

**MASARYKOVA
UNIVERZITA**

LÉKAŘSKÁ FAKULTA

**Personalizovaná onkologická preventivní péče na
modelu kolorektálního karcinomu - vybrané léčebně-
preventivní strategie**

HABILITAČNÍ PRÁCE

Komentovaný soubor prací

MUDr. Jana Halámková, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče

Masarykův onkologický ústav v Brně

obor Onkologie

Brno 2023

Poděkování

Poděkování patří v první řadě mé rodině, mému manželovi Davidovi a dětem Lucii a Filipovi, za velkou trpělivost, podporu a sílu, kterou mi dávají každý den a v neposlední řadě i mým rodičům.

Z mých spolupracovníků bych chtěla jmenovitě poděkovat:

Prof. MUDr. Markovi Svobodovi, PhD, který mi dal důvěru

Doc. MUDr. Igoru Kissovi, PhD, který podpořil můj profesní růst

Doc. MUDr. Tomáši Kazdovi, PhD, který mi dal motivaci

Prof. RNDr. Ondřeji Slabému, PhD, který mi poskytl cenné rady

Doc. MUDr. Regině Demlové, PhD, která mi dala odvahu

Prof. MUDr. Jiřímu Vorlíčkovi CSc., dr. h. c., který mi ukázal směr

Prof. MUDr. Miroslavu Penkovi, CSc., který mne tím směrem, na začátku mé profesní dráhy, vedl.

Děkuji také prof. Jeanu Klasterskemu a prof. Ahmadu Awadovi, z Institutu Julese Bordeta z Bruselu, kteří mne naučili, že věci jednoduché od složitých často dělí pouze úhel pohledu.

Děkuji také všem svým současným i bývalým kolegům, kteří pro mne byli a stále jsou neustálou inspirací.

Komentář

Incidence zhoubných nádorových onemocnění celosvětově roste. Téměř polovina všech nádorů je diagnostikována ve stádiu regionálního, případně vzdáleného postižení a s tím je spojena nejen horší prognóza nemocného, ale i náročnější léčba. Náročnost ale nespočívá jen ve významném diskomfortu pacienta způsobeném terapeutickým procesem, ale také v podobě větší finanční zátěže zdravotnického a sociálního systému pro společnost. Změna očekávaného trendu je však možná pouze nastavením preventivních opatření, která budou schopna zasáhnout většinou část populace, optimálně populaci celou. Tato opatření musí být dostatečně efektivní, levná, udržitelná s maximální mírou individualizace.

V rámci onkologické prevence je efektivně využíváno jen málo zavedených a ověřených biomarkerů. Jejich identifikace, výzkum, vyhodnocení a implementace do klinické praxe trvají mnoho let i desetiletí. K rozpoznání těchto biomarkerů i významných rizikových faktorů, které umožní lepší odhalení rizikových jedinců, je třeba multidisciplinární spolupráce. Nejen primární prevence a screeningové programy, hledání biomarkerů rizika, ale i včasná a kontinuální edukace, podpora duševního zdraví, stejně jako zahrnutí sociálních faktorů do preventivních opatření, to vše musí být součástí celospolečenských debat na téma prevence.

Moje habilitační práce je zaměřena převážně na onkologickou prevenci a rizika vzniku sekundárních nádorů u nemocných přeživších primární malignity. Díky včasné detekci a pokroku v léčbě zhoubných nádorů přežívá stále více onkologicky nemocných pacientů. Kolem 20% z nich se dožívá dalších malignit, které se, ve více než polovině případů, stanou důvodem úmrtí nemocného. Vzhledem k úspěšnosti onkologické léčby se tak sekundární malignity stávají významným problémem péče o skupinu přeživších nemocných tzv. survivors. Ve své původní práci jsem se snažila zjistit, jaké faktory mohou hrát roli v rozvoji sekundárních malignit u pacientů s kolorektálním karcinomem. Zhodnotit jejich incidenci, časové souvislosti ve vazbě na vznik primárního nádoru, význam komorbidit či komedikace. Pro analýzy těchto faktorů byla využita retrospektivní data. V první fázi bylo hodnoceno 1174 pacientů s kolorektálním karcinomem, kteří byli diagnostikováni v období let 2003–2013, follow-up do roku 2018, s mediánem sledování 10 let. Následně jsme soubor rozšířili o dalších 227 nemocných na celkem 1401 pacientů. Období diagnózy bylo prodlouženo na interval let 2003–2016, follow-up do roku 2020, s mediánem sledování 9 let. Výsledky jsou shrnuty v komentářích k jednotlivým publikacím. V publikacích, u nichž jsem hlavním autorem, jsem navrhla cíl práce, metodologii, koncept práce, publikace jsem z velké části napsala a významně jsem se podílela na sběru dat.

Na modelu kolorektálního karcinomu jsem se snažila nastínit, jakým způsobem je možné onkologickou prevenci individualizovat. Některé práce, jako např. kapitoly v knihách či českých recenzovaných periodikách, které nejsou komentovány, ale i další komentované práce, které se netýkají kolorektálního karcinomu, jsou zmíněny pro dokreslení rozsahu vlastního příspěvku k dané problematice.

Riziko malignity není možné předpovědět prostřednictvím jednoho faktoru. Účinné strategie preventivní terapie se budou muset spoléhat na komplexní nástroje hodnocení rizik pro cílenou intervenci, které budou co nejvíce individualizovány. Prevenci nelze vnímat jako oddělenou část medicíny, ale jako komplexní přístup provázející člověka od předchorobí po konec života.

Commentary

The incidence of cancer is increasing worldwide. Almost half of all cancers are diagnosed at the stage of regional or metastatic disease, which is associated with a worse prognosis as well as more demanding treatment. However, the hardship of treatment does not only involve significant patient discomfort caused by the diagnostic and therapeutic processes but also a greater financial burden on the health and social systems. The optimal method to divert the expected trend is to establish effective preventive measures that can influence the majority or, ideally, the entire population. These measures must be sufficiently cost-effective and sustainable, whilst retaining the highest degree of individualization.

To date, only a few validated biomarkers have been established and effectively used in cancer prevention. Their identification, testing, evaluation and implementation can take many years or even decades. A multidisciplinary collaboration is essential for the identification of relevant biomarkers and risk factors that will allow early recognition of individuals susceptible to cancer. In addition to researching biomarkers, primary prevention, and screening programs, society-wide debates should also focus on early and continuous public education, mental health promotion, as well as the inclusion of social factors in preventive measures.

This habilitation thesis primarily focuses on cancer prevention and the risk of second primary malignancies in cancer survivors. Due to early detection and advances in cancer treatment the number of these patients is steadily increasing. Approximately 20% of cancer survivors will experience another malignancy which, in more than half of the cases, becomes the cause of the patient's death. With respect to these advances in cancer care, secondary malignancies are becoming an important concern in survivorship care. In my original work, I aimed to identify the factors that may play a role in the development of second primary malignancies in colorectal cancer survivors. I evaluated the incidence of second neoplasia and the impact of comorbidities, medications, and the time from primary tumor diagnosis. Retrospective data were used to analyze these factors. In the first phase, 1174 patients with colorectal cancer who were diagnosed between 2003 and 2013 were evaluated, with follow-up to 2018 and a median follow-up of 10 years. We subsequently expanded the cohort by additional 227 patients, resulting in a total of 1401 patients. The period of diagnosis was extended to the interval 2003-2016, follow-up until 2020, with a median follow-up of 9 years. The results are summarized in the commentaries of the individual research papers. I am the lead author of the studies, I proposed the aim of the research, the methodology, and the design. I contributed significantly to the data collection and paper publication.

Using the model of colorectal cancer, I tried to outline the way in which cancer prevention can be personalized. Some works, such as chapters in books or Czech peer-reviewed journals, which are not commented on, but also other commented works, that are not related to colorectal cancer, are cited to illustrate the extent of my own contribution to the topic.

The risk of malignancy cannot be predicted by a single factor. Effective preventive therapy strategies will have to rely on comprehensive risk assessment tools for targeted intervention that are well balanced in terms of individualization and cost-effectiveness. Prevention cannot be regarded as a stand-alone medical discipline, but as a comprehensive strategy that accompanies a person from the premorbid period until the end of life.

1. BOSSI, P, AT CHAN, L LICITRA, A TRAMA, E ORLANDI, EP HUI, J HALAMKOVA, S MATTHEIS, B BAUJAT, J HARDILLO, L SMEELE, C VAN HERPEN, A CASTRO, JP MACHIELS, ESMO GUIDELINES COMM, a EURACAN. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *ANNALS OF ONCOLOGY* [online]. 2021, **32**(4), 452–465. ISSN 0923-7534. Dostupné z: doi:[10.1016/j.annonc.2020.12.007](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.12.007)

Document Type: Article; IF = 51,769; Quartile by IF: ONCOLOGY Q1; Quartile by AIS: ONCOLOGY Q1

Experimental work (%)	Supervision (%)	Manuscript (%)	Research direction (%)
-	-	15	-

2. HALAMKOVA, J, T KAZDA, L PEHALOVA, R GONEC, S KOZAKOVA, L BOHOVICOVA, DA KRAKOROVA, O SLABY, R DEMLOVA, M SVOBODA a I KISS. Second primary malignancies in colorectal cancer patients. *SCIENTIFIC REPORTS* [online]. 2021, **11**(1). ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:[10.1038/s41598-021-82248-7](https://doi.org/10.1038/s41598-021-82248-7)

Document Type: Article; IF = 4, 997; Quartile by IF: MULTIDISCIPLINARY SCIENCES Q2; Quartile by AIS: MULTIDISCIPLINARY SCIENCES Q2

Experimental work (%)	Supervision (%)	Manuscript (%)	Research direction (%)
70	100	90	100

3. HALAMKOVA, J **(corresponding author)**, T KAZDA, L PEHALOVA, R GONEC, S KOZAKOVA, L BOHOVICOVA, O SLABY, R DEMLOVA, M SVOBODA a I KISS. The Impact of Diabetes Mellitus on the Second Primary Malignancies in Colorectal Cancer Patients. *FRONTIERS IN ONCOLOGY* [online]. 2021, **10**. ISSN 2234-943X. Dostupné z: doi:[10.3389/fonc.2020.573394](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.573394)

Document Type: Article; IF = 5,738; Quartile by IF: ONCOLOGY Q2; Quartile by AIS: ONCOLOGY Q2

Experimental work (%)	Supervision (%)	Manuscript (%)	Research direction (%)
70	100	90	100

4. **HALAMKOVA, J**, L BOHOVICOVA, L PEHALOVA, R GONEC, T STANEK, T KAZDA, L MOUKOVA, DA KRAKOROVA, S KOZAKOVA, M SVOBODA, R DEMLOVA a I KISS. Use of Hypolipidemic Drugs and the Risk of Second Primary Malignancy in Colorectal Cancer Patients. *CANCERS* [online]. 2022, **14**(7). ISSN 2072-6694. Dostupné z: doi:[10.3390/cancers14071699](https://doi.org/10.3390/cancers14071699)

Document Type: Article; IF = 6,575; Quartile by IF: ONCOLOGY Q1; Quartile by AIS: ONCOLOGY Q2 (data from 2021)

Experimental work (%)	Supervision (%)	Manuscript (%)	Research direction (%)
70	100	80	100

5. PEHALOVA, L, D KREJCI, **J HALAMKOVA**, L SMARDOVA, L SNAJDROVA a L DUSEK. Significant current epidemiological trend: Haematological malignancies as subsequent primary tumours in cancer patients. *CANCER EPIDEMIOLOGY* [online]. 2021, **72**. ISSN 1877-7821. Dostupné z: doi:[10.1016/j.canep.2021.101929](https://doi.org/10.1016/j.canep.2021.101929)

Document Type: Article; IF = 2,89; Quartile by IF: ONCOLOGY Q4; Quartile by AIS: ONCOLOGY Q3

Experimental work (%)	Supervision (%)	Manuscript (%)	Research direction (%)
-	-	20	20

6. **HALÁMKOVÁ, J. *(corresponding author)*** a M. PENKA. Current recommendations for the prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Klinická Onkologie* [online]. 2017, **30**(2), 100–105. Dostupné z: doi:[10.14735/amko2017100](https://doi.org/10.14735/amko2017100)

Document Type: Review; Category: ONCOLOGY; SJR Q4

Experimental work (%)	Supervision (%)	Manuscript (%)	Research direction (%)

-	80	90	80
---	----	----	----

7. **HALÁMKOVÁ, J. *(corresponding author)**, D. ADÁMKOVÁ KRÁKOROVÁ a R. DEMLOVÁ. Anisocoria as a side effect of paclitaxel treatment. *Klinicka Onkologie* [online]. 2021, **34**(4), 306–308. Dostupné z: doi:[10.48095/ccko2021306](https://doi.org/10.48095/ccko2021306)

Document Type: Article; Category: ONCOLOGY; SJR Q4

Experimental work (%)	Supervision (%)	Manuscript (%)	Research direction (%)
-	100	80	100

8. **HALAMKOVA, J *(corresponding author)***, T KAZDA, D ADAMKOVA-KRAKOROVA, S RYBNICKOVA, I KISS a R DEMLOVA. Everolimus-related unilateral abdominal lymphedema in a renal cancer patient A case report. *MEDICINE* [online]. 2020, **99**(42). ISSN 0025-7974. Dostupné z: doi:[10.1097/MD.0000000000022634](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000022634)

Document Type: Article; IF = 1,889; Quartile by IF: MEDICINE, GENERAL & INTERNAL Q3; Quartile by AIS: MEDICINE, GENERAL & INTERNAL Q3

Experimental work (%)	Supervision (%)	Manuscript (%)	Research direction (%)
-	100	90	100

9. **HALÁMKOVÁ, J. *(corresponding author)***, O. SLÁMA, D.A. KRÁKOROVÁ, R. DEMLOVÁ a J. KUŘE. Communication with cancer patient. *Vnitřní Lekarství*. 2019, **65**(5), 359–362.

Document Type: Article; Category: CARDIOLOGY + INTERNAL MEDICINE; SJR Q4

Experimental work (%)	Supervision (%)	Manuscript (%)	Research direction (%)
-	90	90	-

10. WIND, A, ED HARTMAN, RRJP VAN EEKEREN, RPWF WIJN, J HALAMKOVA, J MATTSON, S SIESLING a WH VAN HARTEN. Validating a generic cancer consumer quality index in eight European countries, patient reported experiences and the influence of cultural differences. *BMC CANCER* [online]. 2021, **21**(1). ISSN 1471-2407. Dostupné z: doi:[10.1186/s12885-021-07943-0](https://doi.org/10.1186/s12885-021-07943-0)

Document Type: Article; IF = 4,638; Quartile by IF: ONCOLOGY Q1; Quartile by AIS: ONCOLOGY Q2

Experimental work (%)	Supervision (%)	Manuscript (%)	Research direction (%)
20	-	20	10

11. HALAMKOVA, J **(corresponding author)**, I KISS, Z PAVLOVSKY, J JARKOVSKY, J TOMASEK, S TUCEK, L HANAKOVA, M MOULIS, Z CECH, J ZAVRELOVA a M PENKA. Clinical Relevance of uPA, uPAR, PAI 1 and PAI 2 Tissue Expression and Plasma PAI 1 Level in Colorectal Carcinoma Patients. *HEPATO-GASTROENTEROLOGY* [online]. 2011, **58**(112), 1918–1925. ISSN 0172-6390. Dostupné z: doi:[10.5754/hge10232](https://doi.org/10.5754/hge10232)

Document Type: Article; IF = 0,658; Quartile by IF: GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY Q4; Quartile by AIS: GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY 0

Experimental work (%)	Supervision (%)	Manuscript (%)	Research direction (%)
70	100	90	100

12. KRAKOROVA, DA, J HALAMKOVA **(corresponding author)**, S TUCEK, O BILEK, J KRISTEK, T KAZDA, IS ZAMBO, R DEMLOVA a I KISS. Penis as a primary site of an extraskeletal Ewing sarcoma A case report. *MEDICINE* [online]. 2021, **100**(11). ISSN 0025-7974. Dostupné z: doi:[10.1097/MD.00000000000025074](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025074)

Document Type: Article; IF = 1,817; Quartile by IF: MEDICINE, GENERAL & INTERNAL Q3; Quartile by AIS: MEDICINE, GENERAL & INTERNAL Q3

Experimental work (%)	Supervision (%)	Manuscript (%)	Research direction (%)
-	80	50	-

Obsah

1.	Úvod	12
1.1.	Epidemiologie zhoubných nádorových onemocnění	12
1.2.	Typy prevence	15
1.3.	Strategie prevence	16
1.4.	Princip individualizace onkologické prevence	16
1.5.	Důvody selhání personalizace v onkologické prevenci.....	17
2.	Prevence primární	18
2.1.	Kouření.....	19
2.1.1.	Pomoc s ukončením užívání tabákových výrobků	20
2.2.	Pohybová aktivita.....	21
2.3.	Dietní opatření, obezita	26
2.4.	Potravinové doplňky v primární prevenci.....	28
2.5.	Alkohol	30
2.6.	Expozice infekčním faktorům.....	31
2.7.	Expozice slunečnímu záření	33
2.8.	Environmentální a pracovní expozice	35
2.8.1.	Vybrané látky běžné spotřeby a jejich vztah ke kancerogenezi	36
3.	Prevence sekundární	43
3.1.	Screeningové programy	43
3.1.1.	Screening karcinomu tlustého střeva a konečníku	43
3.1.2.	Screening karcinomu prsu.....	44
3.1.3.	Screening karcinomu děložního hrdla	45
3.1.4.	Screening zhoubných nádorů plic	46
3.1.5.	Screening endometriálního karcinomu.....	47
3.1.6.	Screening zhoubných nádorů jater	47
3.1.7.	Screening ovariálního karcinomu.....	47
3.1.8.	Screening karcinomu prostaty	48
3.1.9.	Screening zhoubných nádorů kůže	49
3.1.10.	Screening zhoubných nádorů pankreatu	49
3.2.	Vybrané hereditární nádorové syndromy	50
3.2.1.	Lynchův syndrom	50
3.2.2.	Familiární adenomatózní polypóza	52
3.2.3.	Další adenomatózní polypózní syndromy	53
3.2.4.	Juvenilní polypózní syndrom.....	53

3.2.5. Peutz-Jeghersův syndrom	54
3.2.6. Syndrom pilovité polypózy	54
3.2.7. Dědičný syndrom karcinomu prsu a vaječníků	54
3.2.8. Cowdenové syndrom	56
3.2.9. Li-Fraumeni syndrom	56
3.2.10. Von Hippel-Lindauův syndrom.....	57
3.2.11. Neurofibromatosis von Recklinghausen	58
3.2.12. Tuberózní skleróza	59
3.2.13. Familiární hereditární kožní melanom	59
3.2.14. Hereditární difuzní karcinom žaludku	60
3.3. Preventivní onkologické programy	61
3.4. Další studované metody časně detekce či identifikace rizikové populace.....	62
3.4.1. Testy časně detekce více typů malignit - MCED	62
3.4.2. Polygenní risk skóre	64
4. Prevence terciární/kvarterní	65
4.1. Prevence terciární.....	65
4.2. Prevence kvarterní.....	71
5. Péče o duševní zdraví	75
6. Sociální faktory	77
7. Edukace v onkoprevenci.....	79
8. Umělá inteligence v onkologické prevenci.....	80
9. Ostatní vybrané publikace.....	82
10. Závěr	84
11. Literatura	86
12. Seznam zkratk.....	124
13. Seznam příloh	128
14. Seznam obrázků	131
15. Seznam tabulek	132

1. Úvod

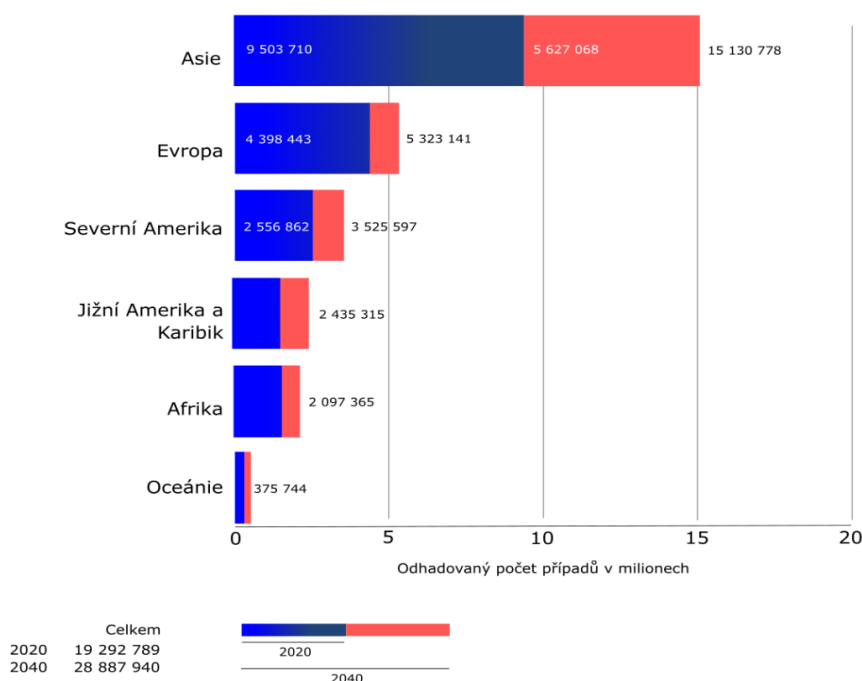
1.1. Epidemiologie zhoubných nádorových onemocnění

Incidence a úmrtí na zhoubná nádorová onemocnění celosvětově narůstají. V roce 2020 bylo diagnostikováno kolem 19 milionů nemocných, v odhadech pro rok 2030 má počet nemocných dosáhnout téměř 24 milionů a v roce 2040 by to mělo být již 28,9 milionů nemocných zhoubnými nádory na celém světě [1,2]. Očekává se, že v následujících 20 letech tak dojde k nárůstu onkologicky nemocných v Evropě o 21%, v Asii však až o 59% (obr. 1). Kolem 45% všech nádorů je diagnostikováno ve stádiu regionálního, případně vzdáleného postižení [3] a s tím je spojena i horší prognóza nemocného, náročnější léčba, jak pro samotného pacienta, tak i pro společnost, v podobě větší finanční zátěže i zatížení zdravotnického a následně sociálního systému.

Každoročně je nádorové onemocnění zjištěno u téměř 90 000 občanů České republiky (ČR) a až 27 000 z nich na něj umírá, ČR je ve výskytu zhoubných nádorů na 22. místě na světě podle věkově standardizované incidence (ASR - age-standardised rate)[4].

Obr. 1. Odhadovaný počet případů všech zhoubných nádorů v období 2020-2040 pro obě pohlaví, věk 0-85+ (podle GLOBOCAN)[2]

Odhadovaný počet nových případů v období 2020-2040, obě pohlaví, věk (0-85+)
Všechny nádory



Pro rostoucí incidenci zhoubných nádorů je zásadní stárnutí populace. Absolutní počet všech osob ve věku 60 let a starších bude v následujících dvaceti letech téměř dvojnásobný ve všech světových regionech. Mezi lety 2015-2050 se očekává nárůst z 12% na 22% [5]. V roce 2050 bude 80% z těchto lidí žít v zemích s nízkými nebo středními příjmy [5]. Do roku 2030 bude až 60% celosvětového celkového počtu nemocných se zhoubnými nádory žít právě v těchto zemích [1]. Stále větší náklady na diagnostiku a následně i léčbu maligních nádorů se zdají být, s ohledem na vzrůstající ceny všech vstupů diagnosticko-terapeutického procesu, neudržitelné. Lze očekávat, že vysoké ceny léčiv budou dalším faktorem, který bude mít zásadní dopad na zdravotní systémy všech zemí, a to významně i těch, s vysokými příjmy. Stále sice přetrvávají lokální rozdíly v incidenci specifických typů nádorových onemocnění, jako je endemický výskyt nasofaryngeálního karcinomu, či výrazně vyšší výskyt zhoubných nádorů jater či žaludku v asijských zemích. Rychle však roste celosvětově i incidence zhoubných nádorů spojených se západním životním stylem, jako je karcinom tlustého střeva a konečníku, plic, prsu, prostaty a ledviny.

