší PFS i OS. Hodnoty HR byly pro skupinu pacientů ve věku  $\geq 75$  let nejprůkaznější. Jednalo se ale o nejméně početnou skupinu pacientů (celkem 63 nemocných). U starších pacientů dále analýza prokázala vyšší výskyt toxicity stupně 3–4. Jednalo se hlavně o únavu, arteriální hypertenzi a hyponatremii. Z důvodu vyšší incidence nežádoucích účinků ve vyšším věku byla i častější nutnost redukce dávky kabozantinibu [18]. Výsledky jsou důležitou skutečností, protože karcinom ledviny se vyskytuje převážně ve vyšším věku; více než polovina pacientů je diagnostikována ve věku > 65 let. Vyšší věk

pacientů není kontraindikací k terapii kabozantinibem, je ale nutno nemocné poučit o nežádoucích účincích a je nutné časně zahájení podpůrné terapie. Lepší léčebné výsledky v našem souboru u pacientů starších 64 let mohly být výsledkem selekce nemocných, kteří měli lepší celkový stav. U mladších pacientů jsme léčbu indikovali i v případě symptomatického onemocnění, v případě starších nemocných by se mohlo jednat o faktor, kdy terapie kabozantinibem by mohla být spojena s obavou o toleranci.

Další diskutovaná skutečnost je účinnost kabozantinibu u pacientů s kostním metastatickým procesem. Kostní metastázy představují prognosticky nepříznivou lokalizaci metastatického postižení karcinomu ledviny [19,20]. Analýza dat ze studie METEOR prokázala přínos kabozantinibu u pacientů s kostním postižením ve srovnání s everolimem. Medián PFS byl významně prodloužen (7,4 vs. 2,7 měsíce; HR 0,33; 95% CI 0,21–0,51), podobně i medián OS (20,1 vs. 12,1 měsíce; HR 0,54; 95% CI 0,34–0,84). Léčebná odpověď u pacientů léčených kabozantinibem byla 17 %, u pacientů léčených everolimem 0 %. Celkem se jednalo o 23 % všech pacientů léčených kabozantinibem [21]. V našem souboru mělo kostní metastázy 44,4 % pacientů. Vyšší procento souvisí s faktem, že po selhání první linie léčby jsme v pří-

padě výskytu kostního metastatického procesu zvažovali podání kabozantinibu před jinou terapeutickou možností. V regreseční analýze jsme neprokázali negativní vliv výskytu kostních metastáz na PFS či OS. I ve výše zmíněné studii CABOREAL bylo vyšší zastoupení pacientů s kostními metastázami (55,9 %) bez zhoršení výsledků OS. Publikovaná data demonstrují význam kabozantinibu u pacientů s kostním metastatickým procesem.

Naše analýza volně navazuje na předchozí analýzy terapie kabozantinibem, které jsme v minulosti publikovali [11,12]. Jednalo se o analýzu čtyř onkologických center, aktuálně jsme publikovali výsledky dvou pracovišť. Přínosem analýzy je delší medián sledování (24 měsíců), i ve srovnání s finální analýzou studie METEOR, kde byl medián sledování necelých 18 měsíců [13]. Naše data potvrdila hodnoty mediánu OS v souladu s registrační klinickou studií.

## Závěr

Publikovaná data jednoznačně prokázala přínos kabozantinibu v léčebném algoritmu u pacientů s mRCC po předchozí léčbě TKI.

Se změnou léčebných standardů a jasným postavením imunoterapie v první linii léčby mRCC bude mít kabozantinib v budoucnu důležité postavení i u pacientů po selhání imunoterapie. Podobně bude kabozantinib i součástí kombinace s imunoterapií v léčbě první linie mRCC.

## Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: <https://www.svod.cz/>.
2. Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumour suppressors protein: O2 sensing and cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; 8(11): 865–873. doi: 10.1038/nrc2502.
3. Linkos. Zhoubný novotvar ledviny (C64). [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/files/modrakniha/22/872.pdf>.
4. Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30(5): 706–720. doi: 10.1093/annonc/mdz056.
5. National Comprehensive Cancer Network. Kidney cancer. Version: 1.2024. [online]. Dostupné z: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-process/transparency-process-and-recommendations/GetFileFromFileManagerGuid?FileManagerGuidId=8cf963d5-151c-4bb0-bbbf-c057046d13db>.
6. Heng DY, Xie W, Regan MM et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multi-center study. *J Clin Oncol* 2009; 27(34): 5794–5799. doi: 10.1200/JCO.2008.21.4809.
7. Yakes FM, Chen J, Tan J et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther* 2011; 10(12): 2298–2308. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0264.
8. Tannir NM, Schwab G, Grunwald V. Cabozantinib: an active novel multikinase inhibitor in renal cell carcinoma. *Curr Oncol Rep* 2017; 19(2): 14. doi: 10.1007/s11912-017-0566-9.
9. Zhou L, Liu XD, Sun M et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. *Oncogene* 2016; 35(21): 2687–2697. doi: 10.1038/ncr.2015.343.
10. Choueiri TK, Escudier B, Powles T et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373(19): 1814–1823. doi: 10.1056/NEJMoa1510016.
11. Richter I, Poprach A, Zemankova A et al. Patients with metastatic renal cell carcinoma treated with cabozantinib in the Czech Republic: analysis of four cancer centers. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2022; 166(1): 97–104. doi: 10.5507/bp.2020.055.
12. Richter I, Poprach A, Zemánková A et al. Cabozantinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma – final data analysis from four oncology centers in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2021; 34(5): 392–400. doi: 10.48095/ccko2021392.
13. Choueiri TK, Escudier B, Powles T et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(7): 917–927. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30107-3.
14. Procopio G, Priscinadaro M, Iacovelli R et al. Safety and efficacy of cabozantinib in metastatic renal-cell carcinoma: real-world data from an Italian managed access program. *Clin Genitourinal Cancer* 2018; 16(4): e945–e951. doi: 10.1016/j.clgc.2018.03.014.
15. Bodnar L, Kopczyńska A, Zolnierek J et al. Real-world experience of cabozantinib as second- or subsequent line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma: data from the Polish managed access program. *Clin Genitourine Cancer* 2019; 17(3): e556–e564. doi: 10.1016/j.clgc.2019.02.002.
16. Albiges L, Fléchon A, Chevreau C et al. Real-world evidence of cabozantinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: results from the CABOREAL Early Access Program. *Eur J Cancer* 2021; 142: 102–111. doi: 10.1016/j.ejca.2020.09.030.
17. Poprach A, Kiss I, Stanik M et al. Impact of immunotherapy on real-world survival outcomes in metastatic renal cell carcinoma. *Target Oncol* 2023; 18(6): 893–903. doi: 10.1007/s11523-023-01013-0.
18. Donskov F, Motzer RJ, Voog E et al. Outcomes based on age in the phase III METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2020; 126: 1–10. doi: 10.1016/j.ejca.2019.10.032.
19. Dai J, Zhang H, Karatsinides A et al. Cabozantinib inhibits prostate cancer growth and prevents tumor – induced bone lesions. *Clin Cancer Res* 2014; 20(3): 617–630. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0839.
20. Escudier B, Powles T, Motzer RJ et al. Cabozantinib, a new standard of care for patients with advanced renal cell carcinoma and bone metastases? Subgroup analysis of the METEOR trial. *J Clin Oncol* 2018; 36(8): 765–772. doi: 10.1200/JCO.2017.74.7352.
21. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer* 2018; 94: 115–125. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.012.

# Léčba závislosti na tabáku u onkologických pacientů –

Doporučení Sekce podpůrné léčby a péče České onkologické společnosti ČLS JEP, Sekce preventivní onkologie České onkologické společnosti ČLS JEP, Pracovní skupiny pro prevenci a léčbu závislosti na tabáku ČLS JEP a Společnosti pro léčbu závislosti na tabáku

## Treatment of tobacco dependence in cancer patients –

Recommendations of the Section of Supportive Treatment and Care and the Section of Preventive Oncology of the Czech Cancer Society of the Czech Medical Association of J. E. Purkyně, Working Group for the Prevention and Treatment of Tobacco Dependence of the Czech Medical Association of J. E. Purkyně, and the Society for Treatment of Tobacco Dependence

Zvolská K.<sup>1</sup>, Králíková E.<sup>1,2</sup>, Vokurka S.<sup>3</sup>, Halámková J.<sup>4</sup>, Strnadová A.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Centrum pro závislé na tabáku III. interní kliniky – kliniky endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup> Ústav hygieny a epidemiologie, 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>3</sup> Onkologická a radioterapeutická klinika LF v Plzni UK a FN Plzeň

<sup>4</sup> Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

<sup>5</sup> Odbor ošetřovatelství a nelékařských povolání, MZ ČR, Praha

### Souhrn

Kouření je významným rizikovým faktorem rozvoje řady onkologických onemocnění. Kromě toho má ale také po stanovení onkologické diagnózy nepříznivý vliv na dobu přežití, průběh a účinnost onkologické léčby i kvalitu života a zvyšuje pravděpodobnost řady jiných komplikací. Léčba závislosti na tabáku snižuje riziko jejich výskytu nebo rozsah následků. Pracovní skupina autorů z odborných skupin (Sekce podpůrné léčby a péče a Sekce preventivní onkologie České onkologické společnosti při České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP), Společnost pro léčbu závislosti na tabáku, Česká asociace sester a Pracovní skupina pro prevenci a léčbu závislosti na tabáku ČLS JEP) připravila jednoduché základní schéma intervence při kontaktu s kuřákem v běžné praxi na základě doporučení odborných společností, výstupů studií, odborné literatury a ověřené praxe. Nekuřácké prostředí, význam nulové expozice tabákovému kouři, doporučení přestat kouřit pro kuřáky, prevence relapsu u exkuřáků a nabídka léčby závislosti na tabáku by měly být samozřejmou součástí onkologické péče alespoň formou krátké intervence DIK (dotaz – intervence – kontakty). U všech pacientů je důležité evidovat kuřácký status vč. expozice pasivnímu kouření, u kuřáků (aktivních i pasivních) intervence empaticky opakovat, vč. prevence relapsu. Tento postup přispívá k abstinenci u onkologických pacientů, a tím k vyšší účinnosti onkologické léčby, delší době přežití a ke snížení dalších rizik.

### Klíčová slova

klinická onkologie – kouření – závislost na tabáku – psychobehaviorální intervence – farmakoterapie

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

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

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

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



prof. MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D.  
Onkologická a radioterapeutická  
klinika LF v Plzni UK a FN Plzeň  
Alej Svobody 80  
304 60 Plzeň  
e-mail: vokurka@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 3. 1. 2024

Přijato/Accepted: 4. 1. 2024

doi: 10.48095/ccko202463

## Summary

Smoking is a significant risk factor for the development of many cancers. In addition, after a cancer diagnosis, it also has an adverse effect on survival, the course and effectiveness of cancer treatment and quality of life, and increases the likelihood of a number of other complications. Treating tobacco dependence reduces the risk of their occurrence or the extent of their consequences. A working group of authors from professional groups (the Section of Supportive Treatment and Care and the Section of Preventive Oncology of the Czech Society of Oncology of the Czech Medical Association of J. E. Purkyně, the Society for the Treatment of Tobacco Dependence, Czech Nurses Association, Working Group for the Prevention and Treatment of Tobacco Dependence of the Czech Medical Association J. E. P. and the Society for Treatment of Tobacco Dependence) prepared a simple basic scheme of intervention in contact with smokers in routine practice based on recommendations of professional societies, outcomes of studies, scientific literature and proven practice. A smoke-free environment, the importance of zero exposure to tobacco smoke, smoking cessation recommendations for smokers, relapse prevention for ex-smokers and the offer of tobacco dependence treatment should be a natural part of cancer care at least in the form of a brief DIK (abbreviation for “question – intervention – contact” in the Czech language) intervention. It is important to record smoking status, including exposure to second-hand smoke, in all patients, and to empathically repeat interventions in smokers (active and passive), including relapse prevention. This approach contributes to abstinence in cancer patients and thus to higher efficacy of cancer treatment, longer survival and reduction of other risks.