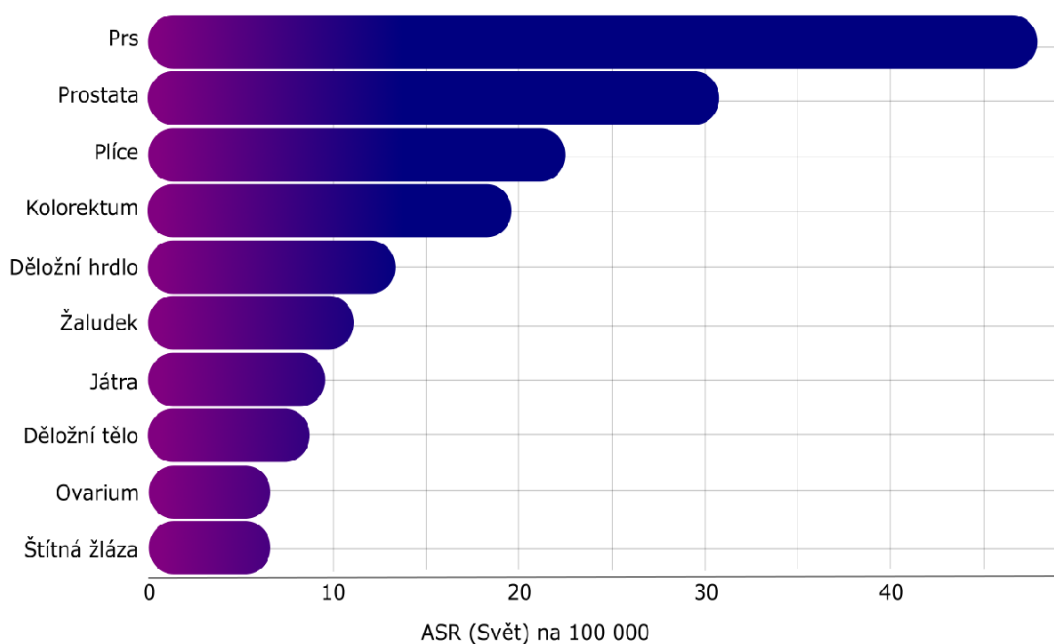
Z mezinárodního hlediska byla věkově standardizovaná incidence kolorektálního karcinomu (ASR) v ČR v roce 2020 výrazně nad celosvětovým průměrem (33,7 v ČR vs. 19,5 celosvětově), což Českou republiku řadí na 14. místo v Evropě a 17. místo celosvětově [4]. Jedná se také o třetí nejčastější malignitu v ČR a o druhou nejčastější u mužů po karcinomu prostaty a u žen po karcinomu prsu.

Zhoubné nádory patří mezi preventabilní onemocnění. Přibližně polovina z nich je způsobena modifikovatelnými rizikovými faktory, nebo může být detekována jako prekurzorová léze ještě před vývojem onemocnění s metastatickým potenciálem.

Mezi pět celosvětově nejčastějších zhoubných nádorů patří čtyři, pro které existuje screening a jeden typ malignity, u kterého lze rizikovou populaci dobře identifikovat a debaty o zavedení screeningu u této diagnózy se stále vedou (Obr. 2, 3). V případě kolorektálního karcinomu (CRC), se v podmínkách ČR, jedná o screening buď testem na okultní krvácení do stolice nebo kolonoskopií.

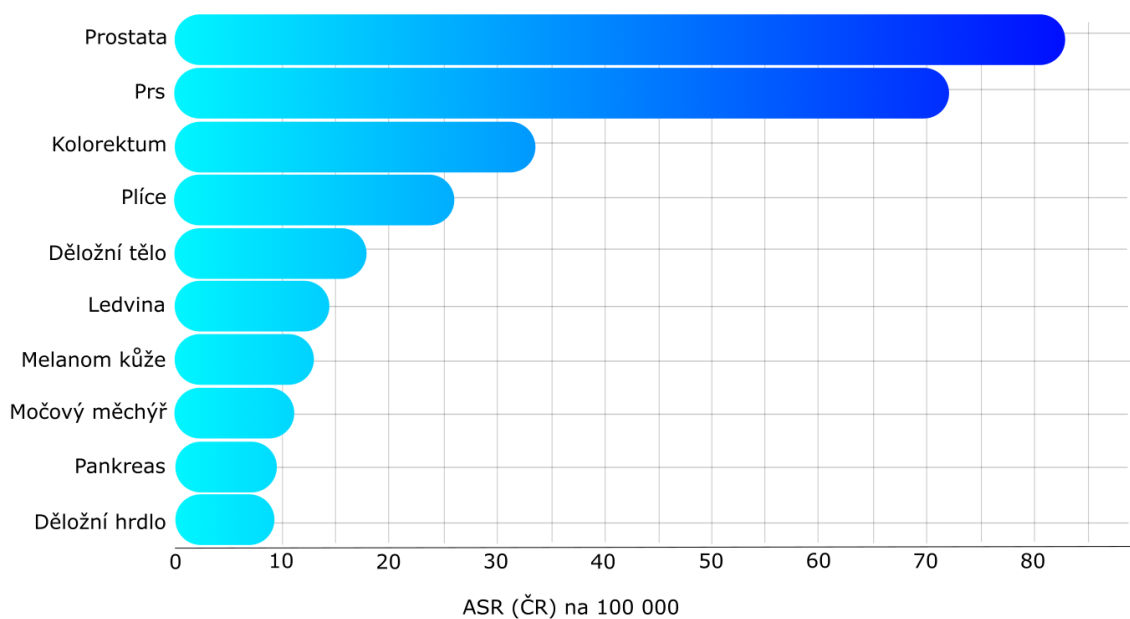
Obr. 2. Odhadovaná věkově standardizovaná incidence (Svět) v roce 2020, obě pohlaví, všechny věkové kategorie (mimo nemelanomové zhoubné nádory kůže)(podle GLOBOCAN) [4]

Odhadovaná věková standardizovaná incidence (Svět) v roce 2020, obě pohlaví, všechny věkové kategorie (mimo nemelanomové zhoubné nádory kůže)



Obr. 3. Odhadovaná věkově standardizovaná incidence (Česká republika) v roce 2020, obě pohlaví, všechny věkové kategorie (mimo nemelanomové zhoubné nádory kůže) (podle GLOBOCAN)[4]

Odhadovaná věková standardizovaná incidence (ČR) v roce 2020, obě pohlaví, všechny věkové kategorie (mimo nemelanomové zhoubné nádory kůže)



1.2. Typy prevence

Zdá se, že jedinou možností, jak snížit incidenci zhoubných nádorových onemocnění a současně, kromě života jednotlivců, významně ovlivnit zdravotní systémy a tím i ekonomiku jednotlivých zemí, je nastavení takových preventivních opatření, která budou dostatečně efektivní ve snížení incidence malignit, v jejich časném záchytu či časném záchytu relapsu nádorových onemocnění.

Prevence je kontinuální proces, a kromě již nemocných či jednotlivců ve zvýšeném riziku, zahrnuje i zdravou populaci. Probíhá na několika různých úrovních, z nichž primární a sekundární prevence se týká všech občanů, terciární/kvartérní prevence je určena pro ty, kteří již zhoubným nádorem onemocněli.

- **prevence primární** - cílem je obecná populace, úkolem je identifikace a odstranění rizikových faktorů, zvyšujících incidenci nádorových onemocnění a podpora faktorů protektivních.
- **prevence sekundární** - cílem je konkrétní identifikovaná populace, úkolem je záchyt zhoubných nádorů v časném, asymptomatickém stádiu.
- **prevence terciární** - cílem je populace onkologicky nemocných, úkolem je snížit závažnost onemocnění i všech souvisejících následků, včasný záchyt návratu nádorového onemocnění po primární léčbě v ještě léčitelné podobě či včasný záchyt sekundární malignity. V širším smyslu pak jde o zlepšení, stabilizaci či odvrácení následků nemoci. V současné době se u přeživších pacientů označuje i termínem „survivorship“ - péče o onkologicky nemocné, kteří přežili zhoubné nádorové onemocnění. Podstatou je systém kontrol onkologického pacienta po ukončení kurativní onkologické léčby a včasný záchyt nejen recidivy malignity, ale i screening nežádoucích účinků léčby. V anglosaské literatuře je součástí terciární prevence i paliativní péče a obsahově se kryje s kvarterní prevencí [6].
- **prevence kvarterní** - tento pojem má v anglosaském písemnictví jiný obsah než v českém. V české literatuře je cílem kvarterní prevence předcházení důsledkům progredujícího a nevléčitelného nádorového onemocnění. V zahraniční literatuře je však kvarterní prevence v tomto smyslu zahrnuta pod prevenci terciární [7–10]. Dle Wonca International Dictionary for General/Family Practice [11] je kvarterní prevencí obecně myšlena prevence nadměrné léčby (overtreatment) či indikace vyšetřovacích metod a medicínských zákroků se zátěží pro pacienta, bez

adekvátního realizačního výstupu pro diagnosticko-terapeutickou strategii nemocného, v rozporu s etickým přístupem [12,13].

1.3. Strategie prevence

Preventivní strategie v onkologii nelze zúžit pouze na screeningové programy. Je nutné je naopak rozšířit o informace o nutnosti sledování genetických nádorových syndromů, vyhledávání rizikových populací mimo geneticky vázaná rizika a individualizaci preventivních přístupů. Individualizace prevence má reflektovat hodnocení individuálních rizik na různých úrovních, jako je např. poradenství zdravého životního stylu včetně výživy, adiktologie, poradenství hygieny práce i duševní hygieny, v závislosti na konkrétních individuálních rizikových faktorech. Má být vyvinuta snaha o narovnání sociálních rozdílů v přístupu k preventivním opatřením, na úrovni celospolečenské či regionální. Edukace má být zaměřena nejen na zdravotnické pracovníky, ať již v primární péči, tak i specialisty, ale i na širokou populaci. Jednou z možností je vytvoření ambulancí onkologické prevence při Komplexních onkologických centrech. Edukace zdravotnických pracovníků by se měla odrazit i v nabídce onkologické prevence v rámci komerčních preventivních prohlídek, ať již státních, či soukromých medicínských pracovišť.

1.4. Princip individualizace onkologické prevence

Je pouze málo zavedených a ověřených biomarkerů, které jsou v rámci onkologické prevence efektivně využívány. Jejich rozpoznání, vývoj, vyhodnocení a implementace mohou trvat mnoho let i desetiletí. K identifikaci a ověření těchto biomarkerů, které umožní lepší rozpoznání rizikových jedinců a následné sledování účinnosti intervencí v rámci klinických studií je třeba multidisciplinární spolupráce.

Snaha o změnu očekávaného trendu zvyšování incidence zhoubných nádorových onemocnění je však možná pouze aktivizací preventivních opatření, která budou schopna zasáhnout většinou část populace, optimálně populaci celou. Zásadní je však identifikace jedinců, kteří budou mít z konkrétních preventivních intervencí prospěch, a těch, u kterých existuje riziko výskytu nežádoucích dopadů. Důležitou součástí by mělo být vytvoření individuálního plánu preventivní péče pro konkrétního jedince, s ohledem na všechny faktory, které mohou hrát v onkologické prevenci zásadní roli, i jeho preference a soustavná aktualizace tohoto plánu v čase. I pro preventivní působení však platí adekvátní poměr rizika a benefitu ve prospěch jednotlivce.

1.5. Důvody selhání personalizace v onkologické prevenci

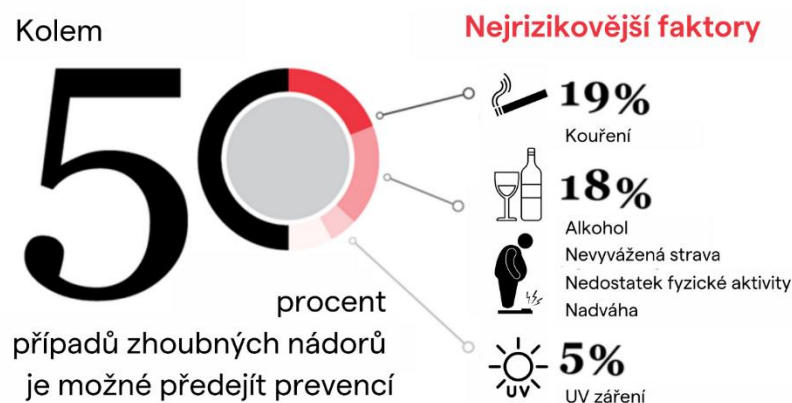
Není jednoduché účinné strategie preventivní medicíny vyvinout a nastavit, a i když některé již existují, jejich plná implementace do medicínské praxe i běžného života obyvatel je obtížná. Důvodů selhání personalizovaných opatření v preventivní onkologické péči může být celá řada:

- nedostatek informací lékařů první linie či ostatních specializací mimo onkologii o možnostech onkologické prevence na různých úrovních
- nízká motivace obecné populace informace o preventivních postupech získat a následně je přijmout a implementovat do každodenního života
- nízká míra informovanosti pacientů o svém riziku, což vede k podcenění role prevence případně nadhodnocení potenciálních škod, které mohou preventivní přístupy provázet [14,15]
- nedostatek finančních prostředků na edukaci obecné populace, zvláště na podporu dlouhodobých edukačních akcí
- neatraktivita preventivních opatření pro farmaceutický průmysl a z toho vyplývající malá podpora preventivních opatření prostřednictvím soukromého financování
- malý zájem neziskových organizací o onkologickou prevenci
- ne vždy efektivní podpora plátců péče v implementaci preventivních postupů do běžného života klientů pojišťoven
- příliš obecná doporučení bez adekvátní individualizace pro konkrétního jednotlivce
- malé množství biomarkerů prevence, které lze využít v klinické praxi pro individualizaci preventivní péče
- nejasnosti v organizaci onkologické preventivní péče

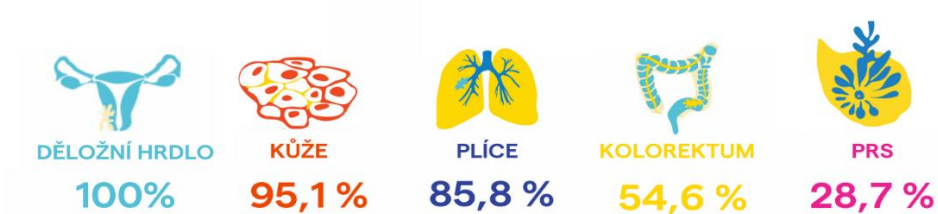
2. Prevence primární

Kolem 50% všech zhoubných nádorů vzniká na vrub modifikovatelných preventabilních rizik (obr. 4)[16]. Primární prevence má za úkol předejít vlastní příčině onemocnění tak, aby k vývoji nemoci vůbec nedošlo. Užívání tabáku (kouření, bezdýmý tabák), patří mezi nejvýznamnější zevní faktory zvyšující incidenci zhoubných nádorových onemocnění. Tabák je zodpovědný za zhruba 19% všech malignit. Nízká pohybová aktivita, obezita, nezdravá výživa a užívání alkoholu jsou faktory zodpovědné za 18% všech zhoubných nádorů. Ultrafialové záření je dalším rizikovým faktorem, jehož eliminací by se snížilo množství kožních malignit až o 95% [16]. Z dalších faktorů primární prevence jsou to sexuální aktivita, eliminace expozice infekčním agens (vakcinace proti hepatitidám a papilomavirům, eradikace *Helicobacter pylori*), pracovní expozice, a to jak expozice toxickým látkám, tak dopad pracovní zátěže na duševní zdraví. V širším kontextu pak analýzy průmyslově vyráběných produktů a životního prostředí z hlediska možné kontaminace kancerogenními látkami. Eliminací všech preventabilních rizik by bylo možno snížit riziko vzniku karcinomu kolorekta o 54,6%, cervixu o 100%, zhoubných nádorů kůže o 95,1%, plic o 85,8% a prsu 28,7% (obr.4)[16].

Obr. 4. Kolem 50% procent všech nádorů by nevzniklo, při eliminaci všech preventabilních rizik (Podle Islami et al., 2018)[16].



Obr. 5. Procento nejčastějších typů zhoubných nádorů, kterým by se dalo zabránit eliminací preventabilních rizik (Podle Islami et al., 2018)[16].



CA: A Cancer Journal for Clinicians 21 NOV 2017 DOI: 10.3322/caac.21440

2.1. Kouření

V současnosti je identifikováno již mnoho typů zhoubných nádorů, jejichž incidence má přímý vztah ke kouření. Jedná se kromě zhoubných nádorů kolorekta o malignity plic, hlavy a krku (farynx, dutina ústní, nosní a paranasální dutiny, nasofarynx), jícnu, močového měchýře, ledviny, ureteru, jater, žaludku, pankreatu, čípku dělohy, vaječníků a akutní myeloidní leukémii [17]. Relativní rizika vzniku těchto jednotlivých malignit jsou následující: kolorektum 1,5, plíce 23,9, larynx 17,4, dutina ústní a farynx 5,7, jícen 4,3, močový měchýř 3,9, játra 2,1, cervix 1,9, žaludek 1,8, pankreas 1,7, ledviny a ureter 1,6, a myeloidní leukemie 1,6 [18].

Tabákový kouř obsahuje kolem 7000 toxických látek a z nich je nejméně 69 známých karcinogenů [17,19]. Ani bezdýmý tabák není bez zvýšeného rizika zhoubných nádorů. Jako bezdýmý tabák označujeme takový, který se při užívání nespaluje. Zahrnuje žvýkací tabák, plivaný tabák, orální tabák, rozpustný tabák a šňupací tabák [20]. Tabák žvýkací a šňupací obsahuje nejméně 28 známých karcinogenů [21] a zdá se, že bezdýmý tabák se podílí na zvýšením riziku zhoubných nádorů plic, laryngu, pankreatu, jícnu a dutiny ústní [21].

Doutníkový kouř obsahuje vyšší hladiny toxických chemikálií než cigaretový kouř, ačkoli na rozdíl od cigaretového kouře není vdechován [20]. Kouření doutníků zvyšuje riziko malignit ústní dutiny, hrtanu, jícnu, slinivky břišní a plic [22]. Při kouření dýmky se kouř sice obvykle nevdechuje, ale i přes to kouření dýmek způsobuje zhoubné nádory plic a zvyšuje riziko malignit úst, hrdla, hrtanu a jícnu [23]. Ani kouření vodní dýmky není bezpečnější alternativou užívání tabákových výrobků, kouř z vodní dýmky je přinejmenším stejně toxický jako kouř z cigaret [24]. Specifickým typem tabákového výrobku jsou cigarety Bidi, vyráběné balením tabáku do sušeného listu ze stromu Tendu, který pochází z Indie. Jejich užívání zvyšuje riziko vzniku karcinomu dutiny ústní, hrdla, hrtanu, jícnu a plic [25].

Vzhledem ke známému riziku, kterým expozice tabákovému kouři je, se řada výrobců snaží snížit tuto expozici využitím nových metod, jako je zahřívání tabáku v podobě např. IQOS, GLO, PULZE. Výrobci uvádí, že snižují expozici toxických látek vycházejících z tabákového kouře. Je pravdou, že řada toxických látek je zde, v porovnání s kouřením klasických cigaret, ve sníženém množství. U IQOS však mělo 56 dalších složek tabáku vyšší obsah ve vdechované substanci, a to 22 z nich až o více než 200% a sedm z nich mělo o více než 1000% vyšší obsah než u referenčního cigaretového kouře [26]. Dopad těchto látek na celkovou toxicitu nebo poškození lidského organismu však není znám [26]. I přes to obliba elektronických cigaret roste. Obecná populace se domnívá, že se jedná o bezpečnější alternativu klasických hořlavých cigaret. Kromě zvýšení hladiny některých toxických látek však dochází i k aktivaci sympatického nervového systému vyvolané inhalací nikotinu, což může stimulovat vývoj a růst maligních nádorů. Nikotinové receptory jsou totiž exprimovány na povrchu nádorových i imunitních buněk [27], umožňující nikotinu přímo ovlivňovat mikroprostředí nádoru. Výsledkem je výrazný aktivační nádorový efekt [28]. Vzhledem k vazbě na nikotinové receptory, tak může nikotin potencovat přežití, proliferaci, metastazování, angiogenezi a

invazi nádorových buněk [29]. Má vliv také na jejich chemoterapií, radioterapií či tyrozinkinázovými inhibitory indukovanou apoptózu [29]. Dokonce se zdá, že některé typy nádorů mohou být na stimulační účinek sympatoadrenálního systému citlivější (např. karcinom prostaty)[30]. Pak není překvapující, že např. beta blokátory mohou vliv adrenalinu a norepinefrinu, uvolňovaných sympatoadrenálním systémem, na iniciaci a progresi malignity, snižovat [31]. Zásadní úlohu může hrát i typologie jedince, jeho věk a rozsah sociálních interakcí, protože i tyto faktory ovlivňují aktivitu sympatoadrenálního systému [32]. Stále chybí klinické studie zkoumající dlouhodobé účinky e-cigaret na incidenci zhoubných nádorů [29]. Kromě toho zatím není schválena farmakoterapie, která by mohla pomoci v odvykání od užívání e-cigaret. Z řady důvodů tedy nejsou e-cigarety jako náhrada, případně pomoc při odvykání kouření, doporučeny [33].

2.1.1. Pomoc s ukončením užívání tabákových výrobků

Primární by tedy měla být snaha o ukončení užívání tabáku v jakékoliv formě. Riziko zhoubných nádorů plic se po ukončení kouření cigaret po 10 letech snižuje o polovinu [34]. Riziko vzniku malignit hlavy, krku a jícnu se snižuje už po 5ti letech [34]. Kromě dopadů kouření na riziko onkologických nemocí jsou tu i další rizika např. kardiovaskulární. Pro odvykání kouření je zásadní dostatečná motivace jednotlivce, pro kterou je důležitá podpora rodiny, přátel i v zaměstnání. Možností, jak zanechat kouření je celá řada. Ať již nefarmakologických, v podobě psychologického poradenství a behaviorální terapie v individuálních či skupinových sezeních, či prostřednictvím telemedicíny (online konzultace, telefonicky, pomocí textových zpráv či webových aplikací), tak i s využitím náhrad kouření, jako jsou nikotinové náplasti, žvýkačky či pastilky. Nikotinové náplasti lze aplikovat samostatně nebo v kombinaci s farmakoterapií. Jednou z možností je antidepresivum bupropion (např. Bupropion, Elontril, Welard)[35-37]. Bupropion je antidepresivum inhibující reuptake noradrenalinu a dopaminu a současně parciální agonista alfa7 acetylcholin-nikotinových receptorů. Dalším možným preparátem je vareniklin (Champix), i když výsledky studií jeho efektivity nejsou jednoznačné [38,39]. U vysoce závislých kuřáků vykazuje kombinační terapie vareniklin/bupropion lepší výsledky než monoterapie samotná. U kuřáků s vysokou mírou závislosti, posuzováno podle výchozího skóre Fagerströмова testu závislosti na nikotinu (FTND) ≥ 6 a spotřeby cigaret ≥ 20 /den, zvýšila kombinace léčby vareniklin/bupropion míru abstinence ve srovnání se samotným vareniklinem (míra abstinence 71,0% oproti 43,8% $p=0,016$)[40]. Naopak u méně závislých kuřáků nebyl přínos kombinované léčby ve srovnání s vareniklinem prokázán (míra abstinence 32,1% vs. 45,6%)[40]. Pacienti, kteří nereagovali na náplasti, měli největší prospěch z kombinované léčby, která byla celkově dobře tolerována. Kombinovaná léčba vareniklin/bupropion se u vysoce závislých mužských kuřáků ukázala jako významně účinnější než samotný vareniklin. Dalším preparátem, který lze v odvykání kouření užít je cytisin (Defumoxan)[41]. Oba preparáty jsou parciálními agonisty alfa4beta2 acetylcholin-

nikotinových receptorů. Tyto výsledky, spolu s předchozími studii podporují teorii, že léčbu odvykání kouření je nutné individualizovat dle výchozích charakteristik kuřáka a počáteční odpovědi na léčbu nikotinovou náplastí [40]. Kromě farmakoterapie lze v boji proti kouření využít i nových technologií a aplikací v mobilních telefonech [42], které by po ověření jejich efektu mohly být levné a dostupné širší veřejnosti. V České republice jsou k dispozici Centra pro léčbu závislosti na tabáku.

Podpora odvykání kouření by neměla být směřována pouze na neonkologickou populaci, ale i na již onkologicky nemocné, v případě personalizace preventivní péče pak tedy i na pacienty s kolorektálním karcinomem. Ukončení kouření vede u onkologicky nemocných ke zlepšení efektu některých typů protinádorové léčby, snížení jejích komplikací, snížení rizika úmrtí, současně zvyšuje kvalitu života a umožní onkologickým pacientům cítit se lépe a žít déle [43,44].

2.2. Pohybová aktivita

Nadváha a sedavý způsob zaměstnání jednoznačně přispívají k zvýšení rizika vzniku malignit [45]. I když se tyto faktory zdají být odděleny, oba jsou součástí jednoho celku a tím je energetická nerovnováha [46]. Dysbalance energetického příjmu a výdeje je zvýšeným rizikem nejen pro vznik samotné malignity a tím hraje roli v primární prevenci, ale pro riziko recidivy a progresu nádorového onemocnění [47,48].

Pohybová aktivita má význam na všech úrovních onkologické prevence a je zásadní preventivní strategií s pozitivním dopadem na většinu zhoubných nádorových onemocnění. Sedavý způsob života je zodpovědný za přibližně 5% úmrtí na zhoubné nádory [49]. Adekvátními opatřeními, s dostatečnou motivací jedinců k pohybové aktivitě, by bylo možno každý rok zabránit přibližně 135 000 úmrtím na zhoubný nádor na celém světě [50].

Vyšší úroveň fyzické aktivity je spojena se snížením rizika vzniku zhoubných nádorů jak tlustého střeva, tak i prsu, endometria, jater, pankreatu, žaludku, prostaty, plic [51], močového měchýře, adenokarcinomu jícnu a ledvin [48]. Toto snížení rizika je uváděno v rozmezí mezi 10-20% [48]. U zhoubného nádoru prsu je tato redukce dokonce odlišná u různých podskupin pacientek, například u premenopauzálních žen dosahuje redukce rizika 27% na rozdíl od postmenopauzálních, kde je riziko redukováno o 31% [52]. U Asiatek a černošských žen je to 41%, u indiánských žen 38% a u hispánek 28%, u žen kavkazské rasy pak 20% [52]. U karcinomu kolon je fyzická aktivita spojena s významným snížením rizika vzniku o 24%, s rozdílem o 17-31% mezi vysokou a nízkou hladinou fyzické aktivity [53]. U karcinomu pankreatu redukuje fyzická aktivita riziko o 28% [54], u karcinomu prostaty o 19% [55], karcinomu jícnu o 21% [56], karcinomu ledviny o 23% a o 13% u karcinomu močového měchýře (tab. 1)[57]. Hladina procentuálního snížení se však může v závislosti na typu analýzy lišit.

Tab. 1. Redukce rizika vzniku zhoubných nádorů v závislosti na fyzické aktivitě (Podle Physical Activity Guidelines Advisory Committee Evidence on Relationship between Physical Activity and Risk of Developing Invasive Cancer 2018)[48]

Typ nádoru	Stupeň evidence	Odhadované % redukce relativního rizika
Močový měchýř	Silný	15%
Prs	Silný	12-21%
Tlusté střevo	Silný	19%
Endometrium	Silný	20%
Jícen (adenokarcinom)	Silný	21%
Žaludek	Silný	19%
Ledvina	Silný	12%
Plíce	Střední	21-25%
Hematologické malignity	Limitovaný	variabilní
Hlava a krk	Limitovaný	variabilní
Ovarium	Limitovaný	8%
Pankreas	Limitovaný	11%
Prostata	Limitovaný	variabilní

U pacientů s karcinomem tlustého střeva, prsu a prostaty vede fyzická aktivita ke snížení relativního rizika úmrtí o 37-48% (tab.2)[48].

Tab. 2. Redukce rizika úmrtí na nádorové onemocnění ve vztahu k fyzické aktivitě (Podle Physical Activity Guidelines Advisory Committee Evidence on Relationship Between Physical Activity and Mortality in Cancer Survivors 2018)[48]

Celková úmrtnost		
Typ nádoru	Stupeň evidence	Odhadované % redukce relativního rizika
Prs	Střední	48%
Kolorektum	Střední	42%
Prostata	Limitovaný	37-49%
Úmrtnost ve vazbě na nádor		
Kolorektum	Střední	38%
Prs	Střední	38%
Prostata	Střední	38%

V terciární prevenci má fyzická aktivita významný dopad na snížení rizika návratu recidivy i sekundárních malignit, případně snížení nežádoucích účinků onkologické léčby [58] a zlepšení kvality života [48,59].

Byla identifikována celá řada cest, kterými se pohybová aktivita podílí na snížení rizika vzniku zhoubných nádorů (tab. 3).

Tab. 3. Biologické markery spojené s prevencí zhoubných nádorů a fyzickou aktivitou (Podle Brown et al., 2012)[60]

Fyziologická cesta	Biologický marker	Riziko nádoru
Sexuální hormony	Estrogen	↑
	Testosteron	↑
	Sex Hormon Binding Globulin	↓
Metabolické hormony	Inzulinová rezistence	↑
	Inzulinová hladina	↑
	Inzulinu podobné růstové faktory I–II	↑
	Protein vážící růstový faktor podobný inzulinu (IGFBP)	↓
Záněť a adiposita	Nadměrná adiposita	↑
	Tumor Nekrosis Faktor-alfa	↑
	Interleukin-6	↑
	C-Reaktivní Protein	↑
Imunitní funkce	Aktivita NK (Natural Killer) buněk	↓
	Produkce lymfocytů	↓

Fyzická aktivita inhibuje proliferaci a indukuje apoptózu, reguluje metabolismus nádorové buňky a ovlivňuje imunitní mikroprostředí nádoru [61]. Jedním z významných homeostatických regulačních systémů těla, který je fyzickou aktivitou ovlivněn je autonomní nervový systém (ANS). ANS umožňuje dobrou adaptaci a koordinaci viscerálních reakcí na změny vnitřních podmínek i na vnější stresory, koordinuje a integruje tyto reakce s endokrinním systémem prostřednictvím osy hypotalamus-hypofýza, usnadňuje vhodnou metabolickou reakci na buněčné úrovni a přispívá k vytváření kognitivních a emočních behaviorálních reakcí prostřednictvím spojení mezi hypotalamem a limbickým systémem [62]. Jeho správná funkce může být ovlivněna malignitou nebo její terapií [62]. Biomarkerem správné funkce ANS je variabilita srdeční frekvence (HRV). V řadě studií na zvířecích modelech bylo prokázáno, že zánětlivé reakce jsou regulovány skrz vagovou aktivitu snížením uvolňování

cytokinů [63]. Variabilita srdeční frekvence je spolehlivým indexem srdeční vagové regulace a měla by být nepřímo úměrná hladinám zánětlivých markerů [63]. Zdá se, že HRV má i prediktivní hodnotu pro přežití u pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním [64], delší přežití bylo zaznamenáno u nemocných s vyšší aktivitou vagového nervu [65].

Stres, stejně jako zvýšená hladina prozánětlivých cytokinů, stimuluje sekreci adrenokortikotropního hormonu (ACTH) z hypofýzy vedoucí k uvolňování kortizolu z nadledvin a aktivují ANS sekreci kortikotropin-releasing hormonu z hypotalamu. Dysfunkce autonomního nervového systému související s chemoterapií může přispívat ke zvýšené kardiovaskulární morbiditě a riziku mortality u přeživších pacientů. Parasympatická dysfunkce související s chemoterapií přispívá k patogenezi únavy a kardiovaskulárních nemocí u nemocných, kteří přežívají zhoubné nádorové onemocnění [66].

Řízená fyzická aktivita (PA) představuje v současnosti vysoce aktuální součást preventivních strategií i podpůrné nefarmakologické péče u onkologických pacientů, a to jak v rámci prevence, tak v průběhu léčby i po jejím ukončení. Zvyšuje odolnost vůči únavě, která je obecným a stresujícím symptomem u pacientů s malignitou podstupujících protinádorovou léčbu [67]. Vhodná pohybová aktivita zvyšuje kardiorespirační výkon a svalovou sílu, podporuje protizánětlivé procesy, vede ke kompenzaci nerovnováhy autonomního nervového systému, zlepšení celkové fyzické pohody, snížení úzkosti a deprese a tím dlouhodobě zlepšuje kvalitu života [68-70]. V současnosti se zdá, že uvedené pozitivní účinky jsou zprostředkovány změnami hladin cirkulujícího estrogenu, inzulínu, IGF-1 a snížením rezistence na inzulín, změnami v sekreci adipokinů a zmírněním chronického zánětu [71-73].

Zatím není jasné, jaká má být přesně intenzita pohybové aktivity potřebná pro dosažení podstatného přínosu. Musí však splňovat základní kritéria:

- překročení spodní hranice intenzity pro biologický efekt pohybové aktivity (alespoň nad hranici 60% maximální tepové rezervy)
- dostatečný objem a frekvence opakování tréninkových jednotek.

Tréninková zátěž by měla být individuálně předepisována pro každého jednotlivce zvláště, v závislosti na schopnosti fyzické zátěže [67] a stanovena přesná individuální preskripce programu fyzické aktivity pro každého, adekvátně klinickému stavu.

Kromě primární prevence má však fyzická aktivita dopad i v prevenci terciární. Po léčbě chemoterapií dochází ke změnám v systémových hladinách celé řady zánětlivých markerů, které jsou spojeny se sníženou neurokognitivní výkonností [74]. Snížení systémových hladin oxidačního stresu prostřednictvím fyzické aktivity může vést k jejímu zlepšení [74]. Pacienti, kteří byli léčeni chemoterapií a zvýšili svoji fyzickou aktivitu, vykazují snížené hladiny zánětlivých biomarkerů a zachovávají si neurokognitivní funkce [74]. Onkologicky nemocní, kteří se účastnili cvičebního programu třikrát týdně, prokázali snížené hladiny 8-OhDG v krvi (8-hydroxy-2'-deoxyguanosin – marker oxidačního stresu), významné (41%) zvýšení systémové antioxidační kapacity a významné (36%) snížení oxidace proteinů; tyto změny

korelovaly se sníženou únavou související s nádorovým onemocněním [74]. Pohybová aktivita se rychle stává důležitou nefarmakologickou a nákladově efektivní terapií, jak pro prevenci, tak i zotavení a rehabilitaci pacientů po onkologické léčbě.

Dopad fyzické aktivity na organismus je komplexní s ovlivněním nejen kardiovaskulárního, muskuloskeletálního a pulmonálního systému, ale i systému endokrinního, metabolického a imunitního [60] se zásadním dopadem nejen v prevenci primární, ale i terciární, kde snižuje kromě rizika recidivy i nežádoucí dopad onkologické léčby v podobě snížení úzkostí, depresí, únavy, zlepšení kostního zdraví či svalové síly [60]. Zlepšuje kognitivní funkce působené estrogenovou deficiencí [75] a má vliv na změny působené androgenní deprivací u mužů léčených pro karcinom prostaty [76]. Pohybová aktivita ovlivňuje únavu působením na oxidační stres a snížení hormonální stimulace, což kromě kognitivní funkce ovlivňuje i svalovou a kostní hmotu a snižuje kardiotoxicitu způsobenou endokrinní terapií karcinomu prostaty a prsu [61]. Fyzická aktivita v délce ≥ 7 hodin/týden, ve srovnání s pacienty bez fyzické aktivity, vedla u pacientů s kolorektálním karcinomem stádia I-III ke snížení rizika úmrtí o 31% [77]. U pacientů s CRC téhož stádia I-III byla vysoká hladina PA (≥ 18 MET-hodin/týden) (MET - metabolický ekvivalent - metabolic equivalent of task) ve srovnání s nízkou hladinou PA (≤ 3 MET-hodin/týden) spojena se zlepšením mortality specifické pro kolorektální karcinom i celkové mortality [78]. Míra 3letého přežití bez známek onemocnění byla u nemocných s CRC stádia III s fyzickou aktivitou více než 18 MET hodin/týden 84,5% proti skupině s méně než 18 MET, kde dosahovala 75% [79].

Zatím nejsou definovány doporučení v podobě frekvence, trvání nebo intenzity fyzické aktivity potřebné k prevenci zhoubných nádorů. American Cancer Society na základě závěrů Physical Activity Guidelines Advisory Committee (PAGAC) doporučuje pro dospělé minimálně 150-300 minut mírné intenzity pohybové aktivity týdně nebo 75-150 minut intenzivního cvičení. Pro děti je doporučeno cvičit alespoň 60 minut denně [51]. Nicméně tzv. „víkendové sportování“ případně jiné vzorce fyzické aktivity ve volném čase, s frekvencí 1-2x týdně, se zdají být dostatečně efektivní pro snížení rizika úmrtí, jak z důvodu malignity tak kardiovaskulárních onemocnění [80]. Efektivní zapojení nových technologií s využitím krátkých datových zpráv pro individualizaci sportovního plánu, motivaci a kontrole jeho dodržení je dalším krokem ve využití pohybové aktivity v onkologické prevenci, a to nejen prevenci kolorektálního karcinomu [81].

Zásadní je stanovení individuální zátěže. Podmínkou správného výběru pohybové aktivity je zdatnost, kterou měříme pomocí spiroergometrie a dalších zátěžových testů. Míra zátěže je pak individualizována na základě naměřených hodnot.

Zůstává otevřenou vědeckou otázkou, které druhy fyzické aktivity jsou nejúčinnější, v jaké frekvenci, jak dlouho, v jaké denní době a u jakých nemocných, jako prostředky pro zlepšení zdraví, a to jak v prevenci primární, tak i u přeživších pacientů. A které z nich by mohly být, při dodržení základních předepsaných parametrů, efektivně provozovány v domácím prostředí v dlouhodobém časovém horizontu.

Vlastní příspěvek k problematice

Vliv řízené pohybové aktivity na dysbalanci autonomního nervového systému, imunitního systému a sníženou zdravotní zdatnost u onkologických pacientů po adjuvantní chemoterapii.

Projekt financovaný AZV: NU21-09-00558

Hlavní řešitel doc. MUDr. Igor Kiss, PhD, spoluřešitel **MUDr. Jana HALÁMKOVÁ, PhD**

Onkologický screening a moderní protinádorová terapie sice vedou k prodloužení přežití pacientů s maligním onemocněním, nicméně onkologická léčba je provázena celou řadou vedlejších nežádoucích účinků. Prevence a management pozdní toxicity chemoterapie hraje klíčovou roli v následné péči o přeživší onkologicky nemocné. Autonomní nervový systém (ANS) je hlavním homeostatickým regulačním systémem a může být ovlivněn protinádorovou léčbou. Chemoterapie má významný vliv na ANS a imunologické parametry a tyto mohou být zlepšeny fyzickou aktivitou. Cílem tohoto projektu je tedy zhodnotit vliv pravidelné optimální fyzické aktivity na zlepšení dysbalance ANS a imunitního systému vyvolané protinádorovou chemoterapií. Tento projekt má přispět k lepší koordinaci následné péče o přeživší onkologické pacienty a k rychlejšímu návratu do pracovního a sociálního života.

HALÁMKOVÁ, Jana. Následky a pozdní komplikace onkologické léčby. In: KAPOUNKOVÁ, Kateřina, Iva HRNČIŘÍKOVÁ, Zora SVOBODOVÁ, Marie CRHOVÁ, Ivan STRUHÁR, Alexandra MALÁ, Martina ŠPERKOVÁ, Jana HALÁMKOVÁ, Iva BUREŠOVÁ, Markéta HADRABOVÁ a Andrea JANÍKOVÁ. *Pohybová aktivita jako účinný prostředek nefarmakologické péče v onkologii*. 1. ed. vyd. Brno: Masarykova univerzita 2021. s. 13-16. ISBN 978-80-210-9787-2

Řízená pohybová aktivita má zásadní význam nejen v prevenci zhoubných nádorových onemocnění, ale i u již onkologicky nemocných. Jak v adjuvantní, tak i v paliativní indikaci prodlužuje přežití, zlepšuje vnímání nežádoucích účinků terapie a tím zvyšuje kvalitu života. Tato kniha je souhrnem možného využití účinné pohybové aktivity jako nefarmakologické péče o onkologicky nemocné.

2.3. Dietní opatření, obezita

Jak již bylo výše zmíněno, energetická nerovnováha je jedním z významných rizikových faktorů vzniku zhoubných nádorů. Nadváha nebo obezita mají za následek 14% úmrtí na zhoubné nádory u mužů a 20% úmrtí u žen [82]. Nadváha je také zodpovědná za 10-40% případů kolorektálního karcinomu, ale i dalších nádorů jako jsou karcinomu endometria, ledvin, jícnu a postmenopauzálního karcinomu prsu (relativní riziko vzniku karcinomu kolorekta je 1,1, adenokarcinomu jícnu a dělohy 1,5, jater, žlučníku a ledviny 1,3, meningeomu a žaludku 1,2, štítnice, prsu, pankreatu, vaječníku a myelomu 1,1)[18]. Obezita také zvyšuje

riziko vzniku zhoubných nádorů tlustého střeva a konečníku, prsu (zvláště u postmenopauzálních žen), ledviny, endometria či adenokarcinomu jícnu. Následně byl tento seznam rozšířen o malignity kardie žaludku, jater, žlučníku, slinivky břišní, vaječníků, štítné žlázy, mnohočetný myelom, meningeom, karcinom prostaty, ústní dutiny, hltanu a hrtanu. Možné souvislosti byly také popsány u některých hematologických malignit a karcinomu děložního čípku [51]. Zákroky, jako je bariatrická chirurgie, mohou snížit riziko úmrtí na maligní nádor až o 60% [83], konkrétně u karcinomu prsu [84]. A to buď přímo či prostřednictvím redukce rizika dalších onemocnění, jako je např. obezita či diabetes mellitus, který je se zvýšeným rizikem zhoubných nádorů také spojován [85,86]. Karcinogenní cesty, zapojené do vývoje nádoru prostřednictvím tukové tkáně, zasahují do aktivace buněčné proliferace a angiogeneze, zánětlivých kaskád, procesu oxidačního stresu, i aktivace apoptózy [87].

Snížení obsahu červeného a průmyslově zpracovaného masa a přidaných cukrů ve stravě snižuje riziko karcinomu tlustého střeva a konečníku [88]. Dostatek rostlinné složky ve stravě, redukce rafinovaných sacharidů a živočišných tuků vede k nižšímu riziku vzniku karcinomu prsu u postmenopauzálních žen [88]. Nadváha je častěji spojena se stravou „západního“ typu, zatím co středomořská strava vede naopak k nižšímu riziku obezity [89].

Pro udržení optimální tělesné hmotnosti jsou doporučovány různé druhy zeleniny všech barev, luštěniny bohaté na vlákninu (např. fazole a hrách) a celozrnné výrobky. Naopak zdravá strava by neměla obsahovat červené a průmyslově zpracované maso, nápoje slazené cukrem, průmyslově zpracované potraviny a rafinované obilné produkty [51].

Co se týká dietních opatření, ukazuje se, že více než konkrétní dietní přístupy jsou důležitější jednotlivé složky stravy. Vysoký obsah zeleniny, vlákniny, ořísků, celozrnných potravin, ovoce, společně s nízkým obsahem červeného masa splňuje např. již zmíněná středomořská dieta [90,91].

Zařazení celozrnných výrobků, ovoce, zeleniny a vlákniny do jídelníčku je spojeno se sníženým rizikem malignity, zdá se, že největší význam má zahájení dietních opatření již v raném věku (ve věku < 8let)[92]. Vysoký obsah cukrů, masa a tuku, společně se systémem rychlého stravování a nápoji s vysokým obsahem cukrů, které jsou součástí západního stylu výživy, vedoucího k obezitě, riziko vzniku malignit zvyšují [89].

Konzumace ovoce a zeleniny má ochranný vliv hlavně na zhoubné nádory aerodigestivního traktu jako jsou právě malignity kolorekta, jícnu, žaludku, dutiny ústní, hltanu, nosohltanu, hrtanu a plic [89]. Zelenina a ovoce bohaté na karotenoidy jsou spojeny i s nižším rizikem agresivnějších nádorů prsu, včetně hormonálně negativního karcinomu prsu [93].

Rostlinná strava je, na rozdíl od živočišné, provázena vyšší koncentrací prospěšné bakteriální mikroflory [94], snižuje inzulínovou rezistenci a vede k menšímu oxidativnímu poškození DNA [95]. Specifická mikroflóra vázaná na rostlinnou stravu má pak dopad na střevní mikrobiom, který hraje důležitou roli v signálních dráhách kancerogeneze související s obezitou [96]. Zdá se, že pozitivní účinky stravy na organismus jsou zprostředkovány, alespoň částečně, podporou eubiotického mikrobiomu. Dietní modulace mikroflóry by tak mohla mít

synergické účinky během léčby zhoubných nádorů, což by mohlo mít dopad do terciární prevence. Strava, která má nízký obsah vlákniny, vysoký obsah cukru a průmyslově zpracovaných potravin, je úzce spojena se ztrátou mikrobiální rozmanitosti, dysbiózou a vysokým rizikem nejen obezity a následně zhoubných nádorů, ale i kardiovaskulárních onemocnění či metabolického syndromu [97].

Co se týká zpracovaného masa, dochází při něm ke konzumaci dusičnanů a dusitanů s následným oxidativním poškozením DNA tvorbou nitrosaminů ve střevech, s tvorbou heterocyklických aromatických aminů a polycyklických aromatických uhlovodíků, které vznikají během tepelné úpravy masa [98]. Obecně jsou potraviny zpracované potravinářským průmyslem ochuzeny o důležité látky, které se významně podílí na obraně proti celé řadě civilizačních onemocnění. Vysoce průmyslově zpracované potraviny mají vyšší obsah tuku, přidaných cukrů, rafinovaných obilovin a/nebo sodíku [99].

V USA je kolem 10,9% případů zhoubných nádorů u žen a 4,8% případů malignit u mužů vázáno právě na nadváhu či obezitu, vyšší procento malignit vzniká už jen v souvislosti s kouřením [15,50].

Není jistě nepodstatné, že stravovací návyky, které snižují riziko vzniku zhoubných nádorů vedou současně i k šetrnějšímu vztahu k přírodnímu prostředí, menší spotřebě energie, půdy a vody a nižší produkci skleníkových plynů. Tímto vedou sekundárně k dalšímu snížení kancerogenní zátěže obyvatelstva [100].

Nebylo prokázáno, že by některá potravina či skupina potravin byla schopna zabránit vzniku zhoubných nádorů. Ale snížit riziko vzniku malignity může pomoci strava založená na rostlinných potravinách, jako je zelenina, celozrnné výrobky, luštěniny a ovoce; vyloučení alkoholu, průmyslově zpracovaných potravin, nápojů slazených cukrem, rafinovaných obilných produktů a červeného masa [51].