## Key words

clinical oncology – smoking – tobacco use disorder – psychosocial intervention – pharmacotherapy

## Úvod

Po sdělení onkologické diagnózy se řada kuřáků pokouší přestat kouřit. Většina pokusů bez pomoci však bývá neúspěšná, zhruba v 95 % případů se to nepodaří, a to i v případě diagnóz, které s kouřením souvisejí maximální měrou jako např. nádory plic [1].

Kouření má velký vliv na dobu přežití, průběh a účinnost onkologické léčby i kvalitu života po stanovení onkologické diagnózy. Snižuje účinnost a zvyšuje toxicitu chemoterapie a radioterapie, zvyšuje mortalitu jak onkologickou, tak obecnou, zvyšuje i pravděpodobnost sekundárních nádorů, pravděpodobnost komplikací (např. flebotrombózy či respiračních a dalších infekcí) a zhoršuje imunitu a hojení vč. komplikovanějšího průběhu a delší hospitalizace po jakémkoli chirurgickém zákroku. Léčba závislosti na tabáku by měla být nejen standardní součástí každé onkologické péče, ale i klinických studií, vč. uvedení kuřáckého statusu pacientů na začátku i na konci studie [2–15].

Zájem o problematiku užívání tabáku u pacienta a nabídka léčby závislosti na tabáku podle časových možností terapeuta má být součástí komplexní onkologické péče [16–22]. Předkládaný dokument je koncipován jako pomoc a metodická podpora pro běžnou praxi a nemá za cíl nahrazovat v ČR dostupný klinický doporučený postup pro léčbu nemoci F17, tedy závislosti na ta-

báku [18]. Pracovní skupina zahrnuje zástupce Sekce podpůrné léčby a péče a Sekce preventivní onkologie České onkologické společnosti při České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP), Společnosti pro léčbu závislosti na tabáku, Pracovní skupiny pro prevenci a léčbu závislosti na tabáku ČLS JEP a České asociace sester. Tento dokument byl schválen výbory uvedených společností.

## První intervence v kontaktu s pacientem

U všech pacientů je důležité evidovat kuřácký status vč. expozice pasivnímu kouření, u kuřáků (aktivních i pasivních) intervence empaticky opakovat, a to vč. prevence relapsu.

Praktický postup DIK (dotaz – intervence – kontakty) viz tab. 1. Onkologický pacient kuřák většinou chápe, že kouření mohlo mít podíl na jeho diagnóze. Platí to ale prakticky jen o nádo-rech respiračního traktu – znalost souvislostí kouření s nádory urogenitálního nebo gastrointestinálního traktu či s hematologickými a dalšími nádory je malá. Přesto může pacienta přímá otázka „Kouříte?“ zaskočit: obecně se může za kouření stydět (většina dospělých kuřáků by raději nekouřila) či kouření popře, aby potěšil onkologa, případně se domnívá, že „už je to jedno“. Měli bychom být vždy empatičtí a pacienta neobviňovat. Pochopení pro obtížnost absti-

nence neznamená souhlas s kouřením, ale pacient tak může pozitivně vnímat naši snahu o vcitění se a porozumění síle závislosti.

## Následné intervence při setkávání s pacientem

Je důležité evidovat kuřácký status pacienta a intervence empaticky opakovat, vč. prevence relapsu. Při další návštěvě je vhodné zeptat se, zda se pacient pokusil přestat kouřit či žije v nekuřáckém prostředí:

„Pokusil/a jste se přestat kouřit?“

„Jak jste to zkoušel/a?“

„Jaké máte abstinenční příznaky? Chuť na cigaretu? Nervozitu? Podrážděnost?“

„Co pomohlo, nebo proč jste se naopak ke kouření vrátil/a?“

„Jak takovou situaci můžete příště zvládnout bez cigaret?“

„Chápu, že přestat kouřit je těžké, ale pro dobrý průběh vaší onkologické léčby je to třeba.“

„Nepřestávejte přestávat!“

## Závěr

Význam doporučení přestat kouřit vč. nabídky léčby závislosti na tabáku je nesporný a měl by být součástí komplexní podpůrné péče u onkologických pacientů i součástí klinických studií v onkologii. Metoda postupu DIK je snadno využitelnou pomůckou pro běžnou praxi. Její aplikace může významně snížit rizika spojená s kouřením u onkologických pa-



Tab. 1. Schéma krátké intervence DIK (dotaz – intervence – kontakty) [18].

**1. DOTAZ****Vhodnější otázka než „Kouříte?“ je některá z následujících možností:***„Rád bych se zeptal/a na vaše kouření během života – kouřil/a jste někdy?“**„Kdy jste měl/a poslední cigaretu?“**„Býváte často v místnosti, kde někdo kouří?“**„Kouří někdo ve vaší domácnosti (v práci, mezi přáteli)?“***2. INTERVENCE****V případě kladné odpovědi na pasivní kouření:***„Jakákoli dávka tabákového kouře zhoršuje váš zdravotní stav, proto je třeba být ve zcela nekuřáckém prostředí.“**„Pasivní kouření ohrožuje především vaše cévy a srdce, zkuste s kuřáky ve svém okolí probrat možnosti, jak nekouřit v místnosti.“***V případě kladné odpovědi na aktivní kouření:***„I po této diagnóze je pro úspěšnou léčbu velmi důležité přestat kouřit.“**„Pokud přestanete kouřit, bude vaše léčba (chemoterapie, radioterapie, hojení po operaci) účinnější, vaše onemocnění bude mít lepší prognózu, i teď si tak můžete významně prodloužit život.“**„Pokud přestanete kouřit, významně snížíte pravděpodobnost komplikací léčby (záněty, trombóza, plicní a srdeční funkce) a snížíte i pravděpodobnost vzniku jiného nádoru.“**„Kouření zhoršuje psychický stav – pokud přestanete kouřit, budete mít lepší náladu, méně úzkostí či deprese... a také víc peněz.“**„Vím, že přestat kouřit není jednoduché a nejspíš jste se o to už mnohokrát pokusil/a, ale pro vaši úspěšnou léčbu je to nutné, rozhodně to zkuste znovu.“**„Pokud jste v minulosti zkoušel/a přestat kouřit, co vám pomohlo? A proč jste se naopak ke kouření vrátil/a?“**„Odborná pomoc a léky k potlačení abstinčních příznaků několikanásobně zvyšují šanci, že se vám povede přestat kouřit.“**„Je třeba najít si nekuřácká řešení obvyklých kuřáckých situací (Ke kávě? Po jídle? V určité společnosti? Ve stresu?) a začít užívat léky k potlačení abstinčních příznaků (zlost, podrážděnost, úzkost, nervozita, nesoustředěnost, netrpělivost, špatná nálada, nutkání kouřit...).“*

**Léky k potlačení abstinčních příznaků:** antagonisté alfa-4/beta-2 acetylcholin-nikotinových receptorů: **vareniclin** (vázaný na recept, bez preskripčního omezení, momentálně u nás nedostupný) a **cytisin** (volně prodejný v lékárně) nebo **některá z forem náhradní terapie nikotinem** (žvýkačka, náplast, pastilka, ústní sprej, vše volně prodejné v lékárně) či **bupropion** (vázaný na recept).

**3. KONTAKTY**

Pro pomoc a podporu odvykání lze vybrat z kontaktů na webových stránkách Společnosti pro léčbu závislosti na tabáku [23]. Zde lze aktuálně vyhledat více než 40 center pro závislé na tabáku (péče je zde hrazena ze zdravotního pojištění), kolem 200 poradenských center v lékárnách, přes 200 vyškolených ambulantních lékařů, několik adiktologických ambulancí (vhodné zejména při problémech s jinými závislostmi), bezplatnou telefonní linku pro odvykání (+420 800 350 000) a bezplatné mobilní aplikace v češtině. Pacient si tak může vybrat způsob podpory, který mu nejvíc vyhovuje.

cientů, tedy účinnost a průběh onkologické léčby.

**Literatura**

1. Heiden B, Eaton D, Chang S et al. Association between persistent cigarette smoking and oncologic outcomes in stage I non-small cell lung cancer following surgery. *Chest J* 2021; 160(4): A1610. doi: 10.1016/j.chest.2021.07.1469.
2. Jassem J. Declaration from IASLC: tobacco cessation after cancer diagnosis. [online]. Available from: <https://www.iaslc.org/About-IASLC/News-Details/declaration-from-iaslc-tobacco-cessation-after-cancer-diagnosis>.
3. Kaiser EG, Prochaska JJ, Kendra MS. Tobacco cessation in oncology care. *Oncology* 2018; 95(3): 129–137. doi: 10.1159/000489266.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Smoking cessation – version 2.2019. [online]. Available from:

<https://www2.trikobe.org/nccn/guideline/lung/english/smoking.pdf>.

5. ASCO. Tobacco cessation guide for oncology providers. [online]. Available from: <https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/tobacco-cessation-guide.pdf>.
6. Cataldo JK, Dubey S, Prochaska JJ. Smoking cessation: an integral part of lung cancer treatment. *Oncology* 2010; 78(5–6): 289–301. doi: 10.1159/000319937.
7. Fucito LM, Czabafy S, Hendricks PS et al. Pairing smoking-cessation services with lung cancer screening: a clinical guideline from the Association for the Treatment of Tobacco Use and Dependence and the Society for Research on Nicotine and Tobacco. *Cancer* 2016; 122(8): 1150–1159. doi: 10.1002/cncr.29926.
8. Wender R, Fontham ET, Barrera E Jr et al. American Cancer Society lung cancer screening guidelines. *CA Cancer J Clin* 2013; 63(2): 107–117. doi: 10.3322/caac.21172.

9. Kazemzadeh Z, Manzari ZS, Pouresmail Z. Nursing interventions for smoking cessation in hospitalized patients: a systematic review. *Int Nurs Rev* 2017; 64(2): 263–275. doi: 10.1111/inr.12320.

10. Parsons A, Daley A, Begh R et al. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ* 2010; 340: b5569. doi: 10.1136/bmj.b5569.
11. Zhou W, Heist RS, Liu G et al. Smoking cessation before diagnosis and survival in early stage non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2006; 53(3): 375–380. doi: 10.1016/j.lungcan.2006.05.017.
12. Gemine RE, Ghosal R, Collier G et al. Longitudinal study to assess impact of smoking at diagnosis and quitting on 1-year survival for people with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2019; 129: 1–7. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.12.028.
13. Roach MC, Rehman S, DeWees TA et al. It's never too late: smoking cessation after stereotactic body radia-

tion therapy for non-small cell lung carcinoma improves overall survival. *Pract Radiat Oncol* 2016; 6(1): 12–18. doi: 10.1016/j.prro.2015.09.005.

14. Kassim R, Osei E, Cronin K. A review of the effects of tobacco smoking on cancer treatment: smoking cessation intervention should be integrated into the cancer care continuum. *J Radiother Pract* 2020; 19(1): 84–92. doi: 10.1017/S1460396919000360.

15. Myers K, Hajek P, Hinds C et al. Stopping smoking shortly before surgery and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011; 171(11): 983–989. doi: 10.1001/archinternmed.2011.97.

16. Králíková E, Zvolská K, Štěpánková L et al. Tobacco dependence treatment guidelines. *Cas Lek Cesk* 2022; 161(1): 33–43.

17. Králíková E. Onkologický pacient a kouření: jak se ptát, motivovat a pomoci přestat. *Podpůrná léčba* 2022; 4(1): 28–31.

18. Králíková E, Aschermann M, Dvořák V et al. Léčba závislosti na tabáku – klinický souhrn. [online]. Dostupné z: <https://kdp.uzis.cz/index.php?pg=kdp&id=56>.

19. National Cancer Institute. Treating smoking in cancer patients: an essential component of cancer care. [online]. Available from: [www.cancercontrol.cancer.gov/monograph23](http://www.cancercontrol.cancer.gov/monograph23).

20. Clinical Oncology Society of Australia. Smoking cessation in cancer patients: embedding smoking cessation

care in Australian oncology health services. [online]. Available from: <https://cosa.org.au/media/332692/cosa-smoking-cessation-in-cancer-patients-140820-final.pdf>.

21. Shields PG, Herbst RS, Arenberg D et al. Smoking cessation, version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 14(11): 1430–1468. doi: 10.6004/jnccn.2016.0152.

22. Ahuja R, Weibel SB, Leone FT. Lung cancer: the oncologist's role in smoking cessation. *Semin Oncol* 2003; 30(1): 94–103. doi: 10.1053/sonc.2003.50000.

23. SLZT. Odborná společnost lékařů a dalších zdravotníků, kteří se zabývají léčbou závislosti na tabáku. [online]. Dostupné z: [www.sltz.cz](http://www.sltz.cz).



**OMBUDSMAN  
DOSTUPNOSTI  
ZDRAVOTNÍ PÉČE**

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

## Náš cíl

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

## Připojte se svými náměty a potřebami i vy:

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



PharmDr. Jiří Samek,  
odborný garant –  
ombudsman

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

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



INFINIT  
SEN

# TERMÁLNÍ BAZÉN & SAUNOVÝ SVĚT KOUSEK OD PRAHY

- 8 DRUHŮ SAUN • TERMÁLNÍ BAZÉN
- SAUNOVÉ CEREMONIÁLY • RELAXAČNÍ ZÓNY
- FRESH BARY • SHUTTLE BUS OD VLAKOVÉHO NÁDRAŽÍ



[www.sen.infinit.cz](http://www.sen.infinit.cz)

# Pokročilé léčebné strategie metastatického kolorektálního karcinomu a karcinomu pankreatu

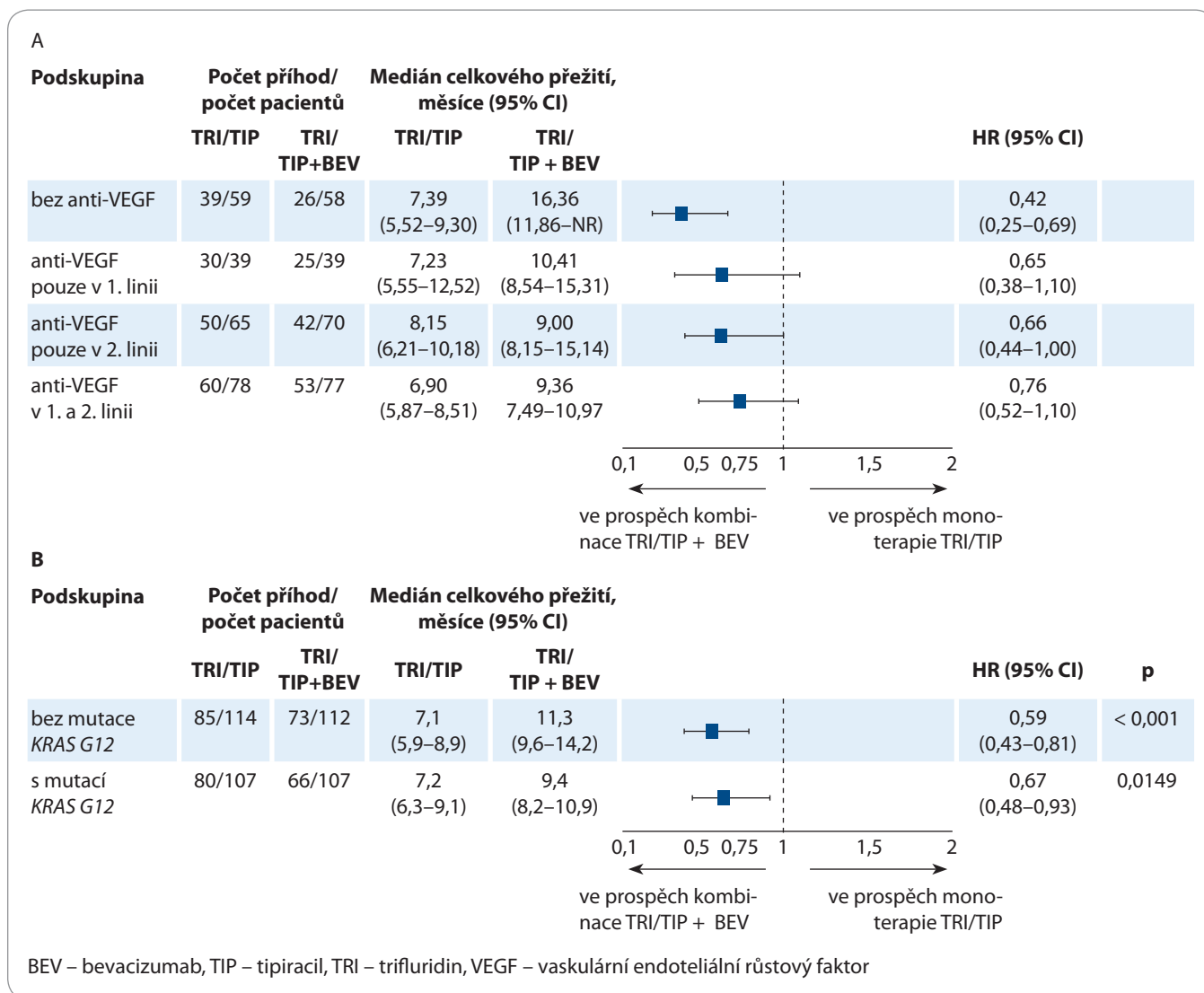
„Cílem třetí a vyšších linií léčby onkologických onemocnění je především kontrola onemocnění a udržení kvality života nemocného i jeho výkonnostního stavu,“ uvedl úvodem minikolokvia pořádaného s podporou společnosti Servier v rámci programu letošního ročníku Pražského mezioborového onkologického kolokvia prof. Gerald Prager z Comprehensive Cancer Center MedUni Wien, Rakousko.

Prof. Prager dále uvedl, že přibližně devět z deseti pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem (mCRC), kteří dojdou až do třetí linie, již bylo předléčeno cílenou terapií, popřípadě jejich nádor není nositelem

žádného v současnosti známého terapeuticky ovlivnitelného molekulárního cíle. Že i navzdory tomu lze ve vyšších liniích dosahovat lepších výsledků, aktuálně dokazují výsledky studie SUNLIGHT.

## Poprvé překonána meta 10 měsíců přežití ve třetí linii léčby mCRC

Studie SUNLIGHT byla mezinárodní, otevřená, aktivně kontrolovaná, randomizovaná studie fáze III, která ověřila



Obr. 1. Podskupinová analýza studie SUNLIGHT – celkové přežití dle předchozí léčby bevacizumabem (A) a stavu mutace KRAS G12 (B). Zdroj: přednáška prof. Pragera.

účinnost a bezpečnost přidání bevacizumabu k dosavadnímu standardu třetí linie léčby mCRC trifluridinu/tipiracilu.

„Povoleny byly striktně jen dvě předchozí absolvované léčby – chemoterapie založená na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu a léčba anti-VEGF protilátkami u pacientů s nemutovaným RAS protilátkami proti EGFR,“ připomněl prof. Prager.

Přidání bevacizumabu k trifluridinu/tipiracilu přineslo oproti trifluridinu/tipiracilu v monoterapii signifikantní prodloužení mediánu doby celkového přežití (OS) na 10,8 vs. 7,5 měsíce ( $p < 0,001$ ), relativní riziko úmrtí bylo sníženo o 39 %. „Překonání hranice 10 měsíců celkového přežití jsme dosud v žádné studii třetí linie léčby mCRC neviděli. Snížení rizika úmrtí o 39 % je vynikající výsledek, obzvláště vezmeme-li v úvahu, že jej bylo dosaženo oproti aktivnímu komparátoru,“ zdůraznil prof. Prager.

Křivky celkového přežití se ve studii SUNLIGHT oddělily velmi časně, již po 3 měsících, a rozdíl přetrvával po celou dobu sledování. Míra 6měsíčního přežití pacientů dosáhla 77 vs. 61 % a 12měsíčního přežití 43 vs. 30 % ve prospěch kombinace trifluridinu/tipiracilu s bevacizumabem oproti trifluridinu/tipiracilu v monoterapii. Lepší přežívání bylo potvrzeno ve všech podskupinách pacientů. „Ve studii SUNLIGHT z kombinační léčby pacienti profitovali bez ohledu na mutační stav RAS. Nezáleželo ani na tom, zda v minulosti již užívali bevacizumab nebo nikoli,“ dodal prof. Prager (obr. 1).

Signifikantní bylo i prodloužení mediánu doby bez progresse onemocnění (PFS) na 5,6 vs. 2,4 měsíce ( $p < 0,001$ ), což představuje snížení relativního rizika progresse onemocnění nebo smrti o 56 %. Také v tomto případě se od sebe začaly výsledky lišit velmi časně a efekt byl setrvalý – 6měsíčního PFS dosáhlo 43 vs. 16 % a 12měsíčního PFS 16 vs. 1 % pacientů.

Objektivní míra odpovědi (ORR) při kombinační léčbě činila 6,3 % oproti 0,9 % v kontrolním rameni – nemusí se zdát, že je to mnoho, ale jak zdůraznil prof. Prager, těžko lze ve třetí linii léčby očekávat nějaký lepší výsledek. Z tohoto pohledu je podle něj pozoruhodné, kolik pacientů dosáhlo kontroly onemocnění

– 76,6 vs. 47 %, absolutní rozdíl je 39,6 % ve prospěch kombinace trifluridinu/tipiracilu s bevacizumabem oproti trifluridinu/tipiracilu v monoterapii.

Důležitým cílem v onkologické léčbě vyšších linií je, aby nevedla ke zhoršení celkového stavu pacientů. Přidání bevacizumabu k trifluridinu/tipiracilu nejenže nemělo za následek zhoršení, ale naopak prodloužilo dobu prožitou v dobrém klinickém stavu na 9,3 vs. 6,3 měsíce ( $p < 0,001$ ). Relativní riziko zhoršení do ECOG PS  $\geq 2$  bylo sníženo o 46 %. Jak připomněl prof. Prager, souvisí to i s bezpečnostním profilem léčby. Ve studii SUNLIGHT nebyly po přidání bevacizumabu k trifluridinu/tipiracilu zaznamenány rozdíly ve výskytu závažných nežádoucích účinků stupně  $\geq 3$  (72 vs. 70 %) ani nežádoucích účinků vedoucích k ukončení léčby (shodně 13 % v obou ramenech).

Celkově vyšší byl po přidání bevacizumabu jen výskyt neutropenie (62 vs. 51 %), která je ovšem, jak zdůraznil prof. Prager, v klinické praxi standardně dobře zvládnutelná, dále hypertenze (10 vs. 2 %) a nevolnosti.

Ve studii SUNLIGHT byla hodnocena i kvalita života prostřednictvím dvou dotazníků – pro pacienty s karcinomem specifického dotazníku QLQ C30 a obecnějšího EQ-5D-5L. Skóre

QLQ C30 zůstávalo beze změny po celou dobu léčby – jak celkově, tak ve funkční i symptomatické doméně samostatně. Riziko definitivního zhoršení kvality života o 10 bodů podle QLC 30 bylo při léčbě kombinací trifluridinu/tipiracilu s bevacizumabem oproti monoterapii sníženo o 50 % (medián 8,54 vs. 4,7 měsíce).