2.4. Potravinové doplňky v primární prevenci

Vzhledem k vzrůstající incidenci nádorových onemocnění a se snahou státních institucí, plátců a poskytovatelů zdravotní péče o dostatečnou informovanost na úrovni primární a sekundární prevence, má obecná populace již částečné povědomí o preventivních přístupech v předchorobí. Řada jedinců se tak uchyluje k domnělé farmakoprevenci, v jejíž efektivitě je výrobci potravinových doplňků a vitamínů ještě utvrzují. Podle údajů National Health and Nutrition Examination Survey uvedlo 52% dotázaných dospělých žijících v USA, že v předchozích 30 dnech užívali alespoň jeden doplněk stravy a 31% z nich užívalo multivitamin či minerální doplněk [101]. Nízká motivace k pohybové aktivitě, odvykání kouření, alkoholové abstinenci či sexuální zdrženlivosti, společně s nízkou možností ovlivnit individuální expozici rizikovým faktorům zevního prostředí, vede k užívání nepřeberného množství potravinových doplňků. Velká pozornost je jim věnována nejen na úrovni prevence primární, ale i terciární, ve snaze již onkologicky nemocných snížit riziko návratu či progresu nemoci. Kromě různých

dietních opatření se do popředí dostávají vitamíny, multivitaminové preparáty, kurkumin [102], extrakty ze zeleného čaje [103] a další látky, pro své potenciální protirakovinné účinky. Bohužel zatím žádný z těchto preparátů nepřinesl jednoznačný důkaz o své efektivitě snížení incidence zhoubných nádorových onemocnění. Suplementace vitaminy C [104], B3 a B6, selenem či vápníkem [105] nevedla ke snížení incidence zhoubných nádorů. Podáváním vitamínu D nemělo dopad na snížení incidence zhoubných nádorů ve srovnání s placebem. Ani dvě největší studie suplementace vitamínem D (VITAL, n = 25871 a D-Health, n=21315) tuto situaci moc neosvětlily. Studie VITAL prokázala, že ani suplementace n-3 mastnou kyselinou v dávce 1 g/den ani vitamínem D3 v dávce 2000 IU/den, neměla dopad na incidenci zhoubných nádorů u zdravých jedinců středního věku nad 5 let sledování. Následná metaanalýza však ukázala snížení celkové mortality na jakoukoliv malignitu (HR hazard ratio=0,83 [0,67-1,02]), nikoli však incidenci zhoubných nádorů [106]. Ve studii D-Health byla dokonce úmrtnost na malignitu zvýšená o 15% proti skupině s placebem [107]. I když většina západní populace má nedostatečnou hladinu vitamínu D [108] (mezi osoby s vyšším rizikem nedostatku vitamínu D patří jedinci s tmavou kůží, lidé, kteří pracují v uzavřených prostorech, jsou často doma nebo žijí v severních zeměpisných šířkách), zatím není jisté, zda má jeho suplementace a vyrovnaní hladiny dopad na snížení incidence malignit, proto jej v primární prevenci zhoubných nádorů u nescreenované populace (tedy tam, kde nevíme, zda je či není hladina vitamínu D v normě) nelze doporučit [51,107].

Nadějnou skupinou potravinových doplňků v prevenci onkologických onemocnění se jeví probiotika, která mají za úkol ovlivnit mikrobiom, ten je však citlivý na celou řadu změn zevních faktorů jako nevhodná strava, stres, gastrointestinální onemocnění, obezita nebo užívání léků. Protinádorové působení probiotik je založeno na metabolické aktivitě a vyvážení složení střevní mikrobioty, případně na produkci sloučenin s antikarcinogenní aktivitou, jako jsou mastné kyseliny s krátkým řetězcem a konjugovaná kyselina linolová [109]. Probiotika by měla vést k inhibici buněčné proliferace a indukci apoptózy v rakovinných buňkách, ovlivnění dalších mutagenních a karcinogenních faktorů, vazbě a degradaci karcinogenních sloučenin přítomných ve střevním lumen, imunomodulaci a zlepšení střevní bariéry [109].

I když u mnoha potravinových doplňků nebyly zjištěny žádné důkazy o jejich škodlivosti, přece jen je třeba dát pozor a řídit se výsledky klinických studií.

V roce 1996 byla publikována analýza zabývající se dopadem suplementace betakarotenu a vitamínu A na riziko vzniku karcinomu plic, které bylo zvýšeno při podání beta karotenu v dávce 30mg/d [110], společně s vitamínem A v dávce 25 000 IU/d [110]. Kromě karcinomu plic bylo se zvýšenou hladinou vitamínu A spojeno vyšší riziko i karcinomu prostaty [111]. Bylo také popsáno zvýšené riziko fraktury kyčle u postmenopauzálních žen užívajících vitamín A [112]. To, zda by nemocní karcinomem kolorekta nemohli ze suplementace vitamínem D benefitovat, je aktuálně předmětem řady analýz [113,114].

Podávání vitamínu B6 (v dávce 35 mg/den a vyšší), bylo také provázáno zvýšeným rizikem zlomeniny kyčle ve srovnání s nízkým příjmem [115]. Bylo popsáno i zvýšené riziko hemoragické mozkové příhody spojené se suplementací vitamínu E v dávce 400 IU denně

[116]. A i když u kolorektálního karcinomu strava bohatá na kyselinu listovou snižuje riziko jeho vzniku [117], suplementace kyseliny listové [118] samotné nebo s vitamínem B12 [119] v potravinových doplňcích, byla spojena s vyšším rizikem vzniku zhoubných nádorů obecně ve 2-6 letech sledování [105]. Důkazy o významu suplementace selenem a zinkem na rozvoj kolorektálního karcinomu zatím také nejsou přesvědčivé [117].

USPSTF (United States Preventive Services Task Force) tedy nedoporučuje užívat doplňky stravy a vitamíny, protože v současné době chybí důkazy pro posouzení rovnováhy benefitu a rizik užívání multivitaminových doplňků pro prevenci malignit. Zatím tedy není podpora žádného přípravku, který by jednoznačně prokázal v primární prevenci protinádorovou efektivitu [120]. USPTF v závěru svých doporučení uvádí, že by zdravé osoby měly dostávat dostatečné množství vitamínů a nutrientů primárně v rozmanité stravě než užíváním potravinových doplňků. V potravinách se pravděpodobně vyskytuje mnoho zdraví prospěšných sloučenin, které potencují efekt vitamínů a dosud nebyly identifikovány, izolovaný výtazek obsahuje pouze malý zlomek těchto látek obsažených v celé zelenině či ovoci.

Čerstvé, průmyslově nezpracované potraviny jsou tedy nejlepším zdrojem vitamínů minerálů a dalších bioaktivních látek, jejich komplex pak má jednoznačný protinádorový efekt.

2.5. Alkohol

Konzumace alkoholu je třetím nejvýznamnějším ovlivnitelným rizikovým faktorem vzniku malignity, po užívání tabáku a obezitě [16]. Dlouhodobé užívání alkoholu je celosvětově spojeno s přibližně 4% případů zhoubných nádorů [121]. Konzumace alkoholických nápojů byla v roce 2014 ve Spojených státech příčinou 5,6% všech případů zhoubných nádorů a 4% všech úmrtí na malignity [16].

V určité fázi svého života trpělo abusem alkoholu 29% a přibližně u 12-14% dospělých je považováno užívání alkoholu za problematické [122]. Zvýšená konzumace alkoholu je spojena se zvýšeným rizikem vzniku nejen kolorektálního karcinomu, ale i dalších zhoubných nádorů aerodigestivního traktu: dutiny ústní, hltanu, hrtanu, spinocelulárního karcinomu jícnu, žaludku, jater a karcinomu prsu u žen [51]. Odhaduje se, že 12,8% karcinomů tlustého střeva a konečníku, stejně jako 40,9% případů karcinomu ústní dutiny/hltanu, 23,2% karcinomy hrtanu, 21% karcinomů jícnu, 21,6% zhoubných nádorů jater a 16,4% karcinomu prsu u žen je připsáno konzumaci alkoholu [16].

Alkohol je významným dietárním rizikovým faktorem invazivního karcinomu prsu, ať už je konzumován v rané nebo pozdní dospělosti, a to i v nízkých hladinách [92].

Je jistě zajímavostí, že publikované metaanalýzy nezjistily zvýšené riziko vzniku karcinomu pankreatu u osob užívajících maximálně 10 g alkoholu denně, zde se riziko zvyšuje až při užívání 60 a více g alkoholu za den [89,123], jedná se tedy o těžké pijáky alkoholu, u kterých bylo zjištěno zvýšené riziko i karcinomu žlučníku (RR relativní riziko 2,64 (95% CI

interval spolehlivosti 1,62–4,30)). Užívání alkoholu však nemělo žádný dopad na riziko vzniku bazaliomu (RR 1,04 (95% CI 0,99–1,10)) nebo spinocelulárního karcinomu kůže (RR 1,03 (95% CI 0,97–1,09))[89]. U karcinomu prostaty bylo pozorováno zvýšené riziko u lehkého a umírněného pití [123].

Naopak byla zjištěna inverzní souvislost mezi konzumací alkoholu a rizikem vzniku karcinomu ledvin (RR 0,92 (95% CI 0,86–0,97) na 10g alkoholu denně). Tato asociace však byla omezena na lehké a umírněné pití (RR 0,92 (95% CI 0,86–0,99) a 0,79 (95% CI 0,72–0,86))[123], stejně jako inverzní vztah pro karcinom štítné žlázy, Hodgkinův lymfom a non-Hodgkinův lymfom [123].

Alkohol má synergický efekt s užíváním tabáku a zvyšuje riziko malignit aerodigestivního traktu podstatně více, než je riziko spojené buď se samotným pitím alkoholu nebo samotným užíváním tabáku [124].

Ethanol je z těla eliminován svou oxidací nejprve na acetaldehyd a poté na acetát. Sám o sobě ethanol mutagenní není, ale u acetaldehydu byl prokázán jak jeho karcinogenní, tak mutagenní efekt, kterého dosahuje svojí vazbou na DNA [125]. Tím vede k poškození o poruše opravy DNA. Ethanol i acetaldehyd mohou narušit metylaci DNA, ethanol může také vyvolat zánět a oxidační stres vedoucí k peroxidaci lipidů a dalšímu poškození DNA. Pití alkoholu zabraňuje vstřebání vitamínu C, D, B, A a zvyšuje hladinu estrogenu, což má významný dopad na rozvoj karcinomu prsu [126]. Chronický přísun alkoholu vede k aktivaci některých krevních elementů, jako jsou např. makrofágy či monocyty, to aktivuje produkci celé řady prozánětlivých cytokinů jako jsou tumor nekrosis faktor alfa, interleukiny -1, -6, -8 [127], dochází ke změnám v metabolismus retinoidů, folátů, estrogenní regulaci a mikrobiální dysbioze [120].

American Cancer Society doporučuje omezit konzumaci alkoholu na 2 nápoje denně pro muže a 1 nápoj denně pro ženy (kvůli pomalejšímu metabolismu alkoholu u žen). Standardní nápoj alkoholu je definován jako 360ml (12 uncí) piva, 150ml (5uncí) vína nebo 45ml (1,5unce) 80-proof (40%) destilátu, které obsahují přibližně 14 gramů etanolu [51].

2.6. Expozice infekčním faktorům

Přibližně 13% všech nádorů, které se vykytují ve světové populaci, lze přičíst infekční etiologii [128]. Zatím nebylo identifikováno žádné jednoznačné infekční agens, které by mělo vliv na vznik kolorektálního karcinomu (i když debaty o souvislosti s infekcí některými subtypy *Streptococcus bovis*, *Clostridoides difficile* a jiných infekčních agens se stále vedou), pro úplnost je však uvádím.

Mezi primární nádory se známými souvislostmi s infekcemi patří (Tab. 4):

Tab. 4. Infekční agens s maligním potenciálem

Typ zhoubného nádoru	Infekční agens
Karcinom žlučových cest	Opisthorchis viverrini, Clonorchis sinensis
Karcinom močového měchýře	Schistosoma haematobium
Karcinom žaludku	Helicobacter pylori, MALT lymfom
Zhoubné nádory hlavy a krku, karcinom děložního čípku, anogenitální karcinomy	lidský papilomavirus (HPV)
Hepatocelulární karcinom	virus hepatitidy B a C (HBV, HCV)
Nasofaryngeální karcinom, lymfomy	virus Epstein-Barrové (EBV)
Kaposiho sarkom	lidský herpes virus-8 (HHV-8)
Kaposiho sarkom, lymfomy, karcinom cervixu, anu aj.	virus lidského imunodeficitu (HIV)
T-buněčná leukémie dospělých	lidský T lymfotropní virus -1 (HTLV-I)
Karcinom z Merkelových buněk (MCC)	Merkel cell polyomavirus (MCPyV)
Některé typy non-Hodgkinova lymfomu	virus Epstein-Barrové (EBV) a herpes virus-8 (HHV-8)

Základním opatřením primární prevence je očkování proti karcinogenním virům (HPV, hepatitida B), minimalizace kontaktu s rizikovým prostředím infekce, sexuální zdrženlivost, používání sterilních jehel ve zdravotnictví a komunitě (např. tetování a užívání drog) a screening potenciálních dárců krve.

Bakteriální infekce *Helicobacter pylori* je spojena s rizikem vzniku karcinomu žaludku. Zdá se, že eradikace infekce *Helicobacter pylori* může být účinná jako primární prevence karcinomu žaludku [129].

Screening v podobě vyšetření plazmatické EBV DNA ve spojení s endoskopickým vyšetřením a magnetickou rezonancí prokázal v endemických oblastech s vysokým výskytem nasofaryngeálního karcinomu (NPC) senzitivitu a specifitu 97,1% a 98,6% [130]. Pro detekci jednoho případu NPC však bylo třeba vyšetřit 593 jedinců. Z tohoto důvodu je použití screeningu NPC indikováno pouze pro rizikovou populaci (tj. muži ve věku 40-62 let) v endemických oblastech [130].

Vlastní příspěvek k problematice

1. BOSSI, P, AT CHAN, L LICITRA, A TRAMA, E ORLANDI, EP HUI, J HALAMKOVA, S MATTHEIS, B BAUJAT, J HARDILLO, L SMEELE, C VAN HERPEN, A CASTRO, JP MACHIELS, ESMO GUIDELINES COMM, a EURACAN. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *ANNALS OF ONCOLOGY* [online]. 2021, **32**(4), 452–465. ISSN 0923-7534. Dostupné z: doi:[10.1016/j.annonc.2020.12.007](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.12.007)

Document Type: Article; IF = 51,769; Quartile by IF: ONCOLOGY Q1; Quartile by AIS: ONCOLOGY Q1

Experimental work (%)	Supervision (%)	Manuscript (%)	Research direction (%)
-	-	15	-

Nasofaryngeální karcinom patří k vzácným nádorům s endemickým typem výskytu, jeho incidence je dávana do souvislosti s výskytem EB viru. V této práci jsme společně se zahraničními spoluautory vytvořili doporučení managementu tohoto typu malignity včetně screeningu, které bylo publikováno v rámci doporučení Evropské onkologické společnosti (ESMO).

2.7. Expozice slunečnímu záření

Ultrafialové záření je známým kancerogenním faktorem, a i když nemá přímý vliv na vznik kolorektálního karcinomu, ochrana před ním do komplexních preventivních opatření jistě patří. Zvláště v rámci terciární prevence vzniku sekundárních malignit. Kancerogenní potenciál slunečního záření byl prokázán pro všechny zhoubné nádory kůže, jak melanomové, tak nemelanomové leze. Skládá se ze složky UVA s delší vlnovou délkou, prostupující hlubší vrstvy kůže, způsobuje spíše stárnutí pokožky, která prochází sklem i mraky (tvoří 95% slunečního záření). Další složkou je UVB záření, které má kratší vlnovou délku, prostupuje pouze povrchové vrstvy kůže a vede spíše k termickému poškození pokožky (tvoří 5% slunečního záření). Složka UVC je pro kůži škodlivější než UVA a UVB, je však kompletně pohlcována ozónovou vrstvou [131].

Hlavním doporučením prevence zhoubných nádorů kůže je snaha o eliminaci slunečního záření. Vyhýbání se slunci však může vést ke snížení hladiny vitamínu D, který je právě působením slunečního záření v kůži syntetizován. Je tedy doporučeno využít převážně mechanické prostředky ochrany kůže jako je ochranný oděv, ochranu očí slunečními brýlemi s adekvátními filtry a omezit vystavování se slunci během slunečných špiček (mezi 10:00 a 16:00 hodinou). Lze sledovat i UV index, jedná se o měření síly UV paprsků v konkrétním čase a místě, tato informace je k dispozici např. na webových stránkách meteorologických institucí či v médiích. American Cancer Society doporučuje instruovat pacienta, aby změnil svůj stín na slunci. Pokud je jeho stín kratší než jeho skutečná výška, sluneční UV paprsky jsou nejsilnější.

Dalším zevním faktorem, který je jednoznačně spojen se zvýšeným výskytem zhoubných nádorů kůže je používání solárií [132].

Co se týká opalovacích krémů s ochranným slunečním faktorem (SPF – sun protection factor), v současné době jsou doporučovány ochranné krémy s SPF minimálně 15 a více. Jejich užívání je však v poslední době zatíženo celou řadou kontroverzí (ať již na základě nižšího očekávaného efektu ochrany, tak škodlivosti způsobené přídatnými chemickými látkami). Zdá se, že některé chemické složky na ochranu proti slunečnímu záření jsou systémově absorbovány, ale klinický význam toho procesu zatím zůstává nejasný. Jedna ze složek opalovacích krémů, oxybenzon, je po místní aplikaci absorbován systémově. Vylučuje se stolicí i močí [133] a u laboratorních zvířat prokazuje estrogení a antiandrogení aktivitu, při dlouhodobém užívání je tak rizikem vzniku potenciálních endokrinních poruch [132]. Expozice populace je však výrazně nižší, než dávky použité pro tyto výzkumy [133]. Některé složky obsažené v opalovacích krémech jsou spojovány s kontaminací životního prostředí. Kromě zmíněného oxybenzonu se jedná např. o látky oktokrylen či oktinoxat (oktylmethoxycinnamát), které byly identifikovány ve sladké vodě. Např. oxybenzon se podílí na bělení korálových útesů [134]. Anorganické opalovací krémy, mohou obsahovat nanočástice, a tím mohou představovat potenciální zdravotní rizika, nanočástice mohou být totiž absorbovány i systémově [135,136].

A i když jsou ochranné opalovací krémy k prevenci zhoubných nádorů kůže stále doporučovány, začínají se objevovat kontroverze. Jedna z metaanalýz neprokázala očekávaný ochranný přínos opalovacích krémů ve vztahu k riziku vzniku zhoubných nádorů kůže [137]. Do metaanalýzy hodnocení protekce opalovacích krémů bylo zahrnuto 29 studií, celkem 313 717 účastníků. Významná souvislost mezi zhoubnými nádory kůže a používáním opalovacích krémů (poměr pravděpodobnosti (OR)=1,08; 95% CI:0,91-1,28) v této metaanalýze prokázána nebyla. Riziko vzniku melanomu (25 studií; 9 813 případů) ani nemelanomových zhoubných nádorů kůže (pět studií; 857 případů) nebylo spojeno s používáním opalovacího krému (OR (95% CI) 1,10 (0,92-1,33) a 0,99 (0,62-1,57), resp. [137]). A i když studie z 80. let ukázaly relativní silnou souvislost mezi vznikem malignit kůže a užíváním opalovacích krémů, tato síla vztahu se od počátku 80. let neustále snižovala a od počátku 90. let již tato souvislost nebyla statisticky významná. Zdá se, že ochranné účinky protektivních opalovacích krémů nejsou tak významné, jak se předpokládalo [136]. To však neznamená, že zcela selhávají, ale extrapolace faktu, že užitím opalovacích krémů nedojde ke spálení kůže a tím se sníží riziko vzniku malignit kůže však nemusí být zcela správná. US Preventive Task Force stále doporučuje v prevenci zhoubných nádorů kůže užití ochranných opalovacích krémů [138-141].

Dalším preventivním přístupem může být samovyšetření kůže. I když se význam samovyšetřování kůže prokázal v řadě analýz [142] a v našich podmínkách je obecně doporučován, USPTF vydal v roce 2018 doporučení (a ani v novém vydání roce 2023 toto doporučení nezměnil), v němž samovyšetřování jako prevenci zhoubných nádorů kůže pro všeobecnou populaci nedoporučuje, a to z důvodu poškození pacienta nadměrnou diagnostikou [141]. Podle jedné z analýz totiž pozitivní dopad samovyšetřování kůže na úmrtí

v důsledku maligního melanomu nebyl prokázán [143] a to z toho důvodu, že většina podezřelých kožních lézí, odstraněných během screeningu, nemá maligní charakter [141]. Podle studie SCREEN bylo na záchyt jednoho maligního melanomu třeba provést 20 až 55 excizi kožních lézí, v závislosti na věku pacienta [144]. Lze odhadnout, že počet excizi nutných k zabránění jednoho úmrtí na maligní melanom by mohl být i více než 4000. Přesto je kožní vyšetření lékařem doporučováno v případech vysokého rizika [145]. Existuje však tenká hranice mezi lézemi zjištěnými samovyšetřováním a lézemi s minimální symptomatologií. Častou symptomatologií malignit kůže je totiž zpočátku jen kosmetická změna, zaznamenaná pouze při samovyšetření, která není doprovázena žádnými dalšími subjektivními symptomy. Z medicínského pohledu to však již může být jasná známka malignity a toto by nemělo být zaměňováno. Dalším argumentem USPTF proti screeningu jsou i epidemiologická data. Valná většina zhoubných nádorů kůže nevede k úmrtí či vážné morbiditě a maligní melanom tvoří pouze 1% ze všech kožních malignit [146].

Dalším možným preventivním postupem u pacientů se zvýšeným rizikem malignit kůže je chemoprevence. Podle dvojitě zaslepené, randomizované studie fáze III byl prokázán chemopreventivní efekt nikotinamidu (vitamín B3) proti placebo u zhoubných nemelanomových nádorů kůže u vysoce rizikových pacientů, tedy u těch, s již existující anamnézou nemelanomové malignity kůže. U těchto nemocných vedlo užívání nikotinamidu (500mg 2xdenně) ke 30% snížení incidence spinocelulárního karcinomu a 20% snížení výskytu bazaliomu ve srovnání s placebem [147,148]. Podle analýz by vhodnými kandidáty mohli být nejen nemocní s nemelanomovými nádory kůže, ale i pacienti po orgánových transplantacích či nemocní v jiném riziku vzniku kožních malignit.

2.8. Environmentální a pracovní expozice

Jedním z faktorů, který se na incidenci zhoubných nádorů může významně podílet je i přítomnost toxických látek v životním a v pracovním prostředí. Expozice radonu a azbestu je spojována se zhoubnými nádory plic a mezoteliomem, expozice arsenu přináší vyšší riziko nemelanomových zhoubných lézí kůže [149].

Zhoubné nádory plic jsou spojeny s expozicí azbestu, arzeniku, hliníku, chromu, uhelnému prachu, dehtu, niklu, a řadě dalších chemických látek. Polychlorované bifenylly, arsenik, methoxsalen, minerální či břidlicové oleje vedou ke zvýšenému riziku kožních nádorů [149]. Zvýšený výskyt karcinomu močového měchýře byl zaznamenán při zpracování ropy, při výrobě hliníku, benzidinu, při expozici malířským barvám či v gumárenském průmyslu [149]. Zhoubné nádory nosní dutiny a paranasálních dutin jsou spojeny se zvýšeným výskytem dřevěného nebo koženého prachu, formaldehydu, výparů ze svařování, sloučenin arsenu, niklu nebo chrómu [149].

Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (IARC) na svých webových stránkách (<https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc>) uvádí jednotlivé typy

rizikových agens klasifikované do skupin dle významnosti důkazů jejich kancerogenity. V současné době je 122 agens zařazeno do skupiny 1, látky, o kterých je známo, že jsou pro člověka karcinogenní. Dalších 93 agens je klasifikováno jako skupina 2A, pravděpodobné karcinogeny. Jako možné karcinogeny jsou látky ve skupině 2B, je tak označeno 319 agens [149]. V ČR lze např. bezpečnost potravin ověřit na stránkách Ministerstva zemědělství ČR www.bezpecnostpotravin.cz, případně www.viscojis.cz.

2.8.1. Vybrané látky běžné spotřeby a jejich vztah ke kancerogenezi

2.8.1.1. Akrylamid

Akrylamid ($\text{CH}_2=\text{CHCONH}_2$) byl na seznam IARC zařazen v roce 1994 jako pravděpodobně karcinogenní látka skupiny 2A [150]. Používá se v papírenském a celulózovém průmyslu, stavebnictví, slévárenství, textilním průmyslu, kosmetice, plastech i zemědělství. Akrylamid lze nalézt v malých množstvích ve spotřebitelských produktech včetně tmelů, obalů na potraviny a některých lepidel. Je přítomen i v cigaretovém kouři [151]. Akrylamid se může přirozeně tvořit chemickými reakcemi v určitých typech škrobových potravin po vaření či pečení při vysokých teplotách [152,153]. Tvoří se prostřednictvím Maillardovy reakce, reakcí mezi aminokyselinou asparaginem a redukujícími cukry, jako je glukóza [154]. Vyšší obsah akrylamidu mají např. smažené potraviny (bramborové lupínky, hranolky), potraviny vyrobené z obilovin (snídaňové cereálie, sušenky, toasty) či káva. A i když některé studie nenaznačují zvýšené riziko vzniku malignit při expozici akrylamidu [155-157], dle dalších analýz je zvýšený příjem akrylamidu spojen se zvýšeným rizikem *KRAS* mutovaného karcinomu kolorekta [158]. Základním metodologickým problémem při zkoumání dopadu akrylamidu na rozvoj nádoru je kontrola a měření skutečného příjmu, vzhledem k množství potravin a dalších produktů, ve kterých se může nacházet. I přesto byl organizací EFSA (European Food Safety Authority) zařazen na seznam karcinogenních látek [159].

2.8.1.2. Barvy na vlasy

Barvy na vlasy obsahují celou řadu chemických látek, z nichž některé jsou endogenními disruptory. Karcinogenní sloučeniny nalezené v barvách na vlasy a ve vlasových fixátorech mohou zvýšit riziko karcinomu prsu či dělohy, zejména u žen černé rasy [160,161]. Některé studie přináší informace i o vyšším riziku nemelanomových nádorů kůže a hematologických malignit [162], v dalších analýzách však toto riziko prokázáno nebylo, a to ani pro kolorektální karcinom [163]. Je však třeba opatrnosti z důvodu sekundárních malignit u pacientů s kolorektálním karcinomem, a to i vzhledem k riziku vzniku malignit dělohy u pacientů s hereditárními nádorovými syndromy, zvláště nemocných s Lynchovým syndromem.

2.8.1.3. Umělá sladidla

Potravinářský průmysl používá umělá sladidla v širokém spektru potravin a nápojů jako alternativy k přidaným cukrům. Nejčastěji užívané jsou acesulfam-K (Evropské identifikační číslo potravinářské přídatné látky E950), aspartam (E951), sůl aspartamu-acesulfamu (E962), cyklamát (E952), sacharin (E954), sukralóza (E955), neohesperidin dihydrochalkon (E959), thaumatin (E957), steviol-glykosid (E960). O bezpečnosti těchto přídatných látek se již desetiletí diskutuje s protichůdnými zjištěními ohledně jejich role v etiologii různých onemocnění. Jsou publikovány analýzy, kde byl příjem umělých sladidel pozitivně spojen s rizikem vzniku jakékoliv malignity (HR-poměr rizik pro konzumenty versus nekonzumenty=1,13 [95% CI 1,03-1,25], p-trend=0,002), vyšší riziko bylo pozorováno zejména u aspartamu (HR=1,15 [95% CI 1,03-1,28], p=0,002) a acesulfamu-K (HR=1,13 [95% CI 1,01-1,26], p=0,007). Zvýšená incidence karcinomu prsu byla popsána u aspartamu (HR=1,22 [95% CI 1,01-1,48], p=0,036) a malignit související s obezitou a tedy i CRC, jak pro umělá sladidla obecně, tak pro aspartam (HR=1,13 [95% CI 1,00- 1,28], p=0,036 pro celková umělá sladidla a HR=1,15 [95% CI 1,01-1,32], p=0,026 pro aspartam)[164,165]. Výsledky starších výzkumů ukázaly, že nadměrné používání umělých sladidel zvýší relativní riziko karcinomu močového měchýře [166,167]. Data vyplývající z metaanalýz na toto téma jsou však kontroverzní [168] a ani pro kolorektální karcinom nejsou jednoznačná. I přes to EFSA (Evropský úřad pro bezpečnost potravin) zatím svůj postoj k bezpečnosti umělých sladidel nezměnil [169]. Na myších modelech ale bylo zjištěno, že prenatální expozice aspartamu zvyšuje riziko zhoubných nádorů i u potomků [170]. Z toho důvodu je třeba dalších výzkumů, aby se objasnila role umělých sladidel v etiologii nádorových onemocnění. Často jsou užívány ke kontrole váhy a boji s obezitou, tím však mohou mít pozitivní sekundární preventivní dopad na výskyt zhoubných nádorů z důvodu váhové redukce. Je jisté, že je nutností verifikovat benefit a riziko užívání umělých sladidel ve vztahu k zhoubným nádorovým onemocněním.

2.8.1.4. Parabeny

Parabeny jsou skupinou endogenní disruptorů, které se běžně vyskytují v produktech jako jsou například plasty, detergenty, potraviny, hračky, kosmetika nebo léčiva. Parabeny, které působí jako konzervační látky zabraňující růstu mikroorganismů, jsou běžně absorbovány nebo požívány denně v produktech osobní péče, jako jsou pleťové vody, deodoranty, péče o vlasy, přípravky na holení, léčiva, textilie, oblečení a potraviny [171]. Parabeny jsou distribuovány systémově, do těla se dostávají kožní nebo gastrointestinální absorpcí, byly zjištěny v lidských tkáních, krvi, mateřském mléce, placentě a moči [172]. Čtyři nejběžnější parabeny jsou methylparaben, ethylparaben, propylparaben a butylparaben, méně užívanými jsou pak isobutyl, isopropyl a benzyl paraben. Jejich estrogení aktivita je známa již poměrně dlouho [173]. Dokáží však interagovat s jinými signálními drahami, jako je např. signální dráha HER2, které jsou klíčové pro rozvoj karcinomu prsu, a vést k modulaci

klíčových enzymů zapojených do lokálního metabolismu estrogenů [171]. U propylparabenu mohou již nízké dávky ovlivnit produkci spermií u mladých samců krys a jeho využití bylo proto zakázáno. Pro zbývající schválené parabeny by denní příjem neměl přesáhnout 10mg/kg tělesné hmotnosti, jejich použití je tedy povoleno jen v omezeném množství a jen do několika druhů potravin [174]. Methyl-, ethyl- a propylparabeny jsou v Evropské unii povoleny jako potravinářské přídatné látky ve čtyřech kategoriích zpracovaných potravin směrnici 95/2/ES. Jsou povoleny k použití quantum satis (tj. podle správné výrobní praxe založené na dosažení požadovaného technologického účinku) pro povrchovou úpravu sušených masných výrobků, v želé polevách masných výrobků, jako je paštika, v cukrovinkách, s výjimkou čokolády a v tekutých doplňcích stravy [175].

Ačkoli některá zjištění naznačují, že parabeny mohou negativně interferovat s některými endokrinními cíli relevantními pro karcinogenezi prsu, důkazy z *in vivo* a epidemiologických studií spojujících expozici parabenu s karcinomem prsu jsou omezené [162]. Rozsáhlý materiál týkající se bezpečnosti parabenu byl publikován v roce 2011 Scientific Committee on Consumer Safety, která je jedním z orgánů Evropské komise [176].

2.8.1.5. Perfluorooktanová kyselina (PFOA)

Je syntetickou kyselinou a patří mezi per- a polyfluoralkylové látky (PFAS), jedná se o různorodou skupinou syntetických chemikálií, z nichž mnohé přetrvávají v životním prostředí. PFOA je používána hlavně v elektronice a textilním průmyslu. Pro svoji hydrofobii a lipofobii se používá pro výrobu nepřilnavých povrchů jako je teflon či voděodolných textilních materiálů, obalů na potraviny, voskového papíru (např. košíčky na muffiny) či dentálních nití. Nejčastěji se člověk kontaminuje požitím. PFOA je obsažena např. v mase domácích zvířat, která jsou exponována vodě, půdě a krmivům, do nichž se chemikálie dostávají z obalů krmiv. Další možnou cestou jsou rostlinné produkty, do nichž se dostávají prostřednictvím vody, kterou jsou zalévány. Ze zhoubných nádorů jsou nejčastěji v souvislosti s PFOA zmiňovány kromě karcinomu kolorekta i zhoubné nádory štítné žlázy, prostaty, ledvin, jícnu, močového měchýře, varlat a mezoteliom [177,178]. IARC přidala PFOA do skupiny 2B, jako možný kancerogen. Evropský úřad pro bezpečnost potravin (EFSA) stanovuje bezpečnostní limit pro obsah všech čtyř hlavních PFAS, které se hromadí v lidském těle. Akceptovatelný týdenní příjem (TWI) PFAS (PFOA, PFOS-Perfluoroktansulfonan, PFNA-Kyselina perfluorononanová, PFHxS-Kyselina perfluorhexansulfonová) je stanoven na 8ng/kg lidské hmotnosti [179]. I když západní svět v současné době směřuje k zásadnímu omezení těchto látek, přece jen jsou využívány více než 50 let, životní prostředí je tak významně kontaminováno [180]. Evropská unie omezuje použití PFOA a jejích solí prostřednictvím Stockholmské úmluvy o perzistentních organických polutantech (POPs) z roku 2001. Ponechává specifické výjimky pro výrobu farmaceutických produktů, v roce 2023 končí výjimka pro výrobu ochranných pracovních oděvů a v roce 2025 pro zdravotnické přístroje a hasící pěny [181].

2.8.1.6. Ftaláty

Ftaláty jsou chemické přísady používané ke zvýšení trvanlivosti nebo konzistence plastů a široké škály spotřebních výrobků, jedná se o estery kyseliny ftalové (PAE): di-(2-ethylhexyl) ftalát (DEHP), benzylbutyl ftalát (BBP), di-isodecylftalát (DIDP), di-butyl ftalát (DBP), di-isononyl ftalát (DINP), a di(n-oktyl)-ftalát (DNOP). Používají se jako přísady do kosmetiky či v insekticidech. Ve farmaceutickém průmyslu je možno je nalézt jako neaktivní složky některých léků, zejména těch, které vyžadují prodloužené nebo zpožděné uvolňování léku, jako jsou například některé protizánětlivé léky a antibiotika. DEHP se používá jako změkčovadlo v mnoha zdravotnických prostředcích, jako jsou inhalační masky, vaky na enterální výživu, intravenózní vaky, katétrů a infuzní hadičky, nasogastrické sondy a vaky pro peritoneální dialýzu. Dále je lze nalézt ve stavebních materiálech, nábytku, včetně čalounění, matrací, obkladů stěn, podlahových dlaždic, PVC podlah. Ftaláty obsahuje i parfémovaná kosmetika [182]. Vzhledem k jejich častému používání jsou nalézány ve vzduchu, vodě (i podzemní) a půdě [183]. V potravinách byly zjištěny např. v lihovinách či v balených tekutinách. Ftaláty jsou lipofilní látky, mohou se tedy objevit i v potravinách s obsahem tuku, kam se dostávají z vložek hliníkových uzávěrů, zátek či z plastových těsnění víček, případně z plastových obalů. Malé děti jsou zvýšeně exponovány prostřednictvím plastových hraček, které vkládají do úst. Kromě kancerogenních [184] byly prokázány i jejich účinky embryotoxické, nefrotoxické, hepatotoxické a spermiotoxické [185-187]. Zvláště citlivé jsou mužské pohlavní orgány ve stádiu vývoje, což může vést k feminizaci chlapců [188]. Odhad denního příjmu je na 0,15 - 0,3mg/osobu/den, hodnota tolerovatelného denního příjmu (TDI) pro DEHP je 50µg/kg tělesné hmotnosti. U dětí však může být lehce překročena vzhledem k jejich nižší tělesné hmotnosti [189].

Některé ftaláty jsou dokonce obsaženy v lécích, a i když jedna z analýz zvýšené riziko vzniku CRC u uživatelů těchto preparátů neprokázala, po analýze podskupiny, ze které byly vyloučeni uživatelé nesteroidní antiflogistik, se riziko vzniku CRC zvýšilo [190]. Na buňkách kolorektálního karcinomu bylo také prokázáno, že expozice ftalátům zvyšuje pravděpodobnost metastazování buněk karcinomu tlustého střeva a rezistenci vůči chemoterapeutickým lékům [191].

Expozice ftalátům v dětství byla dále signifikantně spojena se zvýšeným výskytem osteosarkomu (HR=2,78, 95% CI=1,63-4,75) a lymfomu (HR=2,07, 95% CI=1,36-3,14) a to Hodgkinova i non-Hodgkinova [192].

V rámci běžné spotřeby je třeba žádat výrobky bez ftalátů, ve zdravotnictví trvat na zdravotních či ochranných pomůckách DEHP-free. V pracovním prostředí by expozice měla být minimalizována pod 5mg/m³ [193]. Je třeba vyloučit produkty z PVC z běžného života a nahradit je alternativními polymery neobsahující ftaláty ani žádná jiná změkčovadla např. polyethylen, polypropylen, polyuretan a další polyolefiny, silikon, etylvinylacetát a vícevrstvé laminátové plasty [194].

2.8.1.7. Mikroplasty

Jako mikroplasty jsou označovány „syntetické pevné částice nebo polymerní matrice s pravidelným nebo nepravidelným tvarem, o velikosti v rozmezí od 1 μ m do 5mm, buď primárního nebo sekundárního výrobního původu, které jsou nerozpustné ve vodě“ [195]. Množství a distribuce mikroplastů jsou tak rozsáhlé, že v praktickém životě se jim není možno vyhnout. Někteří vědci označují současnost, z historického pohledu, jako období Plastocénu. Jejich význam na lidské zdraví však zatím není dostatečně definován. Pochopení jejich dopadu je značně složité kvůli různým fyzikálně-chemickým vlastnostem, které dělají z mikroplastů mnohostranné stresory. Mohou totiž působit jako transportéry toxických chemikálií v ekosystémech, stejně jako sami představují koktejl nebezpečných látek. Byly nalezeny v prostředí mořské vody, sladké vody, agroekosystémů, atmosféry, potravin a pitné vody, v živých organismech, ale i odlehlých místech jako jsou např. polární oblasti [196].

Mikroplasty mohou obsahovat dva typy chemikálií: 1) aditiva a polymerní materiály (např. monomery nebo oligomery) pocházející z plastů a 2) chemikálie absorbované z okolního prostředí. Aditiva jsou během výroby plastů záměrně přidávána ke zlepšení jejich vlastností a zvýšení odolnosti. Zahrnují změkčovadla, antioxidanty, UV stabilizátory, barviva a zpomalovače hoření [197].

Jedním z hlavních vstupních bodů nano a mikroplastů do lidského systému je požití kontaminovaných potravin. V některých potravinách byly mikroplasty detekovány např. v dávce 0,44MP/g (mikroplast na gram) nano a mikroplastů v cukru, 0,11MP/g v soli, 0,03MP/g v alkoholu a 0,09MP/g v balené vodě [196]. Odhaduje se, že člověk přijme do svého těla 5g mikroplastů týdně, často i prostřednictvím ovoce a zeleniny, které akumulují mikroplasty cestou znečištěné půdy [198]. Někteří autoři však toto množství popírají [199].

Po expozici stravou je tedy absorpce do organismu pravděpodobná, jak dokazuje schopnost syntetických částic menších než 150 μ m procházet gastrointestinálním epitelem v těle savců, což způsobuje systémovou expozici [196]. Mikroplasty menší než 20 μ m mohou vstupovat přímo do orgánů, mikroplasty velikosti 10 μ m pak mohou procházet buněčnými membránami, hematoencefalickou bariérou nebo placentou [196].

Další vstupní bránou mikroplastů do lidského těla je inhalace. Množství mikroplastových vláken nacházejících se v mořských mušlích, bylo ve významnější míře při tomtéž jídle inhalováno, než se dostalo do zažívacího traktu [200].

Další možností, jak se mikroplast do organismu dostane, je kontakt s pokožkou. Jedná se o procesy každodenní hygieny, při mytí či používání kosmetiky, ve které se mikroplasty také běžně nacházejí [196].

Poměrně široký povrch mikroplastů v kombinaci s jejich hydrofobností vede k vysoké afinitě k široké škále hydrofobních a perzistentních organických polutantů, antibiotik a těžkých kovů, které by se mohly dostat do lidského těla absorpcí mikroplastů. Mikroplasty obecně odpuzují vodu a naváží se na toxiny, které se nerozpouštějí např. sloučeniny obsahující toxické kovy, jako je rtuť, a organické znečišťující látky, jako jsou některé pesticidy a dioxiny,

o nichž je jejich kancerogenita známa. Pokud se tyto mikroplasty dostanou do těla, toxiny se mohou hromadit v tukových tkáních. To může být další z důvodů, proč vede obezita k vyššímu riziku vzniku malignit.

Běžné sloučeniny Bisfenol-A (BPA) a Styren-7,8-oxid (SO), které se v mikroplastech nacházejí, způsobují poškození deoxyribonukleové kyseliny a mutagenezi v lidských buňkách a vytvářejí v nádorech mutační vzorce. Dokonce i v rámci stejného typu nádoru se podíly odpovídajících mutačních vzorců mezi kohortami z různých zemí liší, stejně jako množství mikroplastického odpadu v různých lokalitách [201].

Mechanismus poškození organismu mikroplasty:

- Mechanický - abraze buněk sliznic např. zažívacího, dýchacího traktu
- Chemický - obsah toxických látek, navázání polutantů, těžkých kovů, antibiotik atd. (polycyklické aromatické uhlovodíky, pesticidy, chlorované bifenoly, kadmium, zinek, nikl, olovo aj.)
- Biologický - navázání patogenů [202].

Plastové částice mohou vyvolat důležité epigenetické změny, včetně transgeneračních účinků [203], vyvolávají poškození buněk, apoptózu, vedou ke vzniku zánětu, oxidačního stresu a změn v imunitních reakcích. To vše může přispět k rozvoji nejen nádorových onemocnění, ale i metabolických poruch či potravinových alergií [202].

A i když studie dosud neprokázaly souvislost mezi mikroplasty a rizikem vzniku malignit u člověka, je třeba se mít na pozoru. Řada agens obsažených v plastech jako jsou bisfenoly, ftaláty, těžké kovy, polyfluoroalkylové látky jsou endogenními disruptory, které mohou působit na estrogení receptory, a tak mohou zvýšit riziko karcinomu prsu [204].

Mikroplasty se stávají globálním kontaminantem životního prostředí o němž zatím zcela nevíme, jak zásadně na lidský organismus působí. I když jednotlivé toxické látky ve vztahu ke kancerogenezi nemají zatím dostatečnou klinickou evidenci, pak jejich vzájemný aditivní nebo synergistický efekt může být problémem. Příkladem může být kombinace parabenů a mikroplastů. Parabeny byly v experimentu schopny zvýšit proliferaci buněk karcinomu prsu citlivých na estrogeny a tento účinek se v přítomnosti plastových nanočástic stal synergickým [205]. Mechanismus synergie může souviset s translokačními a adsorpčními vlastnostmi nanoplastů, které sloužily jako přenašeč k účinnějšímu vystavení buněk parabenům. Kombinace plastového odpadu a různých chemikálií je příkladem vzájemné interakce chemikálií, které izolovaně *in vivo* zatím nepřinesly přesvědčivé důkazy o svém kancerogenním působení, ale jejich kombinace už kancerogenní potenciál naznačuje [205].

V rámci studia enviromentální expozice je žádoucí zaměřit pozornost nejen na jednotlivé chemikálie, ale i na koktejly toxických látek, kterým je veřejnost permanentně vystavována.

I když se vztah některých toxických látek prostředí neprokázal být rizikem pro vznik kolorektálního karcinomu samotného, v personalizované prevenci je na ně třeba myslet z důvodu vzniku možných sekundárních malignit u pacientů po léčbě kolorektálního karcinomu. Výše uvedený přehled není a nemůže být kompletní, jsou zde zmíněny pouze vybrané toxické látky, u nichž je riziko jejich kancerogenního působení a současně je jejich nádorový potenciál častým dotazem zdravých klientů, jedinců se zvýšeným rizikem vzniku nádorů i již onkologicky nemocných.

Primární prevence u nemocných s kolorektálním karcinomem se zásadně neliší od primární onkologické prevence pro ostatní nádorová onemocnění. Některé faktory jako např. výživa, nadváha či nízká fyzická aktivita jsou v incidenci nádorů kolorekta významnější a ty by v rámci individualizované prevence měly být s pacientem řádně probrány, jiné faktory se na vzniku CRC podílí méně. Nicméně na všechny je třeba myslet, individuálně analyzovat a doporučení přizpůsobit konkrétnímu jedinci, nejen z důvodu možného rizika vzniku sekundárních malignit. Individualizace doporučení má významně vyšší dopad na motivaci a chování jednotlivce než doporučení obecná.

Vlastní příspěvek k problematice

FIALA, J., Z. ADAM, P. CHALUPA, **J. HALÁMKOVÁ**, E. TÁBORSKÁ a G. CHLUPOVÁ. Primární prevence nádorů – zevní vlivy podmiňující vznik nádorů nebo ochraňující před jejich vznikem, aneb jak snížit riziko vzniku maligních nemocí. In: ADAM, Zdeněk, Jiří VORLÍČEK, Zdeněk BOLELOUCKÝ, Zdenka ČERMÁKOVÁ, Roman HÁJEK, Pavel CHALUPA, Renata KALÁBOVÁ, Martin KLABUSSAY, Marta KREJČÍ, Olga MAGNOVÁ, Hana NOVOTNÁ, Šárka SEDLÁČKOVÁ, Adam SVOBODNÍK, Jana ŠMARDOVÁ, Miroslav TOMÍŠKA, Jiří VOKURKA a MIROSLAV ZAORAL. *Kostní nádorová choroba*. Praha: Grada, 2005. s. 215-243. ISBN 80-247-1357-8.

3. Prevence sekundární

Většina včasně zachycených zhoubných nádorů má lepší prognózu, představuje méně náročnou léčbu pro nemocného a v neposlední řadě i menší finanční náklady pro společnost. Pokud tedy nejsme schopni zabránit vzniku nádoru, je nutné jej zachytit včas a jeho včasnou terapií nemocného vyléčit či významně prodloužit jeho přežití v dostatečně dobré kvalitě. Hlavním cílem screeningu je odhalit zhoubný nádor v časném stadiu, pro který existuje účinná, potenciálně kurativní léčba [206]. Každá screeningová metoda však musí být dostatečně senzitivní a specifická, pokud možno neintervenční, s minimálním rizikem poškození jednotlivce a ekonomicky přijatelná. Požadavkem na ideální screeningovou metodu je i možná modifikovatelnost v rámci individualizace.

V současnosti (rok 2023) jsou v ČR hrazeny ze zdravotního pojištění čtyři doporučené onkologické screeningové programy: screening včasného zachytu zhoubných nádorů tlustého střeva a konečníku, prsu, plic a děložního čípku.