### Trifluridin/tipiracil s bevacizumabem – nový standard třetí linie léčby mCRC

Na výsledky studie SUNLIGHT zareagovala Evropská společnost klinické onkologie (ESMO) aktualizací svých doporučení. Kombinace trifluridinu/tipiracilu s bevacizumabem je ve třetí linii léčby pacientů s pokročilým neresekabilním mCRC preferovanou volbou (se silou důkazů a doporučení IA a s kalkulovaným skóre velikosti klinického prospěchu MCBS 4) pro všechny subtypy one-

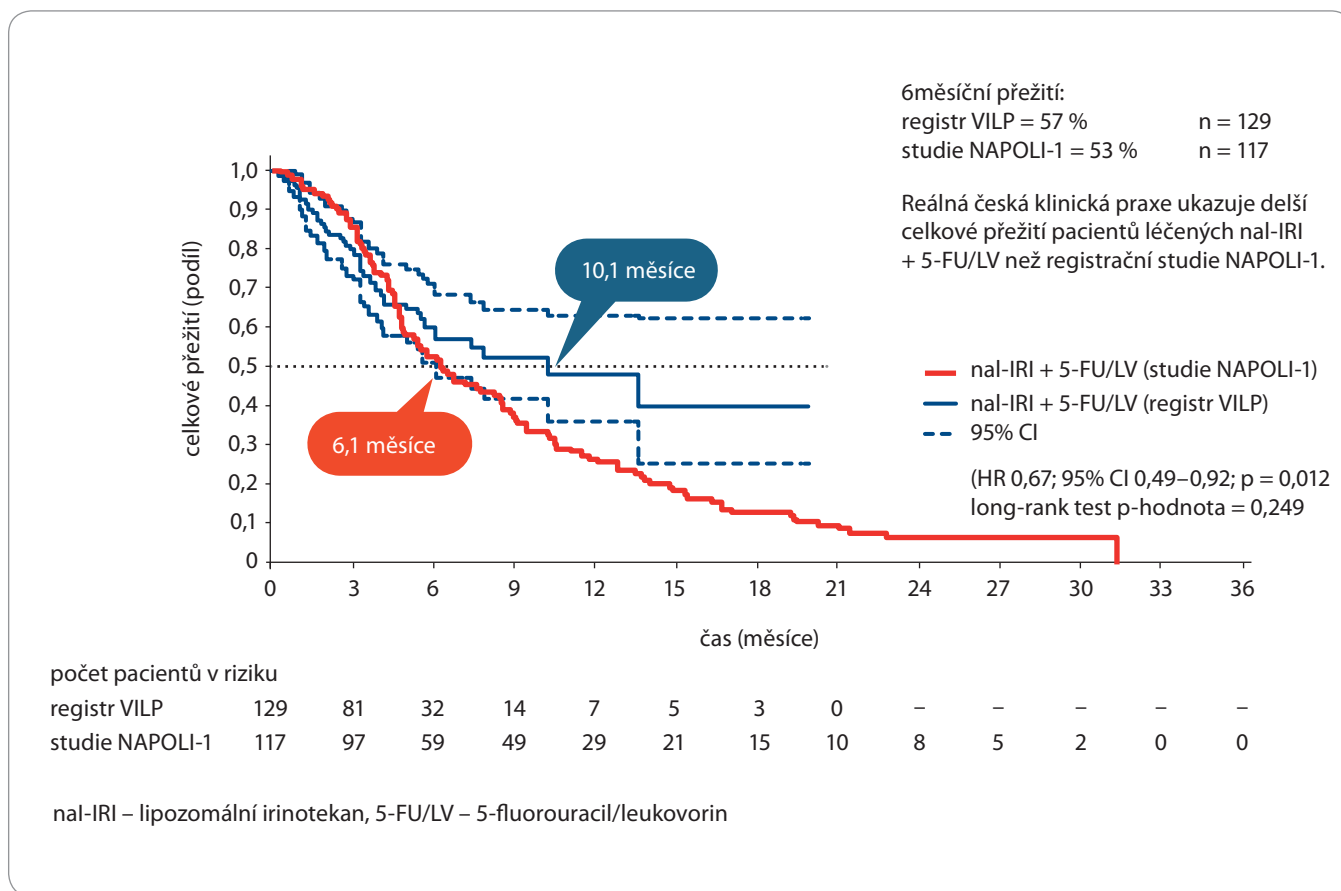
mocnění, tedy RAS/BRAF-nemutované, s mutací RAS i s mutací BRAF V600.

„Díky dostupnosti nových možností ve vyšších liniích léčby se zlepšuje i prognóza pacientů s mCRC. U malé podskupiny pacientů, jejichž nádorové buňky v sobě nesou řídící mutaci, může i v této fázi onemocnění nahradit chemoterapii specifická cílená léčba, ale pro většinu bude novým standardem léčby třetí linie kombinace trifluridinu/tipiracilu s bevacizumabem, která nejenže prodlužuje celkové přežití, ale zachovává pacientům kvalitu života a výkonnostní stav. To znamená, že se zvyšuje i jejich šance na absolvování čtvrté linie léčby,“ shrnul prof. Prager.

První zkušenosti s užitím kombinace trifluridinu/tipiracilu s bevacizumabem v praxi demonstroval prof. Prager kazuisitikou ze svého pracoviště. Mladou 27letou ženu, nekuřačku, bez významné rodinné anamnézy v lednu roku 2021 k lékaři přivedly bolesti lymfatických uzlin v levé axile. Následně jí byl diagnostikován stenozující adenokarcinom sigmoidea RAS-mutovaný se synchronními metastázami v játrech, plicích a lymfatických uzlinách. Po subtotální resekci byla zahájena chemoterapie FOLFOXIRI s bevacizumabem, která byla u pacientky provázena nežádoucími účinky (diarea stupně 2, periferní neuropatie stupně 2–3 po osmém cyklu). CT vyšetření opakovaná po 8 týdnech prokázala parciální remisi onemocnění, bolest v levé axile vymizela, periferní polyneuropatie přetrvávala, sérové koncentrace karcinoembryonálního antigenu (CEA) poklesly na normální úroveň. Léčba byla deeskalována na podávání kapecitabinu s bevacizumabem.

V listopadu 2021 detekována progresse v retriperitoneálních lymfatických uzlinách, proto byla zahájena reindukce FOLFIRI s bevacizumabem. Pacientka na léčbu neodpovídá, v lednu 2022 potvrzena progresse onemocnění.

V únoru 2022 byla na základě individuálního léčebného programu zahájena léčba trifluridinem/tipiracilem v kombinaci s bevacizumabem. Během prvního cyklu se u pacientky dostavila neutropenie stupně 4, která si vyžádala odložení dávky a přeléčení faktory stimulujícími kolonie granulocytů. Od té doby je pacientka stále na léčbě třetí linie a daří se jí dobře.



Obr. 2. Srovnání celkového přežití pacientů nal-IRI + 5-FU/LV českého registru VILP a pacientů z registrační studie NAPOLI-1.

### Pegylovaný lipozomální irinotekan v léčbě karcinomu pankreatu – data z klinické praxe ČR

Prezentace druhého tématu symposia se ujala prof. MUDr. Beatrice Mohelníková Duchoňová, Ph.D., z Onkologické kliniky LF UP a FN Olomouc.

Irinotekan je polosyntetický derivát alkaloidu kamptotecinu, jehož cytotoxický účinek spočívá v blokádě replikace DNA nádorových buněk. Zvláštní formou je pegylovaný lipozomální irinotekan (nal-IRI) – uzavření irinotekanu do lipidových vezikulů vede k pomalejšímu uvolňování, a tedy k delšímu působení léčiva. Při tzv. pegylaci je na povrch lipozomu navázána další látka, která brání jeho rychlému rozkladu bílymi krvinkami.

Pro zhodnocení účinku nal-IRI u pacientů s metastatickým duktálním adenokarcinomem pankreatu (mPDAC) byla stěžejní studie fáze III NAPOLI-1. Po publikaci výsledků této studie se stala kombinace nal-IRI + 5-FU/LV standardem léčby

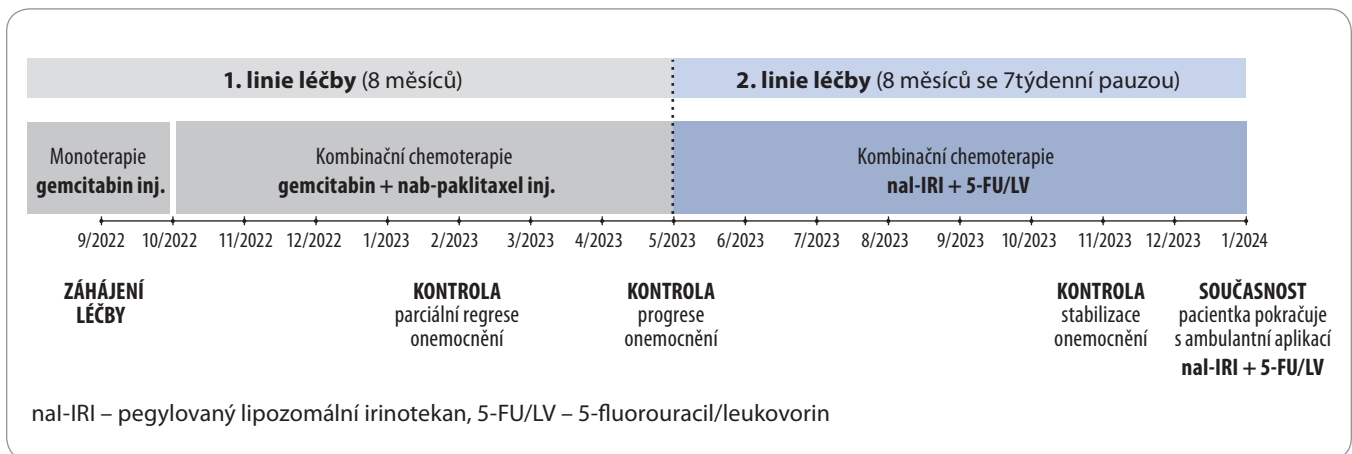
u pacientů s mPDAC, u nichž došlo k progresi po chemoterapii gemcitabinem.

Data z reálné praxe v ČR byla od roku 2021 do dubna 2023 shromažďována v registru VILP. Ze 142 pacientů s mPDAC léčených režimem nal-IRI + 5-FU/LV jich bylo hodnotitelných 129. Cílem analýzy byla snášenlivost a účinnost kombinace nal-IRI + 5-FU/LV u pacientů s mPDAC ve výkonnostním stavu ECOG PS 0–1, kteří progredovali na léčbě gemcitabinem podané v (neo)adjuvanci či v první linii léčby. Léčba probíhala do progresu nebo nezvládnutelné toxicity.

Parametry hodnocené při finální analýze dat odpovídají publikovaným cílům studie NAPOLI-1. Primárním sledovaným parametrem bylo celkové přežití (OS), sekundární sledované parametry pak zahrnovaly přežití bez progresu onemocnění (PFS), doba do selhání léčby (TTF), míra objektivní odpovědi (ORR) definovaná jako podíl pacientů, kteří dosáhli alespoň částečné odpovědi (PR), a bezpečnost léčby.

Co se týká základních charakteristik pacientů v registru při zahájení léčby nal-IRI + 5-FU/LV, prof. Mohelníková Duchoňová poukázala na několik skutečností: ve sledovaném souboru lehce převládali muži (58 %), u větší části pacientů (67 %) byl nádor lokalizován v hlavě pankreatu, pětina pacientů v předchozí léčbě podstoupila radioterapii a čtvrtina byla předléčena irinotekanem. Většina pacientů (73,6 %) dostávala nal-IRI v druhé linii. Přes 81 % pacientů dostalo plnou dávku nal-IRI (70 mg/m<sup>2</sup>), ostatní měli dávku redukovanou (≤ 50 mg/m<sup>2</sup>). Ke snížení dávky (většinou z důvodu nežádoucích účinků) došlo u < 10 % pacientů. Medián doby trvání léčby byl 2,3 měsíce – zajímavý je široký rozptyl (0–18,8 měsíce), který svědčí o tom, že někteří pacienti z této léčby profitují déle než 1 rok, což je v případě karcinomu pankreatu nepochybně pozoruhodné.

Medián OS pacientů léčených nal-IRI + 5-FU/LV byl v tuzemské klinické praxi podle registru VILP 10,1 měsíce



Obr. 3. Kazuistika – časová osa léčby. Zdroj: prezentace MUDr. Benešové.

a 6měsíčního přežití dosáhlo 57,1 % pacientů. To jsou lepší výsledky, než kterých bylo dosaženo ve studii NAPOLI-1 (medián OS 6,1 měsíce, 6měsíční OS 53 %) (obr. 2).

Medián PFS u pacientů z registru VILP léčených nal-IRI + 5-FU/LV (3,5 měsíce) byl srovnatelný s mediánem PFS pacientů z registrační studie NAPOLI-1 (3,1 měsíce).

Míra objektivních odpovědí na léčbu (ORR), která zahrnuje parciální odpověď (PR) a kompletní odpověď (CR), dosáhla 10,1 % (1 pacient měl CR a 12 pacientů PR). Medián doby do dosažení léčebné odpovědi byl 3,1 měsíce.

Uvedená ORR se může zdát nízká, ale tento výsledek je třeba podle slov prof. Mohelníkové Duchoňové posuzovat s ohledem na malou chemosenzitivitu karcinomu pankreatu – už v neoadjuvanci nebo v první linii, tedy u dosud nepředléčených pacientů, ORR při aplikaci kombinovaných režimů zpravidla nepřesahuje 25 % (u tripletů cca 30 %). A např. běžně používaný gemcitabin vykazuje v první linii obdobnou míru odpovědi jako nal-IRI + 5-FU/LV po progresi.

Vedle výše uvedených parametrů je neméně důležitá toxicita a snášenlivost léčby, se kterými souvisí míra kvality života pacientů s metastatickým karcinomem pankreatu. V registru VILP bylo u pacientů na režimu nal-IRI + 5-FU/LV zaznamenáno 19 nežádoucích účinků (NÚ), které se objevily u 17 (13,2 %) pacientů. Nejčastěji se jednalo o průjem – u 9 (17 %) pacientů. Další NÚ zahrnovaly

únavu (n = 3), anemii (n = 2), infekci herpes zoster (n = 1), sepsi (n = 1), hepatopatii (n = 1) a melénu (n = 1). U jednoho pacienta se v souvislosti s užíváním irinotekanu objevily poruchy střevní pasáže a zvracení (stupeň 3). Prof. Mohelníková Duchoňová proto konstatovala, že je-li léčba nal-IRI dobře indikována, je bezpečná. Z hlediska NÚ označila za pozoruhodné, že se v souboru nevykytl ani jeden případ neutropenie, a to s ohledem na to, že čtvrtina pacientů užívala růstové faktory.

Závěrem shrnula, že nal-IRI + 5-FU/LV potvrzuje v tuzemské klinické praxi u pacientů s mPDAC po selhání nebo intolerance chemoterapie gemcitabinem výsledky, kterých dosáhl v klinické studii NAPOLI-1, a to jak z hlediska účinnosti, tak i dobré tolerance. Vypočtené delší přežití pacientů v tuzemském registru oproti registrační studii NAPOLI-1 poukazuje na racionální indikaci tohoto režimu v běžné české klinické praxi.

### Kazuistika

Případ 68leté ženy s metastatickým karcinomem pankreatu prezentovala MUDr. Věra Benešová z Onkologického oddělení Nemocnice Jihlava. Pacientka byla přijata na interní oddělení nemocnice pro náhlý obstrukční ikterus. Po diagnostikování lokálně pokročilého adenokarcinomu pankreatu s postižením pobřišnice a s ascitem byla multidisciplinárním týmem doporučena systémová paliativní chemoterapie. Pacientka byla ve výkonnostním stavu PS ECOG 1.

Jak zdůraznila MUDr. Benešová, cílem onkologické léčby u takovýchto nemocných je především stabilizace nebo regrese onemocnění s prodloužením délky života při zachování nebo zlepšení jeho kvality. Při volbě chemoterapeutického režimu by kromě účinnosti a efektivity měla být zohledněna jeho toxicita, do úvahy je třeba brát i sociální situaci nemocného nebo dopravní dostupnost onkologického centra.

Léčba pacientky byla zahájena v září 2022 a v první linii byl podáván gemcitabin (inj.) v monoterapii, který pacientka velmi dobře snášela. Po měsíci léčba pokračovala aplikací kombinační chemoterapie gemcitabin + nab-paclitaxel inj., také s dobrou tolerancí. Kontrolní vyšetření po 3 měsících kombinační léčby ukázalo parciální regresi onemocnění.

Po 8 měsících léčby první linie došlo k progresi onemocnění, nicméně pacientka byla stále v dobrém výkonnostním stavu. Genetické vyšetření u ní neprokázalo polymorfismus genu *DPYD* související se sníženou funkcí enzymu dihydropyrimidindehydrogenázy.

Na základě Modré knihy ČOS ČLS JEP a pozitivních zkušeností pracoviště MUDr. Benešové byla zahájena léčba druhé linie kombinací nal-IRI + 5-FU/LV. K prevenci nauzey byla aplikována setronová antiemetika. Zde MUDr. Benešová zdůraznila význam správného nastavení podpůrné léčby, která významně přispívá ke compliance pacientů.

Již po třech cyklech chemoterapie došlo k výraznému poklesu hodnot ná-

dorového markeru Ca 19-9 na hodnotu 165 kU/l, avšak po 6 týdnech došlo ke komplikacím – pacientka byla akutně přijata na onkologické oddělení pro týden trvající průjemy a dehydrataci. Laboratorní a zobrazovací vyšetření vyloučila náhlou příhodu břišní a postižení tlustého střeva, byla zjištěna leukopenie stupně 2, příčina průjmů nebyla odhalena. Během 4týdenní hospitalizace došlo k velmi pozvolné úpravě počtu i konzistence stolic a celkového klinického stavu a pacientka tak mohla být převedena na perorální stravu. Celkově byla léčba nal-IRI + 5-FU/LV přerušena na dobu 7 týdnů.

V této době byl patrný výskyt ascitu, který nebyl tenzní, a byla zaznamenána elevace Ca 19-9 na 871 kU/l. Vzhledem k dobré kondici pacientky a jejímu aktiv-

nímu přístupu k léčbě bylo rozhodnuto pokračovat v kombinované chemoterapii nal-IRI + 5 FU/LV. I přes prodlevu vzniklou přerušением léčby byl zaznamenán výrazný efekt a bylo dosaženo stabilizace onemocnění (pokles Ca 19-9 na 333 kU/l). V současnosti pacientka pokračuje v ambulantní aplikaci kombinované chemoterapie nal-IRI + 5 FU/LV a dobře ji toleruje. Pacientka tedy žije 17 měsíců od zjištění diagnózy, což je u metastatického karcinomu pankreatu nadstandardní výsledek, z toho na druhé linii léčby již i se 7týdenním přerušением strávila stejný čas (8 měsíců) jako na proliniové léčbě (obr. 3).

Závěrem MUDr. Benešová shrnula, že léčba metastatického onemocnění pankreatu je velmi náročná, kdy nestačí podávat cytostatika dle doporučených po-

stupů, ale pacienti je třeba hodnotit komplexně a přihlížet k potenciálním problémům, které jsou dány umístěním pankreatu v dutině břišní a mnoha funkcemi, které tento orgán zastává. Výskyt metastatického karcinomu pankreatu se oproti minulosti, kdy v rámci pracoviště MUDr. Benešové byly zaznamenány cca dva případy za rok, rapidně zvyšuje na několik případů za měsíc. Doba života pacientů s touto diagnózou je velmi omezená (průměrně 11 měsíců), prioritou je tedy udržení či zlepšení kvality života. Péče o nemocné s metastatickým karcinomem pankreatu by tedy měla odrážet nejen klinické projevy onemocnění, ale také jejich přání.

Ing. Kateřina Michnová  
šéfredaktorka Care Comm s.r.o.