3.1. Screeningové programy

3.1.1. Screening karcinomu tlustého střeva a konečníku

V České republice byl screening karcinomu tlustého střeva a konečníku zahájen již v roce 2000, tehdy se jednalo o provedení testu okultního krvácení do stolice jednou za dva roky pro populaci starší 50 let. Od roku 2009 již byla do screeningového programu zařazena kolonoskopie pro populaci starší 55 let. Od roku 2020 pak screeningovou kolonoskopií mohou využít lidé od 50 let věku.

Screening karcinomu kolorekta v ČR představuje vyšetření testem stolice na okultní krvácení jednou za rok v rozmezí 50-54 let věku a dále 1x za 2 roky, případně kolonoskopie 1x za 10 let od 50ti let věku. Některé odborné organizace doporučují zahájení screeningů už od věku 45 let (US Preventive Task Force, The American College of Gastroenterology - ACG)[207,208]. Kromě vyšetření skrytého krvácení do stolice lze využít i multitargetové testování DNA stolice – MT-sDNA, kombinuje fekální markery pro hemoglobin a DNA mutaci a metylaci. Test identifikuje 10 biomarkerů, o kterých je známo, že jsou spojeny s CRC a prekancerózní lézí, včetně změněné lidské DNA a hemoglobinu [209]. V současnosti se do popředí dostávají krevní screeningové testy na kolorektální karcinom např. test Guardant Shield, který využívá multimodální přístup, integrující genomiku, epigenomiku a proteomiku, k dosažení vysoké citlivosti a specifčnosti při odhalování časných příznaků kolorektálního karcinomu. CT kolonoskopie s opakováním každých pět let, může být preferovanou metodou pro starší a polymorbidní pacienty [210]. Jako možnou screeningovou metodu pro tuto populaci ji doporučuje Americká onkologická společnost [211].

Rozhodnutí, kdy ukončit screening kolorektálního karcinomu by mělo být individuální s přihlédnutím k pacientovu riziku, předchozí screeningové anamnéze, osobním hodnotám a tomu, zda další onemocnění a očekávaná délka života pacienta odůvodňují rizika vyplývající z ukončení screeningu [212,213]. U pacientů s běžným rizikem CRC je doporučováno provádět screening do věku 75 let, pokud je jejich očekávaná délka života 10 let nebo více. Většina odborných společností doporučuje screening nejméně do věku 75 let u pacientů s průměrným rizikem CRC. Některá doporučení uvádí ukončit screening, pokud je předpokládaná délka života menší než 10 let [214].

Díky zavedení kolorektálního screeningu do praxe došlo v ČR k poklesu úmrtnosti na CRC v letech 2008-2018 o 28,5%, incidence karcinomu kolorekta klesla ve stejné době o 21,1% [215]. Úplné pokrytí cílové populace při hodnocení rozšířeného tříletého intervalu v roce 2020 a zahrnutí diagnostických výkonů činilo 49,7% [215]. Je zde však nutno zmínit i rizika vyplývající z kolonoskopického vyšetření, která zahrnují perforaci střeva (3,1/10 000 výkonů) a velké krvácení (14,6/10 000 výkonů)[216].

Vzhledem k velkému objemu počtu vyšetření naráží screening na kapacitní možnosti, a to jak přístrojového vybavení, tak i nedostatku zkušených gastroenterologů. V důsledku toho jsou hledána další řešení, jakým způsobem kvalitu screeningu zajistit. Jedním z východisek je zapojení umělé inteligence (artificial intelligence - AI) do procesu hodnocení kolonoskopického obrazu.

3.1.2. Screening karcinomu prsu

Screening karcinomu prsu probíhá v ČR od roku 2002. V současnosti má podobu mamografického vyšetření jedenkrát za 2 roky u žen starších 45 let. Je doporučováno již ve věku 40-44 let provést vstupní vyšetření mamografem, pro následné porovnání mamografických snímků v pozdějším období a zhodnocení vývoje.

I přes masivní edukační kampaň bylo v roce 2020 screeningovou mamografií vyšetřeno 59,9% žen ve věku 45-69 let, ženy nad 45 let (Dle vyhlášky č. 70/2012, dříve 3/2010 Sb. platná od roku 2010) tvořily 51%. Za celou dobu trvání screeningu bylo provedeno 9 716 672 screeningových mamografií a zachyceno 52 569 žen se zhoubným nádorem, většina z nich v časných stádiích [217]. V roce 2021 to bylo 742 989 screeningových vyšetření se záchytem 4442 malignit [217]. Poměr počtu záchytů vůči počtu vyšetření se tedy pohybuje kolem 0,6%. V 11,1% se jednalo o záchyt CIS (karcinomu *in situ*), v 65,7% o tumor velikosti T1 [217]. V letech 2002-2020 sice došlo ke zvýšení incidence karcinomu prsu o 33,8%, ale právě díky screeningu došlo ke snížení mortality na maligní nádory prsu o 15,1% [217]. V incidenci maligních nádorů prsu je ČR na 33. místě na světě a na 21. místě v Evropě (GLOBOCAN) [4]. V mortalitě zhoubných nádorů prsu u žen se ČR řadí na 145. místo ve světě a na 36. místo v Evropě (GLOBOCAN) [4]. Snížení úmrtnosti na zhoubné nádory prsu díky screeningu bylo prokázáno v celé řadě epidemiologických studií. Z recentně publikovaných, byly například v Novozélandské studii zkoumány různé věkové skupiny žen. Mamografický screening vedl k

poklesu mortality na karcinom prsu o 15% u žen ve věku 45–69 let a o 17% u žen ve věku 50–64 let. Souhrnně pak mortalita klesla o 34% (50–64 let), o 28% (45–49 let) a o 25% u žen ve věku 65–74 let [218].

A i když je benefit mamografického screeningu jasně prokázán, je nutné diskutovat i o rizicích. Až 20% žen ve věku 50-69let, které dochází na pravidelný dvouletý screening má po deseti vyšetřeních falešně pozitivní výsledek mamografu (ve třech zkoumaných studiích se pohyboval mezi 8%-21% (souhrnný odhad 19,7 %) a kumulativní riziko invazivního výkonu s benigním výsledkem se pohybovalo od 1,8 % do 6,3 % (souhrnný odhad 2,9%)[219]. Lumpektomií případně biopsií v celkové anestezii pak podstupuje 2,3% žen s falešně pozitivním výsledkem mamografie a 0,9% podstupuje chirurgický výkon s negativním výsledkem [220,221]. Tyto ženy pak popisují nižší kvalitu života a nižší důvěru ve zdravotní systém [222]. Rizikem jsou i falešně negativní výsledky, až 20-35% karcinomů z těch, které byly přehodnoceny pro podezření na intervalový karcinom, jsou přehlédnuté nálezy z předchozího mamografu [223,224].

Z 1 000 žen, které zahájí screening ve věku 50 let a jsou vyšetřovány po dobu 20 let, lze před úmrtím na karcinom zachránit 2-3, 200 žen bude mít alespoň jeden falešně pozitivní výsledek, 30 z nich podstoupí biopsii, u 3 bude diagnostikován intervalový karcinom a nadbytečná diagnostika (overdiagnosis) bude provedena u 15 z nich [225]. Většina žen není o těchto rizicích adekvátně informována. Více než 50% žen se domnívá, že mamografický screening snižuje riziko úmrtí na karcinom prsu nejméně o 50% [226,227]. Do hodnocení mamografického obrazu se již na některých pracovištích také zapojuje umělá inteligence.

3.1.3. Screening karcinomu děložního hrdla

V ČR byl screening karcinomu děložního čípku zahájen od roku 2008. Každá žena od 15 let věku má, podle §7 aktuálního znění vyhlášky č. 70/2012 Sb. o preventivních prohlídkách, nárok na každoroční gynekologické preventivní vyšetření spojené i se screeningem karcinomu děložního hrdla ve formě odběru materiálu z děložního čípku k cytologickému vyšetření. Prohlídka je přizpůsobena věku ženy a tomu, zda je sexuálně aktivní. Dle epidemiologických dat je ČR v incidenci zhoubných nádorů děložního hrdla 132. na světě a v Evropě obsazuje 23. místo, v úmrtnosti je pak 135.–137. ve světě a 16.–17. v Evropě (GLOBOCAN) [4]. V letech 2007–2017 klesla mortalita v ČR o 14 procent a incidence o 25 procent [228].

Screening karcinomu děložního hrdla je prováděn stěrem z děložního hrdla a následným nátěrem na sklo případně odběrem do tekutého media. Od 1. 1. 2021 je screeningové vyšetření doplněno o HPV test, který je v ČR hrazen ženám v 35. a ve 45. roce života v rámci preventivní gynekologické prohlídky. Zavedením tohoto screeningu lze snížit mortalitu na tento typ malignity nejméně o 80% [229,230]. Gynekologické vyšetření může být doplněno o kolposkopické vyšetření. Při kolposkopii jsou pozorovány změny epitelu za použití binokulárního kolposkopu. Ke zvýraznění změn na čípku se v rámci kolposkopického vyšetření

používají specifická činidla např. nanesení kyseliny octové či Lugolova roztoku. Promořenost populace HPV infekcí je cca 80% do věku 45 let [231]. Lidský papilomavirus může v těle setrvat několik let, než dojde k rozvoji přednádorových až nádorových změn. Organismus ho může svým přirozeným imunitním systémem také zničit a nemusí dojít k žádným patologickým změnám. V případě abnormálního cytologického nálezu může přítomnost přetrvávající HPV infekce urychlit rozvoj přednádorových změn. Svůj vliv na rozvoj těchto změn může mít i koincidence zánětlivých změn a dalších rizikových faktorů. U mladších žen s vyšší prevalencí LSIL (skvamózní intraepiteliální leze nízkého stupně) často dojde ke spontánní regresi díky imunitnímu systému. Přítomnost HPV infekce ještě nemusí nutně znamenat vznik karcinomu děložního hrdla. To platí zejména u žen mladších 30 let, u kterých může být výskyt HPV infekce vyšší [232]. Klinické studie ukazují, že testování HPV má lepší výsledky než cytologie [233], často však identifikuje četné infekce, které nemusí vést k cervikální dysplazii nebo karcinomu děložního čípku. V jedné ze studií nedošlo u 86,7% žen s pozitivním HPV testem k rozvoji karcinomu děložního čípku nebo souvisejícího premaligního onemocnění po více než deseti letech sledování [232]. Má však také svoje rizika - procento žen, které mají normální výsledek cytologického testu a pozitivní výsledek HPV testu (a které proto budou vyžadovat další vyšetřování), se pohybuje od 11% u žen ve věku 30-34 let až po 2,6% u žen ve věku 60 - 65 let [234]. Při progresi nálezu LSIL v HSIL je nutno tyto změny řešit jejich odstraněním za pomoci různých excizních metod. Screening karcinomu děložního hrdla patří do specializace gynekologa.

3.1.4. Screening zhoubných nádorů plic

Od 1. 1. 2022 byl spuštěn v ČR nový screeningový program zhoubných nádorů plic. Jedná se o vyšetření nízkodávkovým CT plic (LDCT - low dose CT), indikováni jsou lidé ve věku 55 -74 let, aktivní kuřáci případně stopkuřáci, kteří vykouřili více než 20 balíčkoroků. V ČR jsou zhoubné nádory plic nejčastější příčinou úmrtí na zhoubné nádory, mortalita prakticky kopíruje incidenci. Zavedení plicního screeningu snižuje úmrtnost na zhoubný nádor plic o 20%, zvyšuje však také riziko overdiagnostiky o 38% [235]. Ve studii NELSON bylo identifikováno 1,2% falešně pozitivních výsledků, nadměrně diagnostikovaných případů karcinomu plic bylo 69 na 100 000 obyvatel a úmrtí na karcinom plic související s ozářením 20 na 100 000 obyvatel [236]. Z 1000 screenovaných jedinců, kteří byli alespoň 3x vyšetřeni, 180 potřebuje další vyšetření, 13 z nich musí podstoupit invazivní zákrok, aniž by měli zhoubný nádor. U 41 pacientů z 1000 bude diagnostikován karcinom, 3 z nich na něj nezemřou díky screeningu a u 4 z nich nebude karcinom plic důvodem jejich úmrtí (overdiagnostika)[237]. Přesto benefit plicního screeningu, u vybraných osob, převažuje rizika.

3.1.5. Screening endometriálního karcinomu

Organizovaný screening pro karcinom endometria v ČR není zaveden. U žen se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu endometria (např. žen s Lynchovým syndromem) se doporučuje každoroční vyšetření endometria dělohy vaginálním ultrazvukem, případně provedení aspirační cytologie. Ultrazvukové vyšetření v ČR při běžné gynekologické kontrole není povinné. Nejedná se o populačního screening.

3.1.6. Screening zhoubných nádorů jater

Je indikován pouze u osob se zvýšeným rizikem primárních zhoubných nádorů jater. Spočívá v ultrazvukovém vyšetření jater (případně CT či MR jater dle habitu pacienta) jedenkrát za 6 měsíců s nebo bez vyšetření AFP (alfafetoprotein - fetální specifický glykoproteinový antigen)[238], který je nejrozšířenějším nádorovým markerem pro detekci pacientů s HCC (hepatocelulární karcinom). Pro screening rizikových populací je jeho senzitivita 39-97%, specifická 76-95% a pozitivní prediktivní hodnota (PPV) 9-32% [239,240]. AFP není specifický pro HCC, jeho hladina stoupá u akutní nebo chronické hepatitidy, v těhotenství, či v přítomnosti nádorů ze zárodečných buněk. Mezi rizikové osoby pro vznik hepatocelulárního karcinomu se řadí nemocní s cirhózou jater, chronickou hepatitidou, primární biliární cirhózou, vrozenými metabolickými vadami (např. hemochromatóza, porfyria cutanea tarda, tyrosinémie, deficit alfa1antitrypsinu, glykogenózy, autoimunitní hepatitis aj.). Screening HCC se neprovádí u pacientů s cirhózou Child-Pugh skóre C, pokud nejsou na čekací listině na transplantaci, a to vzhledem k nízkému očekávanému přežití těchto pacientů [238]. Tento typ screeningu je vyhrazen pro ambulance hepatologů či infektologů.

3.1.7. Screening ovariálního karcinomu

Je vyhrazen pouze pro pacientky se zvýšeným rizikem karcinomu ovaria, např. s mutací *BRCA1* a 2 či *PALB 2* aj. Dle doporučení České onkologické společnosti a Společnosti lékařské genetiky a genomiky by pro zdravé nosičky mutací v predispozičních genech mělo být prováděno gynekologické vyšetření, gynekologické ultrazvukové vyšetření pánve a odběr nádorového markeru CA 125 (karcinoembryonální antigen 125) od 25 let jednou za 6 měsíců. V nerizikové populaci screening neprokázal snížení rizika úmrtí na zhoubný nádor ovaria [241]. Vzhledem ke zvýšenému riziku vzniku kolorektálního karcinomu u výše uvedených mutací, patří i screening karcinomu ovaria (pro vybranou populaci) do personalizované preventivní péče nemocných s kolorektálním karcinomem.

3.1.8. Screening karcinomu prostaty

I když zatím (v roce 2023) není oficiálním screeningovým programem, je vyhrazen pro rizikovou populaci (např. muže s Lynchovým syndromem, s mutací *BRCA1* a 2, muže černé rasy či s karcinomem prostaty v rodinné anamnéze, zvláště pokud se jedná o prvoliniového příbuzného s diagnózou pod 65 let věku), ale prakticky existuje i pro populaci nerizikovou. Aktuálně v ČR probíhá tzv. oportunní screening, kdy je na rozhodnutí praktického lékaře a urologa, zda muži nabídne digitální rektální vyšetření prostaty a vyšetření PSA (prostatického specifického antigenu) společně s fPSA (volná frakce PSA). Pro určitou skupinu nemocných lze využít i prostate cancer gene 3 (*PCA3*) RNA test. Zásadní je ale diskuse s pacientem o rizicích a benefitu screeningu karcinomu prostaty.

Výsledky studií screeningu karcinomu prostaty nejsou jednoznačné. V jedné z metaanalýz pěti randomizovaných studií s dobou sledování v rozmezí 10 až 20 let nebylo zjištěno snížení mortality na karcinom prostaty (RR 0,96, 95% CI 0,85–1,08)[242]. Další ze studií s názvem ERSPC (The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) však prokázala snížení mortality na karcinom prostaty RR 0,80 (95% CI 0,72-0,89, $p < 0,001$) po 16 letech sledování. Rozdíl v absolutní mortalitě na karcinom prostaty se zvýšil z 0,14 % ve 13 letech na 0,18 % v 16 letech sledování. K záchraně jednoho nemocného před úmrtím na karcinom prostaty bylo třeba provést screening u 570 mužů v 16 letech sledování, kdy karcinom byl diagnostikován u 18 z nich [243]. Dle této studie screening PSA snižuje mortalitu karcinomu prostaty a vykazuje větší absolutní přínos s delším sledováním.

Další studie screeningu karcinomu prostaty, plic, kolorektálního a ovariálního karcinomu (PLCO), do které bylo zařazeno 76 683 mužů ve věku 55 až 74 let, neprokázala žádný dopad na úmrtnost z důvodu karcinomu prostaty [244].

Podle počítačových simulačních modelů dat z databáze Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) nebo ERSPC je odhad overdiagnostiky 23-50% [245,246]. Z dalších analýz pak vyplývá, že procento nadhodnocených zhoubných nádorů prostaty bylo 20,7% v analýze PLCO a 50,4% v ERSCP [247]. Kritici těchto studií však poukazují na velké množství metodologických nedostatků [248].

Podle US Preventive Task Force není doporučen screening zhoubných nádorů prostaty pro muže bez rizikových faktorů nad 70let, pro muže ve věku 55-69 let by však rozhodnutí účasti ve screeningu mělo být individuální. S pacientem by měl být diskutován přínos a rizika. Screening karcinomu prostaty prostřednictvím pouze PSA může přinést riziko poškození pacienta v důsledku falešné positivity, která vyžaduje další testování a případnou biopsii prostaty a z toho pramenící nadměrnou diagnostiku a léčbu [247].

Nežádoucí účinky biopsie prostaty jsou hemospermie (27%), hematurie (6%), teplota (6%) a riziko hospitalizace 0,5–1,3% [248]. Mortalita radikální prostatektomie se pohybuje kolem 0,5%, při roboticky asistované radikální prostatektomii 0,1-0,2%, závažná inkontinence kolem 11% a erektilní dysfunkce kolem 43% [248].

Není jasné, jak často by mělo být vyšetření PSA prováděno, interval je doporučován v rozmezí 1-5 let. S každým kolem testování PSA se míra detekce malignity a pozitivní prediktivní hodnoty testu PSA podstatně snižují [249,250]. Ve čtyřletém intervalu screeningu se snížila z 5,1% v prvním kole screeningu na 4,4% ve druhém kole a pozitivní prediktivní hodnota pro PSA $\geq 3,0$ ng/ml se snížila z 29,2% na 19,9% [250]. Některá doporučení navrhují, aby byly intervaly screeningu individualizovány na základě výchozí hladiny PSA [251]. Pilotní projekt screeningu je v ČR plánován na rok 2024.

Jinou možností, která se v tuto chvíli otevírá je screening karcinomu prostaty prostřednictvím kombinace PSA a magnetické rezonance [252]. Testování PSA následované MR se zdá být efektivnější ve srovnání s tradičním způsobem screeningu pomocí PSA, jedná se však o první data [253]. Otázkou jsou kapacitní a v neposlední řadě i finanční možnosti tohoto vyšetření, vzhledem k časové náročnosti MR prostaty.

Karcinom prostaty patří mezi nejčastější sekundární malignity u mužů s CRC [254].

3.1.9. Screening zhoubných nádorů kůže

Je prováděn inspekcí kůže a s využitím dermatoskopu. Je vyhrazen pro osoby se zvýšeným rizikem vzniku malignit kůže jako jsou již v minulosti nemocní melanomem či jiným zhoubným nádorem kůže, nemocní léčení imunosupresivou, nemocní s prekancerózními lezemi v anamnéze, s průkazem syndromu familiárního melanomu, Gorlina syndromu, xeroderma pigmentosum či jiných hereditárních nádorových syndromů. Zvýšené riziko zhoubných nádorů kůže mohou mít dále osoby s 50 pigmentovými névy a více, využívající solária, osoby pracující ve vyšší expozici slunečnímu záření, či lidé s fototypem kůže I-II. Nejedná se o celopopulační screening. USPSTF doporučuje, aby lékaři selektivně nabízeli poradenství dospělým starším 24 let se světlými typy pleti. Při rozhodování, zda je pravidelné sledování vhodné, by pacienti a lékaři měli zvážit přítomnost rizikových faktorů malignit kůže [141]. Hlavním preventivním přístupem je tedy prevence primární spočívající v ochranně kůže před slunečním zářením a prevence sekundární v podobě samovyšetřování. Screening zhoubných nádorů kůže v té formě, jak jej známe u zhoubných nádorů kolorekta či prsu, nebyl prokázán jako efektivní [255].

3.1.10. Screening zhoubných nádorů pankreatu

Screening zhoubných nádorů pankreatu zatím neprokázal význam v rámci všeobecné populace, toto doporučení publikované US Preventive Services Task Force je částečně založeno i na nízké incidenci karcinomu pankreatu v běžné populaci [256]. U nemocných s hereditárními nádorovými syndromy je doporučováno střídavě provedení magnetické rezonance a endosonografie pankreatu jedenkrát ročně, věk zahájení screeningu závisí na typu genetické predispozice, případně o 10 let dříve, než se karcinom pankreatu vyskytl u nejmladšího příbuzného [257].

Výše uvedené screeningové programy ve své práci zmiňují nejen z důvodu včasného záchytu kolorektálního karcinomu screeningem pro CRC, ale i z důvodu indikace dalších screeningových vyšetření v rámci analýzy rizik vzniku sekundárních nádorů a individualizované preventivní péče o pacienty s kolorektálním karcinomem.

3.2. Vybrané hereditární nádorové syndromy

Ve většinové populaci zatím neexistuje žádný biomarker, který by byl schopen identifikovat zvýšené riziko vzniku malignit u konkrétního jednotlivce, ještě v rámci primární prevence. Toto však není případ osob se zvýšeným genetickým rizikem vzniku malignit. Díky významnému pokroku v identifikaci rizikových markerů vzniku zhoubných nádorů na genové úrovni, dochází i v rámci sekundární prevence k rozvoji sledovacích mechanismů péče o nositele genetických mutací, které vedou ke zvýšenému riziku vzniku zhoubných nádorových onemocnění. Udává se, že nemocných s genetickou mutací je kolem 5-10%, ale u karcinomu vaječníků to může být téměř 20% případů [258]. Vrozené nádorové syndromy jsou nejčastěji způsobeny mutací v genech reparačních, či tumor supresorových genech, zřídka pak v onkogenech. Identifikace těchto jedinců v obecné populaci je složitá, proto by měl být kladen důraz na správný odběr rodinné anamnézy, a to jak lékaři primární péče, tak i onkology. Podezření na dědičný nádorový syndrom by měl vzbudit i mladý věk nemocného či věkově netypický nádor.

3.2.1. Lynchův syndrom

Lynchův syndrom (dědičný nepolypózní syndrom kolorektálního karcinomu, hereditární nepolypózní kolorektální karcinom, hereditary non-polyposis colorectal carcinoma – HNPCC) je způsoben mutacemi v genech pro opravu chybného párování DNA, tzv. mutátorových (MMR) genech, opravujících chyby v DNA – *MLH1* (3p21), *MSH2* (2p16), *MSH6* (2p16), *PMS2* (7q22) a delecemi genu *EPCAM*. Jedná se o autosomálně dominantně dědičnou formu. Odhaduje se četnost 1/300 osob [259]. Lynchův syndrom (HNPCC) je charakterizován kolorektálním karcinomem v raném věku, převážně v pravé části kolon a poměrně malým množstvím polypů. Celoživotní riziko vzniku kolorektálního karcinomu je 28-75% u mužů a 24-52% u žen [260]. Ženy s HNPCC mají 27-71% riziko karcinomu endometria, 3-13% pravděpodobnost karcinomu ovaria, zvyšuje se i riziko karcinomu žaludku (2-13%), urotraktu (1-12%), hepatobiliárního systému (2%), tenkého střeva (4-7%), zvýšené je i riziko zhoubných nádorů mozku [260]. Nemocní Lynchovým syndromem představují 2-4% ze všech kolorektálních karcinomů a 2,5% ze všech endometriálních maligních nádorů [261].