**Zkrácená informace o přípravku ONIVYDE pegylated liposomal®: SLOŽENÍ:** ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrát pro infuzní disperzi. Jedna 10ml injekční lahvička koncentrátu obsahuje irinotecanum 43 mg (jako irinotecanum sucrosulfatum v pegylované liposomální formě). **INDIKACE:** Léčba metastazujícího adenokarcinomu pankreatu, v kombinaci s fluorouracilem (5-FU) a leukovorinem (LV), u dospělých pacientů, u nichž došlo k progresi po terapii založené na gemcitabinu. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal smí pacientům předepisovat a podávat lékaři a zdravotničtí pracovníci se zkušenostmi s protinádorovými terapiemi. Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal není ekvivalentem neliposomálních forem irinotekanu a nesmí být s nimi zaměňován. Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal, leukovorin a fluorouracil se mají podávat postupně. Doporučená dávka a režim přípravku ONIVYDE pegylated liposomal je 70 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 90 minut, následně LV 400 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 30 minut a poté 5FU 2400 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 46 hodin, s podáváním každé 2 týdny. Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal se nemá podávat jako monoterapie. Sníženou počáteční dávkou přípravku ONIVYDE pegylated liposomal 50 mg/m<sup>2</sup> je třeba zvážit u pacientů, o nichž je známo, že jsou homozygoty alely UGT1A1 \*28. V následných cyklech je třeba zvážit zvýšení dávkou přípravku ONIVYDE pegylated liposomal na 70 mg/m<sup>2</sup>, pokud je tolerována. **PREMEDIKACE:** Doporučuje se standardními dávkami dexmethasonu (nebo ekvivalentním kortikosteroidem) společně s antagonistou 5-HT3 (nebo jiným antiemetikem) alespoň 30 minut před infuzí přípravku ONIVYDE pegylated liposomal. Úpravy dávek se doporučují ke zvládnutí toxicit 3. a 4. stupně souvisejících s přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal. **Porucha funkce jater:** přípravek se nemá používat u pacientů s hodnotami bilirubinu > 2,0 mg/dl nebo AST a ALT > 2,5násobek horní meze normálu (ULN) nebo > 5násobek ULN, pokud jsou v játrech přítomny metastázy. **Porucha funkce ledvin:** U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. Přípravek se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min). **KONTRAINDIKACE:** Anamnéza závažné hypersenzitivity na irinotekan nebo na kteroukoli pomocnou látku. Kojení. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** *Obecná:* Přípravek ONIVYDE pegylated liposomal není ekvivalentem jiných neliposomálních forem irinotekanu a nesmí být s nimi zaměňován. *Myelosuprese/neutropenie:* Doporučuje se sledovat kompletní krevní obraz. Febrilní neutropenie je třeba okamžitě léčit širokospektrými intravenózními antibiotiky v nemocnici. Léčbu přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal je třeba pozastavit, pokud se vyskytne febrilní neutropenie nebo klesne absolutní počet neutrofilů ků pod 1500/mm<sup>3</sup>. Pacienti se závažným selháním kostní dřeně nemají být léčeni přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal. Předchozí ozářování oblasti břišní v anamnéze zvyšuje riziko závažné neutropenie a febrilní neutropenie po léčbě přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal. U pacientů s ozářování oblasti břišní v anamnéze se doporučuje pečlivě sledování krevního obrazu a je třeba zvážit použití myeloidních růstových faktorů. U pacientů, kterým je přípravek ONIVYDE pegylated liposomal podáván souběžně s ozářováním, je třeba postupovat s opatrností. U pacientů s nedostatečnou glukuronidací bilirubinu může při léčbě přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal existovat zvýšené riziko myelosuprese. U asijských pacientů existuje zvýšené riziko závažné a febrilní neutropenie po léčbě přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal. U osob, které jsou 7/7 homozygoty alely \*28 genu UGT1A1 \*28, existuje zvýšené riziko neutropenie. *Imunosupresivní účinky a vakcíny:* Je nutné vyvarovat se vakcinací živými vakcínami. Mrtvé či inaktivované vakcíny se mohou podávat; odpověď na ně však může být snižena. *Interakce se silnými induktory CYP3A4, silnými inhibitory CYP3A4 nebo silnými inhibitory UGT1A1:* Ize podávat se silnými induktory enzymu CYP3A4 pouze pokud neexistují žádné terapeutické alternativy. Je třeba zvážit substituční terapii neindukujícími enzymy, a to nejmeně 2 týdny před zahájením léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal, se silnými inhibitory enzymu CYP3A4. Podávání je třeba ukončit nejméně 1 týden před zahájením léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal. Lze podávat se silnými inhibitory UGT1A1 pouze pokud neexistují žádné terapeutické alternativy. *Příjem:* Průjem se může objevit časně (nástup během ≤ 24 hodin po zahájení léčby přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal) nebo opožděně (> 24 hodin). U pacientů, u kterých dojde k časnému nástupu průjmů, je třeba zvážit terapeuticky a profylakticky podávaný atropin, pokud není kontraindikován. Podávání loperamid je třeba zahájit při prvním výskytu řídké stolice nebo průjmu nebo ihned po nástupu častějšího vyprazdňování střev než obvykle. Loperamid je třeba podávat do doby, než bude pacient alespoň 12 hodin bez průjmu. Jestliže průjem přetrvává déle než 24 hodin, je třeba zvážit podání loperamidu, pokud není kontraindikován. Podávání loperamid je třeba zahájit při prvním výskytu řídké stolice nebo průjmu nebo ihned po nástupu častějšího vyprazdňování střev než obvykle. Loperamid je třeba podávat do doby, než bude pacient alespoň 12 hodin bez průjmu. Jestliže průjem přetrvává déle než 24 hodin, je třeba zvážit podání loperamidu, pokud není kontraindikován. Podávání loperamid je třeba zahájit při prvním výskytu řídké stolice nebo průjmu nebo ihned po nástupu častějšího vyprazdňování střev než obvykle. Loperamid je třeba podávat do doby, než bude pacient alespoň 12 hodin bez průjmu. Jestliže průjem přetrvává déle než 24 hodin, je třeba zvážit podání loperamidu, pokud není kontraindikován. *Cholinergní reakce:* Průjem s časným nástupem mohou provázet cholinergní příznaky, jako jsou rinitida, zvýšená salivace, zrudnutí, diaréza, bradykardie, mούža a hyperperistaltika. V případě cholinergních příznaků je třeba podat atropin. *Akutní reakce na infuzi a související reakce:* V případě závažných hypersenzitivních reakcí, včetně akutní reakce na infuzi, anafylaktické/anafylaktoidní reakce a angioedému \*\*, je třeba léčbu přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal ukončit. *Předchozí Whippleova operace:* Je třeba sledovat známky infekce. *Černí onemocnění:* ONIVYDE pegylated liposomal je spojován s tromboembolickými příhodami, jako je plicní embolie, žilní trombóza a arteriální tromboembolie. Pro odhalení pacientů s vícečetnými rizikovými faktory kromě základního novotvaru má být odebrána důkladná anamnéza. Pacienti mají být informováni o známkách a symptomech tromboembolie a mají okamžitě kontaktovat lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u nich takové známky nebo symptomy objeví. *Plicní toxicita:* U pacientů léčených neliposomálními irinotekanem se vyskytl příhody podobné intersticiálnímu plicnímu onemocnění (ILD). Mezi rizikové faktory patří preexistující plicní onemocnění, podávání pneumotoxických léčivých přípravků, kolonie stimulujících faktorů nebo předchozí radiační terapie. U těchto pacientů je třeba pečlivě sledovat respirační příznaky před léčbou přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal i během ní. Objev-li se nová nebo progresivní dyspnoe, kašel a horečka, je třeba léčbu přípravkem ONIVYDE pegylated liposomal okamžitě přerušit až do vyhodnocení diagnózy. U pacientů s potvrzenou diagnózouILD je třeba léčbu přípravkem ukončit. *Porucha funkce jater: Pacienti s hyperbilirubinemií měli vyšší koncentrace celkového SN3B. a proto je u nich zvýšené riziko neutropenie. U pacientů s celkovým bilirubinem 1,0–2,0 mg/dl je třeba pravidelně sledovat krevní obraz. U pacientů s poruchou funkce jater (bilirubin > 2násobek horní hranice normálního rozmezí [upper limit of normal, ULN]; transaminázy > 5násobek ULN) je třeba postupovat opatrně. Pokud se přípravek ONIVYDE pegylated liposomal podává v kombinaci s jinými hepatotoxickými léčivými přípravky, je zapotřebí opatrnosti. *Porucha funkce ledvin:* Použití přípravku ONIVYDE pegylated liposomal u pacientů s významnou poruchou funkce ledvin nebylo stanoveno. *Pacienti s podváhou:* u pacientů s body mass indexem < 18,5 kg/m<sup>2</sup> je třeba postupovat opatrně. *Pomocné látky:* obsahuje 33,1 mg sodíku v lahvičce, což odpovídá 1,65 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého. *INTERAKCE:* Souběžné podávání s induktory CYP3A4 (antikoncepčními prostředky, fenobarbital nebo karbamazepin), rifampin, rifabutin a třezalka tečkovaná) může snížit a souběžné podávání s inhibitory CYP3A4 (např. grapefruitovou šťávou, klaritromycinem, indinavirem, regorafenibem, itrakonazolem, lopinavirem, nelazodoneem, nefil navirem, ritonavirem, sachinavirem, telaprevirem, vorikonazolem) a inhibitory UGT1A1 (např. atazanavirem, gemfi brozolem, indinavirem, regorafenibem) může zvýšit systémovou expozici přípravku ONIVYDE pegylated liposomal. Současné podávání s cytostatickými látkami (včetně fl ucytosinu) může zhoršit nežádoucí účinky přípravku ONIVYDE pegylated liposomal \*\*. **FERTILITA:** Před zahájením podávání přípravku ONIVYDE pegylated liposomal zvažte možnost poučít pacienty o zachování pohlavních buněk \*\*. **TĚHOTENSTVÍ:** Nedoporučuje se. **KOJENÍ:** kontraindikováno. **ANTIKONCEPCE:** Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 7 měsíců po ukončení léčby u žen a 4 měsíce u mužů. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Dbát zvýšené pozornosti. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** *Velmi časté:* neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, hypokalemie, hypomagnezémie, dehydratace, snížená chuť k jídlu, závrát, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, stomatitida, alopecie, pyrexie, periferní otok, zánět sliznice, únava, astenie, snížení hmotnosti. *Časté:* septický šok, sepse, pneumonie, febrilní neutropenie, gastroenteritida, orální kandidóza, lymfopenie, hypoglykemie, hyponatremie, hypofosfatémie, insomnie, cholinergní syndrom, dysgezie, hypotenze plicní embolie, embolizace, hluboká žilní trombóza, dyspnoe, dysfonie, kolitida, pruritus \*\*, hemoroidy, hypalbuminemie, akutní renální selhání, reakce spojené s infuzí, edém, zvýšený bilirubin, zvýšená ALT, zvýšená AST, zvýšení INR. *Méně časté:* bilární sepse, hypersenzitivní reakce, hypoxie, ezofagitida, proktitida, kopřivka \*\*, vyrážka \*\*, makulopapulární vyrážka, diskolorace nehtů. *Není známo \*\*:* anafylaktické/anafylaktoidní reakce, angioedém, erytém. **PŘEDÁVKOVÁNÍ VLASTNOSTI:** Irinotekan (inhibitor topoisomerase II) zapouzdřený v lipidové dvovrstvě vezikule nebo liposome. Irinotekan je derivátem kamptothecinu. Kamptotheciny působí jako specifi cké inhibitory enzymu DNA topoisomerase I. Irinotekan a jeho aktivní metabolit SN-3B vytvářejí reverzibilní vazbu s komplexem topoisomerase I-DNA a indukují jednořetězčové léze DNA, které blokují replikační vidlici DNA a odpovídají za cytotoxicitu. Irinotekan se metabolizuje prostřednictvím karboxylesterázy na SN-3B. SN-3B je z hlediska inhibice topoisomerase I a purifikované z nádorových buněčných linií člověka a hlodavců přibližně 1000krát silnější než irinotekan. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Chrňte před mrazem a světlem. **BALENÍ:** 1 injekční lahvička obsahující 10 ml koncentrátu. **Datum poslední revize textu:** 08/2022. **Registrační číslo:** EU/11/16/1130/001. **Držitel registračního rozhodnutí:** Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex France. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění viz: **Seznam cen a úhrad léčivých přípravků:** <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-levic-a-plzu-hrazenyh-zdrav-pojisteni>. Přípravek je k dispozici v lékárnách. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111.*

\* Pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku \*\* Všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku ONIVYDE pegylated liposomal



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

Moving forward

## Otevírá nové obzory ve 3. linii mCRC

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

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

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

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

trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava, stomatitida. Časté: Infekce dolních cest dýchacích, infekce, febrilní neutropenie, lymfopenie, hypalbuminemie, dysgeuzie, závratě, bolest hlavy, hypertenze, dušnost, bolest břicha, zácpa, ulcerace v ústech, orální poruchy, hyperbilirubinémie, vyrážka, artralgie, myalgie, alopecie, pruritus, suchá kůže, proteinurie, pyrexie, edém, zánět sliznic, malátnost, zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti. Méně časté: Infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, gingivitida, herpes zoster, kandidózní infekce, bakteriální infekce, neutropenická seps, infekce horních cest dýchacích, konjunktivitida, nádorová bolest, pancytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, monocytóza, dehydratace, hyperglykemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatemie, hyponatremie, hypokalciemie, dna, úzkost, insomnie, periferní neuropatie, neurotoxická, parastezie, letargie, vertigo, angina pectoris, arytmie, palpatace, hypotenze, zrudnutí, plícní embolie, dysfonie, reflexní gastritida, biliární dilatace, kašel, gastrointestinální krvácení, ileus, kolitida, gastritida, porucha vyprazdňování žaludku, abdominální distenze, anální zánět, dyspepsie, gastroesofageální refluxní nemoc, glositida, onemocnění zubu, říhání, flatulence, hepatotoxicita, syndrom palmárně-plantární erytrodysestzie, kopřivka, akné, hyperhidróza, porucha nehtů, bolest kostí, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, renální selhání, porucha mikce, hematurie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změny tělesné teploty, nepřijemné pocity v končetinách, zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšení INR, zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, vzestup C-reaktivního proteinu, pokles hematokritu. **Vzácně\*\***: Infekční enteritida, tinea pedis, septický šok, granulocytopenie, dna, hypernatremie, pocit pálení, dysestzie, hyperestezie, hypostezie, synkopa, katarakta, suché oči, rozostřené vidění, diplopie, snížení zrakové ostrosti, ušní diskomfort, embolie, orofaryngeální bolest, pleurální výpotek, ascites, akutní pankreatitida, subileus, zácpa z úst, bukalní polyp, hemoragická enterokolitida, krvácení z dásní, ezofagitida, periodontální nemoc, proktalgie, refluxní gastritida, biliární dilatace, puchýř, erytém, hypersenzitivní reakce na světlo, olupování kůže, otok kloubů, neinfekční cystitida, leukocyturie, xeróza, prodloužení aktivovaného parciálního trombotoplastinového času, prodloužení QT intervalu na EKG, pokles celkové hladiny proteinů. **Post-marketingové zkušenosti**: hlášené případy intersticiálního plícního onemocnění. **PŘEDÁVKOVÁNÍ\* VLASTNOSTI\***: Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidů založený na thymidinu a tipiracil-hydrochlorid je inhibitor thymidin-fosforylázy (TPázy). Po zachycení nádorovými buňkami je trifluridin fosforylován thymidin-kinázou, dále metabolizován v buňkách na substrát kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a přímo inkorporován do DNA, čímž narušuje funkci DNA a brání proliferaci buněk. Po perorálním podání je však trifluridin rychle rozkládán TPázou a ihned metabolizován efektem prvního průchodu, proto je do složení přidán inhibitor TPázy, tipiracil-hydrochlorid. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ\***: Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALENÍ\***: Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 07/2023. Registrační číslo: EU/1/16/1096/001-006. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, France, www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v monoterapii v indikaci kolorektální karcinom, není hrazen v kombinaci s bevacizumabem v indikaci kolorektální karcinom a není hrazen v indikaci karcinom žaludku, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-z-drav-pojisteni>. Přípravek k dispozici v lékárnách. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz \* pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku \*\* všimněte si prosím změn v informacích o léčivém přípravku Lonsurf

**SERVIER**  
moved by you

## MUDr. Libor Havel (1967–2023)

Ve středu 29. 11. 2023 nás v mladém věku náhle opustil přední onkolog a pneumolog MUDr. Libor Havel.

Libor Havel se narodil 16. 7. 1967. V roce 1991 dokončil studia na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze. V letech 1992–2015 pracoval v Nemocnici Na Bulovce, od roku 2015 pak ve Fakultní Thomayerově nemocnici. Měl atestace z interny, pneumologie a klinické onkologie.

Libor se zásadním způsobem zasloužil o zkoušení a zavádění nových léčebných postupů v pneumoonkologii. Byl dlouholetým a velmi aktivním klinickým výzkumníkem a podílel se na četných klinických studiích, které v posledním desetiletí formovaly standard léčby plicních karcinomů. Je spoluautorem čtyř článků publikovaných v *New England*

*Journal of Medicine* a dalších četných článků v časopisech *Lancet*, *Lancet Oncology* a *Journal of Clinical Oncology*. Mezi léky, které i díky němu dnes již patří do portfolia léčby plicních karcinomů, patří nivolumab, atezolizumab, durvalumab, pembrolizumab, osimertinib a další.

I když dávno překračoval kritéria pro habilitaci či dokonce profesuru, nikdy se neodhodlal k akademické kariéře a soustředoval se na práci s pacienty a klinické studie. Dobře přednášel a často se vyjadřoval do médií o svém oboru – zejména o rizikových faktorech plicních nádorů a pokroku v jejich léčbě.

Libor si pečlivě chránil svoje soukromí a i v práci byl spíše solitér, nebylo lehké k němu proniknout. K těm z nás, kterým se to podařilo, byl však velmi vstřícný a srdečný, a rád poskytoval konzultace



ohledně obtížných problémů u pneumoonkologických pacientů.

Bude chybět pacientům i odborné komunitě.

*prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.  
přednosta Onkologické kliniky  
2. LF UK a FN Motol*

## Doc. Ing. Čestmír Altaner, DrSc. oslávil vzácné životné jubileum – 90 rokov



V novembri 2023 sa vzácného životného jubilea dožil významný a celosvetovo uznávaný experimentálny onkológ, vedec a pedagóg doc. Ing. Čestmír Altaner, DrSc.

Narodil sa 22. novembra 1933 v Lukách nad Jihlavou na moravskej Vysočine. Maturoval roku 1952 na klasicckom gymnázii v Jihlave, kde bol najlepší z chémie.

Už ako mládežník rád fotografoval (sám si vybudoval tmavú komoru), hral tenis, dokonca sa podieľal na vybudovaní antukového kurtu v jeho rodnom mestečku (na tú dobu veľmi buržoázny počin). To boli aj politické dôvody, prečo ho do Prahy na vysokú školu študovať nevzali.

Dodatočne sa prihlásil na Chemickú fakultu vtedajšej Slovenskej vysokej školy technickej v Bratislave (odbor chémie liečiv) kam ho prijali. Diplomovú prácu o syntéze látok s potenciálne liečivým účinkom vypracoval na Chemickom ústave Slovenskej akadémie vied (SAV) a vysokoškolské štúdium ukončil v roku 1957 s červeným diplomom.

Pracovať začal na umiestenku vo výrobní insekticidu DDT (zistilo sa, že spôsobuje nádory) vo vtedajších Chemických závodoch Juraja Dimitrova v Bratislave.

Šťastnou náhodou mal možnosť prejsť na vedeckú aspirantúru do vtedajšieho Ústavu pre výskum a liečenie nádorov, ktorý ešte v roku 1946 založil vo vtedajšej Nemocnici sv. Alžbety prof. MUDr. Viliam Thurzo, DrSc., akademik SAV a Československej akadémie vied (1912–1984).

Metodické začiatky nadobudol Ing. Altaner v tamojšom laboratóriu prof. MUDr. Františka Šveca, DrSc. (1906–1973), kde sa okrem iného riešila heteroindukcia nádorov vytvorených pomocou nádorového vírusu B77, izolovaného v Bratislave. Ing. Altaner sa zamerl na výskum úlohy retrovírusov pri vzniku nádorov. Výsledky jeho pokusov s vtáčim

retrovírusom boli už v roku 1966 publikované v prestížnom americkom časopise *Journal of National Cancer Institute*. V roku 1966 bola výskumná časť ústavu začlenená do SAV ako Ústav experimentálnej onkológie SAV a z klinickej časti vznikol Ústav klinickej onkológie (terajší Onkologický ústav sv. Alžbety – OÚSA) v Bratislave.

Vďaka svojej náročnej výskumnej práci mohol odovzdať v roku 1965 kandidátsku dizertačnú prácu, avšak z politických dôvodov mu nebolo umožnené ju v tom čase obhájiť. Po uvoľnení politickej situácie sa mu naskytila príležitosť zahraničných stáží najprv v nemeckom Frankfurte nad Mohanom a najmä v americkom Madisone (Wisconsin), kam získal prestížne Rooseweltaovo štipendium udeľované Union for International Cancer Control v Ženeve. Pracoval v laboratóriu pod vedením virológa a genetika prof. Dr. Howarda M. Temina (1934–1994), neskoršieho nositeľa Nobelovej ceny za fyziológiu a lekárstvo (1975). Bol tak pri tom, keď sa rodila revolučná teória pôsobenia nádorových vírusov na genetický materiál hostiteľa s využitím špeciálneho enzýmu reverznej transkriptázy. S profesorom Teminom sa spriatelili, ich následná spolupráca bola zdrojom významných spoločných vedeckých prác s medzinárodným ohlasom.

Následne mohol svoju kandidátsku dizertačnú prácu aktualizovať a na jeseň 1970 pod názvom „Onkogenní účinek nádorového vírusu B77 na krysy in vivo a na krysí buňky in vitro“ obhájiť a získať diplom kandidáta prírodných vied (CSc.).

V roku 1970 získal trvalú pracovnú pozíciu na Ústave experimentálnej onkológie SAV v Bratislave, kde neskôr, v rokoch 1995–2007, pôsobil tri volebné obdobia ako riaditeľ.

V roku 1983 sa po obhajobe práce „Úloha onkovírusov pri indukcií nádorov“ stal doktorom biologických vied

(DrSc.), ktorý mu udelila Vedecká rada SAV. V ďalších rokoch bol pozvaný na univerzitu v japonskej Hirošime, ale hosťoval aj na Virologickom oddelení univerzity vo švédскеj Uppsale. V roku 1995 sa stal docentom na Prírodovedeckej fakulte Univerzity Komenského (UK) v Bratislave, kde ako vysokoškolský pedagóg inicioval zavedenie študijného predmetu „Bunková a molekulárna biológia rakoviny“ a študentov biochémie a biologických odborov inšpiroval k onkologickému výskumu.

Jeho profesionálna vedecká kariéra je úzko spätá s onkovirologiou. Medzi objavy, ktoré dosiahol so svojimi spolupracovníkmi, treba zaradiť charakterizovanie vírusu bovinnej leukémie, prípravu a testovanie preventívnej prototypovej retrovírusovej vakcíny; vytvorenie unikátnych modelových systémov na štúdium AIDS ako aj leukémie indukovanej retrovírusom HTLV.

Doc. Altaner je držiteľom piatich patentov na monoklonálne protilátky, bol zodpovedným riešiteľom mnohých medzinárodných i národných vedeckých projektov. Svoje vedecké poznatky spracoval v početných vedeckých a odborných časopiseckých i knižných publikáciách. Je autorom viac ako 140 pôvodných vedeckých prác uverejnených vo významných zahraničných časopisoch. V medzinárodnej citačnej databáze Web of Science je na jeho publikácie evidovaných vyše 3 200 ohlasov, jeho H-index je 28. Medzi dôležité výstupy pre nielen slovenskú onkologickú odbornú verejnosť nepochybne

patrí aj rozsiahla monografia Onkológia (2003), ktorú spoločne s doc. MUDr. Jurajom Kaušitzom, CSc. editoval. Svoje dlhoročné skúsenosti využíva aj ako editor v časopisoch Neoplasma, Viral Immunology, Journal of Experimental and Clinical Cancer Research a Nowotwory.

V súčasnosti pôsobí aj ako primár Oddelenia prípravy kmeňových buniek OÚSA v Bratislave. Toto pracovisko pripravuje kmeňové bunky, ktoré sú aplikované transplantovaným detským pacientom na zabránenie život ohrozujúcej akútnej steroid-refraktérnej reakcie štepu proti hostiteľovi. Doc. Altaner sa aj v súčasnosti usiluje plody svojej bohatej výskumnej činnosti premeniť na pomoc pacientom. Tak, aby najmä inovatívna terapia, ku ktorej dospel dlhoročným výskumom: takzvaná génová terapia nasmerovaná mezenchýmovými kmeňovými bunkami a ich extra-bunkových vezikul na nádor, mohla pomáhať chorým.

Docent Altaner dlhodobo spolupracuje s Ligou proti rakovine, ktorej pomoc, vrátane finančnej, výrazne napomohla výskumom, ktoré realizuje.

Výsledky jeho celoživotnej práce boli odmenené viacerými významnými oceneniami. V roku 1983 dostal Štátnu cenu za výsledky dosiahnuté v oblasti retrovírusov. V roku 1993 dostal Zlatú plaketu J. Jessénia za zásluhy o rozvoj medicínskych vied, v roku 1998 Striebornú medailu „Propter Merita“ Slovenskej lekárskej spoločnosti (SLS), roku 1999 Zlatú medailu SAV a roku 2003 Zlatú medailu „Propter Merita“ SLS. Od roku 2003 je emeritným členom Učenej spoločnosti Slovenska. V roku 2003 dostal Striebornú medailu UK, v roku 2004 cenu Orin Panacea za vedecko-výskumnú činnosť. V roku 2008 mu prezident SR Ivan Gašparovič udelil Rad Ľudovíta Štúra II. triedy za významné zásluhy v oblasti rozvoja vedy, najmä v oblasti onkovirológie. V roku 2023 dostal Pamätnú medailu k 70. výročiu založenia SAV v Bratislave.

Za naplnenie svojich myšlienok a ich úspešnú realizáciu vďačí doc. Altaner zariadeniu a podpore zo strany spolupracovníkov. Rovnako ako dobrému rodinnému zázemiu, ktoré mu dlhé roky

vytvárala manželka a dlhoročná spolupracovníčka Ing. Veronika Altanerová, CSc. (1933–2019), syn Daniel (1964\*), ktorý sa zaoberá bezpečnostnými systémami a dcéra a tiež súčasná spolupracovníčka Mgr. Uršula Altanerová, PhD. (1967\*) a traja vnuci, každý výnimočný svojou individualitou.

Doc. Altaner svoju mentálnu prácu v laboratóriu dodnes kompenzuje prácou manuálnou, rád pracuje s drevom, od výroby praktických misiek do domácnosti až po obklady a nábytok. Tak tiež je vychýrený pre jeho jablčný mušt a rôzne ovocné destiláty, napr. calvados (pravdaže v dobe, keď to bolo ešte dovolené s praktickým využitím jeho chemických odborných znalostí).

Vážený pán docent, v mene Vašich spolupracovníkov, kolegov, priateľov i pacientov Vám želáme veľa zdravia, spokojnosti, šťastných chvíľ a pohody, najmä v rodinnom kruhu s deťmi a vnúčatami.

*prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc.*

## Poděkování recenzentům

Redakce časopisu Klinická onkologie děkuje všem laskavým recenzentům, kteří v průběhu roku 2023 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 2023:

Zdeněk Adam

Radka Alexandrová

Beatrix Bencsiková

Ondřej Bílek

Lukáš Bobek

Petr Burkoň

Tomáš Büchler

Lenka Foretová

Peter Grell

Jana Halámková

Miloš Holánek

Tomáš Kazda

Martin Klabusay

Ivo Kocák

Lumír Kunovský

Lucie Mouková

Petr Müller

Rudolf Nenutil

Jiří Novák

Denis Princ

Zdeněk Řehák

Marek Slávik

Michal Staník

Roma Šefr

Sabina Ševčíková

Jiří Tomášek

Karel Veselý

# ZENTIVA

## VÁŠ PARTNER V ONKOLOGII A HEMATOONKOLOGII

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

547793/10/2022

# KLINICKÁ ONKOLOGIE

Časopis České onkologické společnosti a Slovenskej onkologickej spoločnosti  
The Journal of the Czech and Slovak Oncological Societies

## REDAKČNÍ RADA

### Výkonná redakční rada (Brno)

#### vedoucí redaktor

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

MUDr. Petr Čoupek  
doc. MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.  
prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.  
MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.