Fenotypická varianta Lynchova syndromu, zvaná Muir Torre syndrom, je spojena se zvýšeným rizikem některých kožních nádorů se sebaceozní diferenciací a minimálně jedním

viscerálním nádorem. V rámci prevence se u nemocných s Lynchovým syndromem provádí vyšetření zažívacího traktu gastroskopii a kolonoskopií ve 3-5letých intervalech (kolonoskopie každé 2 roky od 25-75 let u nosičů mutace *MLH1* a *MSH2*, od 35 let u nosičů *MSH6* a *PMS2*), dle některých doporučení [262] v mezidobí provedení testu na okultní krvácení do stolice jedenkrát ročně a jednorocní gynekologická vyšetření (se zvážením biopsie endometria 1x za 1-2 roky). U osob s výskytem uroteliálních nádorů v rodině, pak každoroční vyšetření moči od 30-35 let, u osob s rodinnou anamnézou karcinomu pankreatu pak screening pomocí endosonografie či MR pankreatu ročně [262,263]. Z profylaktických výkonů je doporučována hysterektomie s ovariectomií nejlépe ve věku 35-40 let, po splnění reprodukčních povinností [262]. Totální kolektomie se vzhledem k často nízkému počtu polypů, které lze sledovat kolonoskopicky, a současně výraznému zhoršení kvality života, neprovádí.

V chemoprevenci lze využít léčbu kyselinou acetylsalicylovou, která snižuje riziko CRC u jedinců s Lynchovým syndromem [263]. Dávka ani délka podání zatím není jasná. Studie CAPP2 zkoumala dávku 600mg denně po dobu 25 měsíců, která snížila riziko CRC (HR=0,42, 95% CI 0,19-0,86; p=0,02) po 55,7 měsících [264]. V roce 2020 byly publikovány výsledky desetiletého sledování, kde bylo opět prokázáno významně snížené riziko CRC (HR=0,65, 95% CI 0,43-0,97; p=0,035) ve srovnání se skupinou s placebem [265]. V současné době probíhá studie CAPP3, která má zjistit minimální dávku kyseliny acetylsalicylové pro snížení rizika CRC. Dle studie CAPP2, má podávání 30g rezistentního škrobu denně, u pacientů s Lynchovým syndromem, protektivní efekt na vznik nekolorektálních karcinomů a to zvláště u nádorů horního zažívacího traktu [266].

Na Lynchův syndrom bychom měli mít podezření, pokud má pacient zhoubný nádor spektra Lynchova syndromu např. kolorektální, endometriální, ovariální, žaludeční, tenkého střeva, uroteliální, žlučových cest, prostaty, mozku (obvykle glioblastom), kůže (sebaceózní adenomy, mazové karcinomy a keratoakantomy) a slinivky břišní, společně s jedním z následujících vyšetření nádorové tkáně: testování mikrosatelitní nestability (MSI) ukazuje, že nádorová tkáň je vysoká pro MSI, imunohistochemie (IHC) prokazující ztrátu exprese jednoho nebo více produktů genu pro opravu chybného párování (MMR): *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, a/nebo *PMS2*, sekvenování nové generace v nádorové tkáni odhalující MSI, je prokázána patogenní varianta v nádorové tkáni v genu MMR.

Revidovaná Bethesda kritéria [263]: diagnóza kolorektálního karcinomu nebo karcinomu endometria a jedno nebo více z následujících

- Kolorektální nebo endometriální karcinom diagnostikovaný před dosažením věku 50 let
- Synchronní nebo metachronní nádor související s Lynchovým syndromem (např. kolorektální, endometriální, ovariální, žaludeční karcinom, karcinom tenkého střeva, močových cest, žlučových cest, prostaty, mozku, mazové adenomy, mazové karcinomy, keratoakantomy, karcinom pankreatu)

- Tkáň kolorektálního tumoru s MSI-high histologií (např. špatná diferenciacie, lymfocyty infiltrující tumor, lymfocytární reakce podobná Crohnově nemoci, mucinózní diferenciacie, medulární růst)
- Alespoň jeden příbuzný prvního stupně s jakoukoli malignitou související s Lynchovým syndromem diagnostikovanou před dosažením věku 50 let
- Alespoň dva příbuzní prvního stupně s jakoukoli malignitou související s Lynchovým syndromem bez ohledu na věk diagnózy malignit

Dále je podezření na Lynchův syndrom u člena rodiny s kolorektálním nebo endometriálním karcinomem, který splňuje jedno z výše uvedených kritérií, případně člena rodiny s potvrzenou diagnózou Lynchův syndrom [263].

3.2.2. Familiární adenomatózní polypóza (FAP)

Familiární adenomatózní polypóza (FAP) nebo familiární polypóza coli (FPC) je autozomálně dominantní polypózní syndrom, charakteristický vývojem stovek až tisíců polypů v celém tlustém střevě a konečniku. Jejich vývoj začíná od dětství a pravděpodobnost rozvoje kolorektálního karcinomu dosahuje 100%. U nemocných se objevují i další malignity jako jsou zhoubné nádory žaludku, duodena či hepatoblastomy [267]. Základním genetickým defektem této poruchy je zárodečná mutace v genu *APC* (tumorsupresorový gen). FAP má také různé fenotypové projevy, včetně Gardnerova a Turcotova syndromu. Incidence FAP je 1/10 000 jedinců a je druhým nejčastějším dědičným syndromem kolorektálního karcinomu [268]. Tvoří 1% ze všech kolorektálních karcinomů. Asi 30% jedinců s FAP nemá žádnou známou rodinnou anamnézu a představují *de novo APC* mutaci [269].

Atenuovaný FAP je mírnější formou FAP a je spojen s menším počtem polypů tlustého střeva. Gardnerův syndrom je spojen s typickým počtem polypů jako u FAP, ale také osteomy a nádory měkkých tkání (např. desmoidy). Riziko rozvoje kolorektálního karcinomu se pohybuje kolem 70% [270]. U Turcotova syndromu je kolorektální karcinom spojen s nádory mozku. Označení těchto syndromů jsou již považována za zastaralá. Vzácnou formou FAP je onemocnění GAPPS (gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach).

Profylaxe zahrnuje chirurgické řešení v podobě kolektomie s prokterektomií nebo bez ní, subtotální kolektomii s ileorektální anastomózou, totální kolektomii s ileostomií nebo restorativní proktokolektomii s ileoanálním vakem [267]. Po subtotální kolektomii je nutné neustálé sledování rekta. Pokud je konečník ponechán intaktní, endoskopické sledování se provádí každých šest měsíců [271].

V rámci farmakoterapie jsou zkoumány COX 2 inhibitory, např. sulindac, který snižuje počet adenomů o téměř 50% a velikost adenomů o 65% [268], celecoxib při vysokých dávkách

prokázal 30% snížení adenomové zátěže [271], podobného efektu dosahuje kyselina eikosapentaenová [272]. Potlačení růstu desmoidů lze docílit tamoxifenem v dávce 20 mg/den, další možností je raloxifen [267].

3.2.3. Další adenomatózní polypózní syndromy

3.2.3.1. MUTYH-asociovaná polypóza

Jedná se o autozomálně recesivně dědičný polypózní syndrom, s frekvencí 1:100-200. Fenotypově se podobá atenuované FAP. Kromě kolorektálního karcinomu se zvyšuje i riziko karcinomu ovária, endometria, prsu a močového měchýře [273].

3.2.3.2. Polymerase proofreading-associated polyposis - PPAP

Jedná se o autozomálně dominantní dědičný syndrom, vzniká mutací genů pro DNA polymerázu ϵ (POLE) a δ (POLD1). Podobá se atenuované FAP s projevy polypů až po 50. roce věku [274].

3.2.3.3. NTHL1-asociovaná polypóza

Je autozomálně recesivní onemocnění spojeno, kromě kolorektálního karcinomu a s rizikem dalších malignit zažívacího traktu, i s vyšším výskytem karcinomu prsu, endometria či močového měchýře, nádory mozku, bazocelulární karcinom nebo hematologické malignity [275].

Všechny tři výše uvedené polypózy jsou součástí tzv. Lynch-like syndromu.

Vzácně se pak můžeme setkat i s jinými typy polypóz jako jsou MSH3-asociovaná polypóza, AXIN2-asociovaná polypóza nebo hereditární syndrom smíšené polypózy.

3.2.4. Juvenilní polypózní syndrom

Jedná se o autozomálně dominantní onemocnění s mutací genů *SMAD4* a *BMPR1A*, projevuje se vznikem mnohočetných hamartomových polypů zažívacího traktu s predispozicí k progresi do zhoubných nádorů zažívacího traktu a slinivky břišní. Polypy se objevují před dvacátým rokem věku. Incidence je 1/100 000. Celoživotní riziko vzniku malignit se odhaduje kolem 11-86% [276]. V rámci sledování se provádí vyšetření kolonoskopií, gastrokopií, vyšetření tenkého střeva ultrazvukem, kapslovou enteroskopií či MR enterografií. Při

mnohočetném výskytu polypů se doporučuje profylaktické chirurgické řešení v podobě subtotální kolektomie s ileorektální anastomózou nebo totální proktokolektomie s ileoanálním pouchem [277].

3.2.5. Peutz-Jeghersův syndrom

Toto autozomálně dominantní onemocnění s mutací genu *STK11*, je charakterizováno výskytem gastrointestinálních polypů společně s mukokutánními pigmentacemi v tmavě modré až hnědé barvě v okolí úst, očí, nosu, v oblasti bukální sliznice a perianálně. Kumulativní riziko vzniku malignity je 81%, jedná se nejčastěji o zhoubné nádory zažívacího traktu, gonadální tumory a malignity prsu. V rámci preventivního sledování se kromě fyzikálního vyšetření provádí kolonoskopie, gastroskopie, kapslová enteroskopie či enterografie magnetickou rezonancí, ultrazvuk břicha, endosonografie pankreatu či MR, dle některých doporučení i odběr CA19-9. U žen prevence zhoubných nádorů prsu v podobě samovyšetřování, střídavě mammografie a magnetická rezonance, gynekologická vyšetření včetně vaginálního UZ a odběru CA 125. Z profylaktických výkonů lze zvážit preventivní hysterektomii s adnexektomií a profylaktickou bilaterální mastektomii [278,279].

3.2.6. Syndrom pilovité polypózy

Tento typ polypózy je charakteristický pilovitými lézemi kolon (tradiční pilovitý adenom, hyperplastický polyp, sesilní pilovitá léze), které se objevují po 50. roce věku. Riziko vzniku CRC je celoživotně až 35% [280]. Diagnóza je založena na kumulativním celoživotním počtu lézí u pacienta, který splňuje jedno ze dvou následujících kritérií Světové zdravotnické organizace (WHO): (1) ≥ 5 pilovitých lézí proximálně od rekta, přičemž všechny jsou ≥ 5 mm, nejméně 2 jsou ≥ 10 mm; nebo (2) > 20 pilovitých lézí jakékoli velikosti v celém tlustém střevě, přičemž ≥ 5 je proximálně od konečníku. Gen zodpovědný za vznik tohoto onemocnění zatím nebyl nalezen [280].

3.2.7. Dědičný syndrom karcinomu prsu a vaječníků

Dědičný syndrom karcinomu prsu a vaječníků (Hereditary Breast and Ovarian Cancer syndrome - HBOC) je způsoben nejčastěji mutacemi v genech *BRCA1* a *BRCA2*, tyto geny patří mezi reparační geny, účastní se opravy zlomů dvojité šroubovice DNA prostřednictvím homologní rekombinace. Při jejich mutaci dochází k poruše reparace DNA. Dědičnost je autozomálně dominantní. Prevalence v populaci se odhaduje na 1:400-500 [281].

Do 70 let je riziko vzniku karcinomu prsu u nosiček *BRCA1* mutace 55-72%, u *BRCA2* mutace 45-69%, pravděpodobnost karcinomu ovaria s mutací genu *BRCA1* je 39-44%,

zatím co u *BRCA2* je to 11-17%; pravděpodobnost vzniku karcinomu prostaty u mužů do 75 let v důsledku mutace *BRCA1* je 21%, zatímco u *BRCA2* je to 27%; riziko vzniku karcinomu prsu u mužů v důsledku mutace *BRCA1* 1-2%, u *BRCA2* 6-8%; riziko vzniku karcinomu pankreatu v důsledku mutace *BRCA1* je 1-3%, zatímco u mutace *BRCA2* je to 3-5% [281]. Rizikem je i vznik kontralaterálního karcinomu prsu, který je odhadován na 20-30% v 10 letech a 40-50% ve 20 letech [281]. Kromě toho jsou uváděna i rizika zvýšení dalších typů zhoubných nádorů, riziko karcinomu cervixu dělohy se zvyšuje 3,7krát a 2,6krát je vyšší riziko zhoubných nádorů těla dělohy [282]. Kromě výše uvedených typů malignit mají nosiči *BRCA1* mutace vyšší riziko vzniku i kolorektálního karcinomu či nádorů žaludku. Nosiči mutace *BRCA2* pak mají zvýšené riziko zhoubných nádorů kolorekta, žlučníku a žlučových cest, žaludku a melanomu.

Předpokládá se, že zárodečné mutace v genech *BRCA1* a 2 vedou ke 20% všech familiárních forem nádorů prsu, za ostatní nádory prsu jsou zodpovědné jiné mutace např. *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1* asi v 1%, případně geny středně zvýšeného rizika onemocnění např. *CHEK2*, *ATM*, *BRIP1*, *PALB2* a *RAD51C* [283]. Mutace *CHEK2* zvyšuje riziko vzniku karcinomu prsu a to až 2-4x, spolu s touto mutací se zvyšuje i riziko vzniku dalších malignit jako jsou zhoubné nádory ovaria, štítnice, plic, mozku, prostaty či osteosarkomy [282].

Ženám s mutacemi *BRCA1* a 2 je kromě samovyšetřování nabízeno i specifického sledování v šesti měsíčních (*BRCA1* i 2), dle ESMO Clinical Practice Guideline ve dvanácti měsíčních intervalech pro *BRCA2* [284,285]. Jejich součástí je dle věku střídavě MG (mammografie)/UZ (ultrazvuk) prsou a magnetická rezonance (MR) (ve věku 25-29 let MR a UZ prsou střídavě, ve věku 30-65 let MR a MG střídavě, ve věku 25 a 30 let 1x provedení MG k vyloučení mikrokalciací, jen jedna šikmá projekce na každý prs, ve věku 65-70let individualizovat sledování) [285]. Podle ESMO doporučení není věková hranice pro individualizaci sledování uvedena [284]. U mužů zahrnuje screening edukaci v oblasti samovyšetření prsu a každoroční klinické vyšetření prsu začínající ve věku 30let, od 40 let pravidelný screening na karcinom prostaty [285]. Screening melanomu by měl být individualizován na základě rodinné anamnézy a dalších rizikových faktorů (počet kožních névů, fototyp). Riziko rozvoje maligního melanomu je zvýšeno zvláště u nosičů *BRCA2* mutace a to převážně v podobě uveálního melanomu [286]. Screening karcinomu pankreatu je doporučován ročně od 50 let, případně o 10 let dříve, než je nejmladší nemocný rodinný příslušník s karcinomem pankreatu, endosonografie pankreatu nebo magnetická rezonance v ročních intervalech [257].

Nosičkám jsou nabízeny i chirurgické profylaktické zákroky jako profylaktická mastektomie, která snižuje riziko karcinomu prsu z 85% na 1-5% [287] a profylaktická ooforektomie, která sníží riziko vzniku karcinomu ovaria na 1-5% [288]. Nejvhodnější načasování gynekologické operace je ve věku 35-40 let pro ženu s mutací *BRCA1* a 40-45let pro mutaci *BRCA2* [284]. Přínos profylaktické mastektomie je nejvyšší od 30 let (do 30 let je kumulativní riziko karcinomu prsu u nositelek *BRCA1* a *BRCA2* pouze 4%) [289]; provedení operace po dosažení věku 55 let již nepřináší zásadnější benefit [290]. Rozhodnutí o tom, zda

a kdy provést profylaktický zákrok, je nakonec dáno preferencí pacientky a může být ovlivněno rodinnou anamnézou.

Jednou z možností chemoprevence u rizikových žen je podávání hormonální léčby např. tamoxifenu, který má význam spíše pro nosičky mutace *BRCA2*, které mají vyšší pravděpodobnost hormonálně pozitivního karcinomu prsu, na rozdíl o zhoubných nádorů vznikajících u nosiček mutace *BRCA1*, které vykazují nižší steroidní pozitivitu [291]. Léčba tamoxifenem je však spojena se zvýšeným rizikem karcinomu endometria a tromboembolické nemoci. Hormonální terapie však dokáže snížit riziko pouze hormonálně senzitivních nádorů, nikoliv hormonálně negativních.

3.2.8. Cowdenové syndrom

Cowdenové syndrom (CS) také označován jako syndrom mnohočetného hamartomu, je genodermatóza popsána v roce 1963 [292]. Dědičnost je autozomálně dominantní a je spojen s mutacemi v genu *PTEN* (tumorsupresorový gen), incidence 1/200 000. Patří do skupiny „PTEN Hamartoma Tumor Syndrom (PHTS)“, jehož součástí je i Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrom, Proteus syndrom a Proteus-like syndrom. U většiny pacientů s CS se vyvinou mnohočetné hamartomy na kůži a sliznicích, ale i v jakémkoliv jiném orgánu, např. ve střevním traktu nebo mozku. Syndrom se projevuje i rozvojem mukokutánních lézí a makrocefalií. U většiny pacientů postižených tímto onemocněním se vyvine zhoubný novotvar štítné žlázy, endometria nebo prsu [293]. Součástí onemocnění mutací *PTEN* jsou i mnohočetné lipomy.

Mezi hlavní diagnostická kritéria patří Lhermitte-Duclosova choroba (dysplastický gangliocytom mozečku) nebo makrocefalie, karcinom štítné žlázy, prsu či endometria [293]. Mezi vedlejší kritéria potom výskyt genitourinárních nádorů nebo malformací, lipomy, fibromy, mentální retardace, fibrocystické onemocnění prsu, gastrointestinální hamartomy, léze štítné žlázy, jako je struma či adenomy, nebo fibroidy dělohy [293,294].

Mukokutánní léze nebo palmoplantární keratóza mohou splnit kritéria samostatně, pokud je jich přítomno šest a více [294]. Nemocní s CS mají zvýšené riziko rozvoje gastrointestinálních polypů a kolorektální karcinom se vyvine až u 15% pacientů s CS [295]. A i když diagnóza CRC není typickou malignitou doprovázející mutaci *PTEN*, je nezbytné na ni i u těchto nemocných myslet.

3.2.9. Li-Fraumeni syndrom

Li-Fraumeni syndrom (LFS) je vzácný genetický syndrom charakterizovaný zvýšeným rizikem rozvoje více typů zhoubných nádorů, je spojen s mutací v genu *TP53* (tumorsupresorový gen), jehož produktem je protein p53, který je transkripčním faktorem.

Celoživotní riziko malignity u jedinců s LFS je $\geq 70\%$ u mužů a $\geq 90\%$ u žen [296]. Většinu nádorů LFS tvoří pět typů malignit: adrenokortikální karcinomy, karcinom prsu, nádory centrálního nervového systému, plic, osteosarkomy a sarkomy měkkých tkání. LFS je spojen se zvýšeným rizikem i leukémií a lymfomů.

Klasická klinická kritéria:

- Proband se sarkomem diagnostikovaným před dosažením věku 45 let
- Příbuzný prvního stupně s malignitou diagnostikovanou před dosažením věku 45 let
- Příbuzný prvního nebo druhého stupně s malignitou diagnostikovanou před dosažením věku 45 let nebo sarkomem diagnostikovaným v jakémkoli věku [296]

Preventivní sledování je složité, vzhledem k různým typům nádorů, jejichž incidence se v průběhu stárnutí jedince mění, součástí by mělo být celotělové zobrazování magnetickou rezonancí (WBMR - Whole-Body Magnetic Resonance) ročně. I když je u pacientů s Li Fraumeni syndromem pravděpodobnost vzniku CRC malá, i tak je riziko 2,8krát vyšší než u běžné populace, s projevem až o několik desetiletí dříve než u běžné populace [297,298].

3.2.10. Von Hippel-Lindauův syndrom

Von Hippel-Lindauův (VHL) syndrom je dědičné autosomálně dominantní onemocnění postihující několik orgánových systémů s incidencí 1/35-40 000 [299]. Mutací v genu *VHL* (tumor supresorový gen) dochází ke změně produkce proteinu VHL (pVHL), pVHL je primárně zodpovědný za degradaci hypoxií indukovatelného faktoru (HIF), proteinu zodpovědného za regulaci kyslíku v buňkách. U nemocných dochází k růstu cyst nebo nádorů. Nejčastějším typem malignity u VHL je hemangioblastom, který se tvoří v centrálním nervovém systému (CNS) a sítnici. Častým projevem jsou cysty v ledvinách, slinivce břišní a v genitálním traktu. Až 40% nemocných postihuje renální buněčný karcinom, feochromocytom se tvoří u 10-15% nemocných, vyskytují se i pankreatické neuroendokrinní nádory [300]. Dle pravděpodobnosti výskytu jednotlivých malignit rozlišujeme typy 1, 1B, 2A, 2B a 2C. Abnormální nebo chybějící pVHL má za následek neinhibovanou upregulaci HIF a mnohočetné downstream růstové faktory vedoucí k tvorbě cyst a hypervaskulárních nádorů charakteristických pro VHL [300].

Indikace k vyšetření genu *VHL* jsou: 1. hemangioblastom CNS a sítnice nebo 2. hemangioblastom CNS nebo sítnice a současně jedno z následujících kritérií: a) mnohočetné renální, pankreatické nebo jaterní cysty b) feochromocytom c) renální karcinom d) neuroendokrinní tumor pankreatu nebo 3. jednoznačná rodinná anamnéza a současně jedno z následujících kritérií: a) hemangioblastom CNS nebo sítnice b) mnohočetné renální, pankreatické nebo jaterní cysty c) feochromocytom d) renální karcinom d) neuroendokrinní tumor pankreatu [299]. Dalšími nádory, které se mohou vyskytnout jsou nádory vnitřního ucha, širokého ligamenta dělohy a nadvarlat.

Před jakýmkoliv typem operace či porodem je nutno vyloučit feochromocytom. Sledování je zaměřeno na základní fyzikální vyšetření, oční, neurologické, audiologické vyšetření, endokrinologické k vyloučení feochromocytomu, vyšetření moči a sedimentu, MR mozku a míchy, UZ či MR vyšetření břicha, krevní obraz k vyloučení polycytémie, vše individualizováno dle věku a specifické situace v rodině [299]. U pacientů s VHL a hemangioblastomy CNS lze využít terapii belzutifanem, jedná se o inhibitor HIF. Tímto preparátem lze léčit případně i renální karcinom, nebo neuroendokrinní nádory pankreatu v souvislosti s VHL, nevyžadující okamžitou operaci.

Kolorektální karcinom není typickou malignitou u pacientů s mutací genu *VHL*, nicméně byly publikovány kazuistiky nosičů této mutace, u nichž byl CRC diagnostikován [301,302]. Až u 64% pacientů, kteří podstoupili kolektomii pro karcinom tlustého střeva byla zjištěna alelická ztráta genu *VHL* [303]. U adenomů tlustého střeva však tato ztráta prokázána nebyla. Vzhledem k tomu, že tato delece nebyla přítomna u adenomů, gen *VHL* může hrát roli v karcinogenezi i zhoubných tumorů tlustého střeva [303].