#### výkonný redaktor

prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.  
MUDr. Jiří Novák  
PharmDr. Roman Goněc  
MUDr. Peter Grell, Ph.D.

doc. RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.  
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

### Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno  
doc. MUDr. Igor Andrašina, CSc., Košice  
doc. MUDr. Soňa Balogová, Ph.D., Bratislava  
prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha  
MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., Olomouc  
doc. MUDr. Martin Doležel, Ph.D., Olomouc  
doc. MUDr. Luboš Drgoňa, CSc., Bratislava  
prof. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno  
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha  
prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA, Plzeň  
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D., Brno  
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc  
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava  
MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Brno

doc. MUDr. 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, M.D., Ph.D., Seoul  
prof. MUDr. Michal Mego, DrSc., Bratislava  
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc  
prof. MUDr. Beata Mladosičiová, CSc., Bratislava  
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha  
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava  
doc. RNDr. Martina Ondrušová, Ph.D., MPH, Bratislava  
prof. Yeon Hee Park, M.D., Ph.D., Seoul  
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., Praha  
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno  
prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Brno

doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA, Praha  
doc. MUDr. Igor Pužanov, Nashville  
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha  
prof. MUDr. 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 Špánik, CSc., Bratislava

### Čestní členové redakční rady

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

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

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

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2024

## KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

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

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

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

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

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

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

Informace o podmínkách inzerce poskytují 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. 2024



Váš partner  
v personalizované léčbě  
onkologických pacientů

AstraZeneca 



# TECENTRIQ<sup>®</sup>

## atezolizumab

**TRVALE HRAZENÁ  
IMUNOTERAPIE ES-SCLC  
OD 1. 11. 2023<sup>1,2</sup>**

Nově **5** letá data<sup>3</sup>



**Zkrácená informace o přípravku TECENTRIQ 840 mg koncentrát pro infuzní roztok, TECENTRIQ 1200 mg koncentrát pro infuzní roztok, TECENTRIQ 1 875 mg injekční roztok\***. Účinná látka: atezolizumab. **Indikace:** Uroteliální karcinom: Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem (UK) po předchozí chemoterapii obsahující platinu, nebo u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou a jejichž nádory mají expresi PD-L1  $\geq 5\%$ . Časně stadium nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC): Přípravek Tecentriq v monoterapii je indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s NSCLC s vysokým rizikem recurence onemocnění, kteří mají nádory s expresí PD-L1 na  $\geq 50\%$  nádorových buněk (TC) po úplné resekci a chemoterapii na bázi platiny a kteří nemají NSCLC s aktivními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK. Metastazující NSCLC: 1) Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Pacientům s NSCLC s aktivními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK má být také podávána cílená léčba před podáním atezolizumabu. 2) Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC. 3) Přípravek Tecentriq je v kombinaci s nab-paklitaxelem a karboplatinou indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím neskvamózním NSCLC bez aktivních mutací EGFR nebo bez přestavby ALK. 4) Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), kteří mají nádory s expresí PD-L1 na  $\geq 50\%$  TC nebo  $\geq 10\%$  na tumor infiltrujících imunitních buňkách (IC) a kteří nemají NSCLC s mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK. Malobuněčný karcinom plic: Přípravek Tecentriq je v kombinaci s karboplatinou a etoposidem indikován k první linii léčby dospělých pacientů s extenzivním stádiem malobuněčného karcinomu plic. Triple negativní karcinom prsu: Přípravek Tecentriq je v kombinaci s nab-paklitaxelem indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím triple negativním karcinomem prsu (TNBC), jejichž nádory mají expresi PD-L1  $\geq 1\%$  a kteří nebyli léčeni chemoterapií pro metastazující onemocnění. Hepatocelulární karcinom: Přípravek Tecentriq je v kombinaci s bevacizumabem indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC), kteří dosud neuvžívali systémovou léčbu. **Dávkování:** doporučená dávka přípravku Tecentriq koncentrát pro infuzní roztok je buď 840 mg podávaná intravenózně každé dva týdny, nebo 1 200 mg podávaná intravenózně každé tři týdny nebo 1 680 mg podávaná intravenózně každé čtyři týdny. Doporučené podání Tecentriq 1875mg injekční roztok je každé 3 týdny\* (bližší viz příslušný Souhrn údajů o přípravku - SPC). Při podávání přípravku Tecentriq v kombinované terapii viz úplné informace pro předepisování kombinované terapie. **Způsob podání:** Přípravek Tecentriq koncentrát pro infuzní roztok 840mg nebo 1200mg je pro intravenózní podání. Infuze nesmí být podávána jako intravenózní injekce nebo bolus. Úvodní dávka musí být podávána po dobu 60 minut. Pokud je první infuze dobře snášena, mohou být následující infuze podávány po dobu 30 minut. **Tecentriq 1875mg injekční roztok musí být podán výhradně subkutánně**, po dobu 7 min, střídavě do P a L stehna\* Doporučuje se, aby pacienti s neresekovatelným, pokročilým nebo metastazujícím karcinomem byli léčeni přípravkem Tecentriq, dokud nedojde ke ztrátě klinického přínosu, k progresi onemocnění nebo k neznádnatelné toxicitě (bližší viz příslušný Souhrn údajů o přípravku - SPC). U pacientů v časném stadiu NSCLC je doporučena léčba po dobu 1 roku do recurence onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Snižování dávky atezolizumabu se nedoporučuje. Doporučení pro úpravy dávkování u konkrétních nežádoucích účinků naleznete v SPC. Pacienti léčení přípravkem Tecentriq v monoterapii v první linii UK, v časném stadiu NSCLC a v první linii metastazujícího NSCLC a pacienti léčení přípravkem Tecentriq v kombinované terapii s dříve neléčeným TNBC mají být k léčbě vybráni na základě potvrzené exprese PD-L1 validovaným testem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na atezolizumab nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** Z důvodu snadnější zpětné zjistitelnosti biologických léčivých přípravků má být obchodní název a číslo šarže podávaného přípravku zřetelně zaznamenány v pacientově dokumentaci. **Byly pozorovány imunitně zprostředkované nežádoucí účinky postihující více než jeden tělesný systém.** Většina imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků vyskytujících se v průběhu léčby atezolizumabem byla reverzibilních při přerušení podávání atezolizumabu a zahájení léčby kortikosteroidy a/nebo podpůrné péče. Při podezření na imunitně zprostředkované nežádoucí účinky musí být provedeno důkladné posouzení za účelem potvrzení etiologie a vyloučení jiných příčin. Podle závažnosti nežádoucích účinků je třeba ukončit podávání atezolizumabu a zahájit léčbu kortikosteroidy a nebo léčbu atezolizumabem natrvalo ukončit. Podrobné informace týkající se jednotlivých imunitně zprostředkovaných nežádoucích reakcí a doporučení pro léčbu naleznete v SPC. Všichni lékaři, kteří předepisují přípravek Tecentriq, musejí dobře znát Pokyny a informace pro lékaře týkající se léčby. Předepisující lékař musí s pacientem probrat rizika léčby přípravkem Tecentriq. Pacient dostane kartu pacienta a bude poučen, aby ji nosil stále u sebe. **Opatření specifická dle onemocnění: Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem u hepatocelulárního karcinomu:** Pacienti léčení bevacizumabem mají zvýšené riziko krvácení a u pacientů s hepatocelulárním karcinomem (HCC) léčených atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem byly hlášeny případy těžkého gastrointestinálního krvácení včetně fatálních příhod. U pacientů s HCC je před zahájením léčby kombinací atezolizumabu s bevacizumabem třeba provést screening jicových varixů a jejich následnou léčbu dle klinické praxe. Při léčbě atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem se může rozvinout diabetes mellitus. Je třeba, aby lékaři před léčbou atezolizumabem v kombinaci s bevacizumabem a pravidelně během této léčby monitorovali glykémii podle klinické indikace. **Použití atezolizumabu v kombinaci s nab-paklitaxelem u metastazujícího triple negativního karcinomu prsu:** Neutropenie a periferní neuropatie vyskytující se v průběhu léčby atezolizumabem a nab-paklitaxelem mohou být reverzibilní při přerušení podávání nab-paklitaxelu. **Použití atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou u metastazujícího neskvamózního NSCLC:** Pacienti, u kterých zobrazovací metody prokázaly zřetelnou infiltraci nádorových buněk do velkých hrudních cév nebo zřetelnou kavitaci plicních ložisek, byli vyloučeni z pilotní klinické studie Impower150 po zjištění několika případů fatálního krvácení do plic, které je známým rizikovým faktorem léčby bevacizumabem. **Klinicky významné interakce:** S atezolizumabem nebyly provedeny žádné formální studie farmakokinetické lékové interakce. Protože se atezolizumab z cirkulace odstraňuje katabolismem, neočekávají se žádné metabolické lékové interakce. Před zahájením léčby atezolizumabem je třeba se vyvarovat užívání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv. Systémové kortikosteroidy a imunosupresiva ale lze použít k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků po zahájení léčby atezolizumabem. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky ( $\geq 10\%$ ) monoterapie byly únava, snížená chuť k jídlu, nauzea, vyrážka, kašel, bolest hlavy, bolest zad, zvracení, infekce močových cest, bolest hlavy a sucho v ústech. Nejčastějšími nežádoucími účinky ( $\geq 20\%$ ) atezolizumabu v kombinaci s jinými léčivými přípravky byly u pacientů s různým typem nádorů anémie, neutropenie, nauzea, únava, alopecie, vyrážka, průjem, trombocytopenie, zácpa, snížená chuť k jídlu a periferní neuropatie. Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky, které se vyskytly u  $< 10\%$  pacientů, zahrnovaly hypotyreózu. U  $< 5\%$  pacientů se vyskytly: pneumonitida, kolitida, hepatitida, diabetes mellitus (u pacientů s HCC, kteří dostávali atezolizumab v kombinaci s bevacizumabem), hypertyreóza a perikardiální poruchy. U  $< 1\%$  pacientů se vyskytly: insuficience nadledvin, zánet hypofýzy, diabetes mellitus (při podání atezolizumabu v monoterapii), meningoencefalitida, neuropatie, myastenický syndrom, pankreatitida, myokarditida, nefritida, myozitida, těžké kožní nežádoucí účinky, pareza lícního nervu a myelitida. Vzhledem k mechanismu účinku atezolizumabu se mohou objevit další potenciální imunitně zprostředkované nežádoucí účinky, včetně neinfekční cystitidy. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby atezolizumabem a 5 měsíci po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. O použití atezolizumabu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Atezolizumab se nemá během těhotenství užívat, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu atezolizumabem. Není známo, jestli je atezolizumab vylučován do lidského mléka. Nelze vyloučit riziko pro novorozence/kojenče. Je třeba učinit rozhodnutí, jestli ukončit kojení nebo ukončit podávání atezolizumabu s ohledem na prospěch kojence pro dítě a prospěch léčby pro ženu. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo **Registrační číslo:** EU/1/17/1220/001 a EU/1/17/1220/002 a EU/1/17/1220/003. **Datum první registrace:** 21. 09. 2017 **Datum poslední úpravy textu Zkrácené informace o přípravku:** 11. 1. 2024 **Aktuální verze Souhrnu údajů o přípravku je dostupná na** <https://www.roche.cz/cs/produkty-vpis.html> **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek TECENTRIQ 1200MG INF CNG SOL 1X20ML (kód SUKL: 0222461) je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění: 1) v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii, 2) v monoterapii v první linii léčby metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic u dospělých pacientů, jejichž nádorové elementy exprimují PD-L1 s TPS větším nebo rovným 50 %; nebo s expresí PD-L1 na  $\geq 50\%$  nádorových buněk (TC), po úplné resekci a chemoterapii na bázi platiny, 4) v kombinaci s bevacizumabem v léčbě dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem s jaterní funkcí hodnocenou skóre A dle Child-Pughovy klasifikace, kteří dosud neuvžívali systémovou léčbu a u kterých lokoregionální léčba nepředstavuje léčebnou možnost. Léčivý přípravek TECENTRIQ 840MG INF CNG SOL 1X14ML (kód SUKL: 0238583) je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v kombinaci s etoposidem a karboplatinou v první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým stádiem malobuněčného karcinomu plic (ES-SCLC). **Detailní podmínky úhrady viz** [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz). O úhradě v dalších indikacích a úhradě Tecentriq 1875mg injekční roztok zatím nebylo rozhodnuto. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Tecentriq, nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Kontakt pro hlášení nežádoucích účinků: [czech\\_republic.pa\\_susar@roche.com](mailto:czech_republic.pa_susar@roche.com) \* *Všimněte si, prosím, změny v informacích o léčivém přípravku.*

**Reference:** 1. SPC Tecentriq, aktuální znění na [www.roche.cz/cs/produkty-vpis.html](http://www.roche.cz/cs/produkty-vpis.html). 2. SUKL549646/2023, rozhodnutí vykonatelné od 1. 11. 2023. 3. Liu et al. IMbrella A Study, WJGL 2023.

**Zkratky:** ES-SCLC: extenzivní stadium malobuněčného karcinomu plic.