3.2.11. Neurofibromatosis von Recklinghausen

Poprvé byl tento syndrom popsán von Recklinghausenem na konci 19. století, v 90tých letech 20. století pak byl nalezen gen pro typ 1 (*NF1*) na 17. chromozomu (17q11.2) a pro typ 2 (*NF2*) na chromozomu 22 (22q12.2)[304].

Neurofibromatóza 1 (*NF1*) je autosomálně dominantní onemocnění způsobené mutací *NF1*, s incidencí 1/3-4000, projevuje se mnohočetnými kožními neurofibromy, na kůži se objevují kožní skvrny typu „café au lait“, méně časté jsou gliomy zrakového nervu a dalších zhoubné nádory periferních nervů, centrálního nervového systému, vaskulopatie, skolióza, tibiální dysplazie, malý vzrůst, gastrointestinální, plicní nebo endokrinní onemocnění. Mentální retardace nebývá častá, spíše lehkého stupně, častěji se setkáváme s poruchami učení a chování. U 2-15% pacientů se objeví maligní nádory [305].

V rámci sledování se kromě fyzikálního vyšetření hodnotí krevní tlak, provádí se oční vyšetření se zaměřením na diagnostiku gliomů optiku, případně MR eventuálně ultrazvuk této lokality, dále neurologické, audiometrické vyšetření a ultrazvukové vyšetření břicha. Typickým projevem jsou Lischovy uzly duhovky, které jsou přítomny u více než 90% postižených dospělých a jsou také známé jako pigmentované hamartomy duhovky, obvykle jsou asymptomatické. Léčba *NF1* je symptomatická, dle jednotlivých projevů [305], nicméně u inoperabilních symptomatických neurofibromů lze zvážit podání solumetinibu, MEK1/2 inhibitoru.

Neurofibromatóza 2 (*NF2*) je autosomálně dominantní onemocnění, je dáno mutací v genu *NF2*, který je tumorsupresorovým genem, s incidencí 1/33-40 000 [304]. Projevuje se bilaterálními vestibulárními schwannomy s přidruženými příznaky v podobě tinnitu, poruch sluchu a rovnováhy. U postižených jedinců se také mohou vyvinout schwannomy jiných

hlavových a periferních nervů, ependymomy, meningeomy a velmi vzácně astrocytomy [306]. Riziko vzniku maligních nádorů je 0,5-1%. V rámci sledování se provádí fyzikální vyšetření, měření krevního tlaku, oční vyšetření, MR mozku, neurologické vyšetření, vyšetření ORL [304]. Léčba je symptomatická, většinou chirurgická v případě schwannomů akustiku.

Schwannomatoza je charakterizována přítomností četných schwannomů a meningeomů, pacient je sledován prostřednictvím MR mozku a míchy.

Kolorektální karcinom nepatří do skupiny malignit pojících se s některým z těchto typů onemocnění, jeho výskyt je vzácný, kazuisticky však koincidence popsána byla [307]. Podle některých autorů může mutace NF1 podporovat růst, jak nádoru spojeného s NF1, tak i jiných typů nádorů, ale poněkud odlišným mechanismem [308]. Je třeba mít na paměti, že i jedinci s prokázanou mutací zvyšující riziko jiných nádorů než CRC, musí být motivováni ke standardnímu screeningu pro obecnou populaci.

3.2.12. Tuberózní skleróza

Tuberózní skleróza je komplex autozomálně dominantně dědičných onemocnění s mutacemi genů *TSC1* a *2* (tumorsupresorové geny), s incidencí 1/5800 [309]. Manifestace probíhá formou benigních nádorů postihující různé orgánové soustavy nejvíce kůži, srdce, plíce, mozek či ledviny. Sledování by mělo být komplexní, mělo by obsahovat neurologické vyšetření s CT/MR mozku, ultrazvuk břicha se zaměřením na ledviny, EKG a echokardiografii u kardiálních obtíží, oční vyšetření. U symptomatických jedinců pak vyšetření adekvátní dané orgánové lokalitě. Kožní vyšetření může pomoci v časném rozpoznání angiofibromů. Arteriální embolizace je indikována u renálních angiomyolipomů větších než 3,5 cm, jako prevence možného krvácení, které by mohlo vést k totální nefrektomii. U lézí o rozměrech >3 cm je indikována léčba inhibitory mTOR stejně jako u asymptomatických subependymálních obrovskobuněčných astrocytomů, pokud není možné provést neurochirurgický výkon [310,311]. I u nemocných s tuberózní sklerózou se lze, ve výjimečných případech, setkat se vznikem kolorektálního karcinomu [312].

3.2.13. Familiární hereditární kožní melanom

Je autozomálně dominantní onemocnění nejčastěji s mutací v genu *CDKN2A*, výjimečně *CDK4*, který je zodpovědný za 20-40% hereditárních melanomů. Riziko onemocnění melanomem je až 90%. Bývá zvýšeno i riziko vzniku malignit kolorekta, prsu, prostaty, pankreatu a plic. V rámci sledování se provádí kožní vyšetření včetně dermatoskopického, fotodokumentace rizikových znamének, oční kontroly, ultrazvuk břišních orgánů se zaměřením na pankreas či endosonografie pankreatu/MR pankreatu, koloskopie, urologické

vyšetření včetně PSA, u žen gynekologické kontroly a sledování prsů [313]. Profylakticky se odstraňují rizikové kožní leze.

3.2.14. Hereditární difuzní karcinom žaludku

Jedná se autozomálně dominantní onemocnění s mutací genu *CDH1* pro E-cadherin, s rizikem vzniku difuzního karcinomu žaludku, který má špatnou diferenciaci a infiltruje stěny žaludku v podobě linitis plastica. Zvýšené je i riziko zhoubných nádorů prsu, především lobulárního typu a kolorektálního karcinomu. Většina nádorů se manifestuje do 40 let. Odhadované kumulativní riziko karcinomu žaludku ve věku 80 let je 67% u mužů a 83% u žen. Ženy jsou také vystaveny riziku lobulárního karcinomu prsu [314]. V rámci preventivních opatření se provádí gastrokopie s namátkovými biopsiemi žaludku, případně endosonografie žaludku. Vzhledem k obtížné diagnostice agresivního onemocnění je metodou volby profylaktická gastrektomie. Z dalších vyšetření jsou v rámci sledování indikovány koloskopie a u žen pak včasná diagnostika karcinomu prsu. Lze nabídnout i profylaktickou totální bilaterální mastektomii [315].

V rámci této kapitoly jsou zmíněny pouze nejčastější hereditární nádorové syndromy, pro dokreslení složitosti problematiky individualizace onkologické prevence. Kolorektální karcinom se může vyskytnout jako typický projev konkrétního nádorového syndromu, tak i v podobě méně časté či netypické malignity, případně v koincidenci sporadického karcinomu s hereditárním nádorovým syndromem.

Vlastní příspěvek k problematice

HALÁMKOVÁ, Jana. Význam správného odběru rodinné anamnézy u onkologicky nemocných. *Praktická gynekologie: moderní časopis pro gynekology a porodníky*. 2013, **17**(1), 20–22. ISSN 1211-6645.

Pro včasnou diagnostiku hereditárních nádorových syndromů je zásadní odběr rodinné anamnézy, a to jak u již onkologicky nemocných, tak u zatím zdravé populace přicházející v rámci preventivních vyšetření.

HALÁMKOVÁ, Jana, Karel STARÝ, Zdeněk PAVLOVSKÝ, Šárka BOHATÁ a Jiří TOMÁŠEK. Benigní lipomatózní onemocnění. *Postgraduální medicína: odborný časopis pro lékaře*. 2007, **9**(4), 368–373. ISSN 1212-4184.

V této publikaci jsme se zabývali vzácnými lipomatózními onemocněními, jedná se sice o nezhoubné nádory, které svým infiltrativním růstem postihujícím různé orgánové skupiny a tkáňové struktury postupně. Sice v delším časovém horizontu než zhoubné nádory, ale přesto, ohrožují funkci těchto orgánů a snižují kvalitu života nemocného. Mezi benigní lipomatózy lze zařadit i Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrom, který patří do skupiny PTEN Hamartoma Tumor Syndromů.

3.3. Preventivní onkologické programy

Jednou z možností personalizace onkologické prevence jsou preventivní onkologické prohlídky v ambulancích prevence komplexních onkologických center, ve kterých by sestavení individuálního plánu onkologické prevence mohlo probíhat. V těchto centrech by kromě medicínských programů měly být sdružovány poradny pro primární prevenci zhoubných nádorových onemocnění jako např. poradna zdravé výživy, zdravého životního stylu, pohybová poradna či poradna pro odvykání kouření. Je vhodné lékařskou péči rozdělit na:

- 1) Program časného záchytu nádorů u osob s geneticky podmíněným zvýšeným rizikem vzniku nádorů. Klienty tohoto programu by měly být osoby s prokázanou genetickou mutací vedoucí ke zvýšenému riziku vzniku zhoubného nádorového onemocnění nebo ti, u nichž bylo klinickým genetikem stanoveno vyšší riziko vzniku zhoubného nádorového onemocnění než u běžné populace.
- 2) Preventivní onkologický program pro širokou populaci, který by měl poskytnout možnost komplexního preventivního vyšetření pro ty, kteří mají zájem se aktivně podílet na péči o své zdraví. Význam této komplexní preventivní prohlídky spočívá v možnosti provedení všech, v současnosti aktivních screeningových programů v jedné době na jednom místě, společně s doporučením dalších vyšetření, která dávají možnost odhalit nádorové onemocnění ve stadiu potenciální léčitelnosti. Důležitým faktorem je také jistá míra personalizace, tedy individuální posouzení rizikových faktorů u vyšetřované osoby a nastavení preventivních doporučení pro konkrétního jednotlivce.

Preventivní onkologický program musí být průběžně modifikován tak, aby co nejlépe korespondoval s poznatky moderní preventivní péče. Obsahem základního vyšetření musí být podrobné odebrání anamnestických údajů se zaměřením na výskyt rizikových faktorů z hlediska onkologických onemocnění, jak u vyšetřované osoby, tak u nejbližších pokrevních příbuzných, zhodnocení predispozičních faktorů, případně rizikového chování a subjektivních potíží.

Důležitou součástí preventivní prohlídky je individualizovaná edukace. Začíná konzultací o zdravém životním stylu se zaměřením na primární prevenci zhoubných nádorových onemocnění. Probíhá cílený rozbor výživových návyků a pohybových aktivit, klient je poučen o škodlivosti alkoholu a kouření. Osobám s nadváhou je k dispozici vyšetření v Poradně pro zdravou výživu, kuřákům je nabídnuta možnost využití Poradny pro odvykání kouření. Dále je klient poučen o možných příznacích nejčastějších zhoubných nádorových onemocnění a je proveden nácvik samovyšetřování.

Klientům, kteří mají zvýšený výskyt zhoubných onemocnění v rodinné anamnéze, je nabídnuta onkogenetická konzultace. Preventivní onkologický program pak přesahuje diagnostiku zhoubného nádorového onemocnění u samotného klienta a umožní širší dopad preventivního působení i na přímé příbuzné. V rodinách s prokázaným geneticky podmíněným vysokým rizikem vzniku zhoubných nádorů je možné nosiče mutací, způsobujících toto riziko, zařadit do specifických screeningových programů pro rizikovou populaci.

I když se informovanost o zhoubných nádorových onemocněních v ČR neustále zlepšuje, jedná se o pasivní proces, který řada klientů v péči o své zdraví chápe jako nedostatečný. Stále více z nich si uvědomuje význam zdraví jako základního statku, který je hodnotou nejen individuální, ale i celospolečenskou. V dnešní době náročné na čas, by měla být, kromě individualizace, jednou z výhod těchto programů, možnost podstoupit všechna aktuálně doporučená screeningová vyšetření na jednom pracovišti v jedné době.

3.4. Další studované metody časně detekce či identifikace rizikové populace

3.4.1. Testy časně detekce více typů malignit - MCED

Využití nových technologií je další možností správně identifikovat všechna rizika pro konkrétního jednotlivce. Rychle se vyvíjejícím odvětvím jsou pak tekuté biopsie, které by měly být schopny odhalit již premaligní leze, případně více typů malignit současně. Využití tekutých biopsií se v současnosti zdá nadějným přístupem ke screeningu celé řady onemocnění. Výhodou je minimální invazivita odběru periferní krve, či jiných tělních tekutin (např. moči, sputa), která k vyšetření zcela dostačuje. Tento typ vyšetření je založen na existenci cirkulující nádorové DNA (cell-free DNA - cfDNA), detekuje cirkulující nádorové buňky (CTCs) či cirkulující microRNA. Dalšími možnostmi je záchyt: - fragmentovaných DNA, - změny v sekvencích DNA a/nebo RNA, - protilátek proti jednotlivým částem maligních buněk, - proteinových biomarkerů, - methylace DNA, které mění způsob exprese genu.

Ve studii PATHFINDER, jejíž výsledky byly zveřejněny na kongresu ESMO 2022 byla detekována pozitivita MCED testu (Multi-Cancer Early Detection test) u 1,4% z celkového počtu 6621 osob ve věku 50 let a více, zhoubný nádor byl potvrzen u 38% pacientů s pozitivním testem [316].

Vývoj testů včasné detekce zhoubných nádorů vyvolal v poslední době velkou pozornost. Zdá se, že 26% úmrtí souvisejících s malignitou, u lidí ve věku 50–79 let, by se dalo předejít pomocí screeningu prostřednictvím MCED [317].

I když jsou předběžné výsledky těchto testů povzbudivé, než budou moci být široce používány, musí být vyřešena řada otázek. Jednou z nich je i citlivost testu, kdy pozitivní test skutečně indikuje malignitu a kdy negativní test skutečně znamená neexistenci nádorového

onemocnění. Navíc dosud žádný z těchto diagnostických testů neprokázal snížení úmrtnosti [318], ani nebyl schválen ke klinickému použití pro screeningové účely [319-321]. Jedním z testů je test Galleri©, který využívá cell-free DNA (cfDNA) sekvenování v kombinaci se strojovým učením, jako jedním z podoborů umělé inteligence, a zahrnuje více než 50 typů malignit.

Dle posledních analýz je celková citlivost testu napříč typy a stádii malignit 51,5% a zvyšuje se s pokročilejšími fázemi onemocnění [I. stadium: 16,8% (14,5%-19,5%), stadium II: 40,4% (36,8%-44,1%), stadium III: 77,0% (73,4%-80,3%), stadium IV: 90,1% (87,5%-92,2%)][322]. Průměrná míra senzitivity u nádorů stadia I – III byla 67,6% u předem specifikovaných nádorů (karcinom kolorekta, anu, močového měchýře, jícnu, žaludku, hlavy a krku, jater a žlučodů, plic, lymfomu, vaječnicků, slinivky břišní). Specificita testu byla 99,5%, falešná pozitivita byla pouze u 0,5% testovaných. V 88,7% případů test správně identifikoval tkáň, ve které se zhoubný nádor nacházel, což by mohlo pomoci zkrátit dobu do diagnózy [322].

Dalšími MCED testy, které jsou vyvíjeny jsou např. Archer Reveal, CancerSEEK či IvyGene, pro jednotlivé orgánové lokality pak Epi proColon, Epi proLung nebo Freenome [323]. V programech screeningu zhoubných nádorů je nejdůležitějším parametrem pozitivní prediktivní hodnota testu. Je to poměr pacientů skutečně diagnostikovaných jako pozitivní, ke všem, kteří měli pozitivní výsledky testů (včetně zdravých jedinců, kteří byli jako pacienti diagnostikováni nesprávně). PPV závisí na třech parametrech: citlivosti testu; specificitě testu; a prevalenci onemocnění ve vyšetřované populaci. Pons-Beselda et al. [324] zjistili, že téměř u všech typů malignit bude PPV tohoto testu nižší než 10 %, což je číslo velmi nízké pro zavedení tohoto testu jako screeningového do klinické praxe. Stejně tak byla zjištěna poměrně nízká citlivost pro časná stádia onemocnění (17 % pro stadium I, 40% pro stadium II)[322]. Zdá se tedy, že v tuto chvíli jsou hlavními faktory, které neumožňují klinické využití ctDNA, nízká citlivost a nízká PPV [324].

Pro zavedení do klinické praxe musí jakýkoli krevní MCED test:

- detekovat všechny hlavní typy zhoubných nádorů v raném stádiu
- identifikovat ty nádory, u kterých včasná léčba prodlouží přežití
- být dostatečně specifický a citlivý
- vyhnout se detekci premaligních a benigních nádorů, které nemohou způsobit poškození

Zatím žádný z těchto testů nebyl schválen FDA či EMA jako screeningový, nicméně Galleri© je jako laboratorní test již k dispozici v USA. Zatím není jasné, zda tento test prodlužuje přežití, snižuje úmrtnost, zda nepoškozuje pacienta množstvím následných vyšetření, které musí být provedeny k potvrzení či vyvrácení malignity. Nejsou ani identifikovány další kroky, které by měly následovat v případě positivity testu.

Zatímco v léčbě zhoubných nádorů dochází k revolučnímu pokroku, výzkum včasné detekce není tak překotný. S rozvojem nových technologií je pak výzvou vytvoření takového testu, který bude s minimální invazivitou, přinášet rozsáhlou informaci včasného záchytu různých typů malignit v jedné době. Výzkum na poli tekutých biopsií je zásadní součástí této strategie [318].

3.4.2. Polygenní risk skóre

Taktéž označované jako skóre genetického rizika či skóre polygenního rizika, je kalkulace rizika konkrétního onemocnění či skupiny onemocnění na základě vlivu mnoha genetických variant, včetně jejich polymorfismů, a jejich dopadu na vznik tohoto onemocnění. Dědičnost konkrétního znaku ve více genech se označuje jako polygenní, každý z těchto genů má však malý vliv na fenotyp jedince, jejich vzájemné působení však může riziko pro vznik určitého onemocnění zvyšovat. Polygenní skóre rizika by mohlo být do budoucna základem personalizované prevence. Prostřednictvím celogenomových asociačních studií (GWAS) došlo k identifikaci genových změn, které mohou signifikantně ovlivnit vznik konkrétního zhoubného nádorového onemocnění. Využití skóre polygenního rizika v klinické praxi je aktuálně předmětem intenzivního výzkumu.

Vlastní příspěvek k problematice

ADAM, Z., J. VORLÍČEK, M. MISTŘÍK, A. ČERMÁK, M. ZAVORAL, R. KALÁBOVÁ, J. CHOVANEC, J. CRHA, J. SKŘIČKOVÁ, K. DVOŘÁK, Z. ADAMOVÁ, Z. KRÁL, L. ČERVINEK. J. CHLUPOVÁ, **J. HALÁMKOVÁ** a J. VOKURKA. Sekundární prevence zhoubných nádorů aneb jak snížit riziko úmrtí na maligní onemocnění. In: ADAM, Zdeněk, Jiří VORLÍČEK, Zdeněk BOLELOUCKÝ, Zdenka ČERMÁKOVÁ, Roman HÁJEK, Pavel CHALUPA, Renata KALÁBOVÁ, Martin KLABUSSAY, Marta KREJČÍ, Olga MAGNOVÁ, Hana NOVOTNÁ, Šárka SEDLÁČKOVÁ, Adam SVOBODNÍK, Jana ŠMARDOVÁ, Miroslav TOMÍŠKA, Jiří VOKURKA a MIROSLAV ZAORAL. *Kostní nádorová choroba*. Praha: Grada, 2005. S. 245-282. ISBN 80-247-1357-8.

4. Prevence terciární/kvarterní

4.1. Prevence terciární

Vlastní příspěvek k problematice:

2. **HALAMKOVA, J**, T KAZDA, L PEHALOVA, R GONEC, S KOZAKOVA, L BOHOVICOVA, DA KRAKOROVA, O SLABY, R DEMLOVA, M SVOBODA a I KISS. Second primary malignancies in colorectal cancer patients. *SCIENTIFIC REPORTS* [online]. 2021, **11**(1). ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:[10.1038/s41598-021-82248-7](https://doi.org/10.1038/s41598-021-82248-7)

Document Type: Article; IF = 4, 997; Quartile by IF: MULTIDISCIPLINARY SCIENCES Q2; Quartile by AIS: MULTIDISCIPLINARY SCIENCES Q2

Experimental work (%)	Supervision (%)	Manuscript (%)	Research direction (%)
70	100	90	100

V této práci jsme se zabývali retrospektivní analýzou pacientů s kolorektálním karcinomem (CRC) a identifikací sekundárních malignit u těchto nemocných. Prevalence druhých primárních malignit (SPM) v západním světě neustále roste a riziko nového primárního nádoru, u pacientů s dříve diagnostikovaným karcinomem, je přibližně 20%.

Provedli jsme retrospektivní populační kohortovou analýzu 1174 pacientů s diagnózou kolorektálního karcinomu, kteří byli diagnostikováni v období 2003-2013 se sledováním do 31.12.2018 a mediánem sledování 10,1 roku. Sekundární malignita byla diagnostikována u 234 pacientů (19,9%). Jeden sekundární primární nádor byl zjištěn celkem u 190 (16,2%), 36 (3,1%) pacientů trpělo dvěma SPM a 8 (0,7%) třemi dalšími primárními nádory. Pacienti vyššího věku, v časném stadiu a bez recidivy primárního nádoru mají vyšší riziko vzniku sekundárního nádoru. Neprokáali jsme statistickou významnost závislosti pohlaví, grade nádoru ani stavu *KRAS* ve vztahu k sekundární malignitě. Nejčastějšími malignitami doprovázejícími CRC byl, karcinom prsu, prostaty, ledviny, maligní melanom, karcinom močového měchýře a další karcinom kolorekta. Medián doby od diagnózy karcinomu prsu do vzniku CRC činil 8,9 roku a od vzniku karcinomu prostaty 3,4 roku. U nejčastějších diagnóz SPM, po primární diagnóze CRC, byl medián doby do vzniku 0-5,2 roku v závislosti na typu zhoubného nádoru.

Pacienti s určitými typy diagnóz jako je např. karcinomu prsu, prostaty nebo melanom by měli podstupovat pravidelný screening na CRC. Naopak nemocní s CRC by také měli být vyšetřeni na další CRC a také na karcinom prsu, prostaty, ledvin a močového měchýře. Starší pacienti v časných stadiích CRC by měli být vyšetřováni na druhé primární zhoubné nádory častěji než obecná populace, doba trvání screeningu by měla být alespoň 5-10 let, intervaly však zůstávají nejasné. Nemocní s CRC by měli procházet screeningem na nejčastější zhoubné nádory, měla by u nich být provedena analýza dalších rizikových faktorů a měli by být systematicky edukováni o možném vzniku dalších primárních malignit.

3. **HALAMKOVA, J *(corresponding author)***, T KAZDA, L PEHALOVA, R GONEC, S KOZAKOVA, L BOHOVICOVA, O SLABY, R DEMLOVA, M SVOBODA a I KISS. The Impact of Diabetes Mellitus on the Second Primary Malignancies in Colorectal Cancer Patients. *FRONTIERS IN ONCOLOGY* [online]. 2021, 10. ISSN 2234-943X. Dostupné z: doi:[10.3389/fonc.2020.573394](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.573394)

Document Type: Article; IF = 5,738; Quartile by IF: ONCOLOGY Q2; Quartile by AIS: ONCOLOGY Q2

Experimental work (%)	Supervision (%)	Manuscript (%)	Research direction (%)
70	100	90	100

Souvislost mezi diabetes mellitus (DM) a rizikem vzniku malignity je dobře známá. Inzulínový receptor, který je exprimován na maligních buňkách v izoformě A, usnadňuje stimulaci růstu nádorových buněk. Dále k rozvoji zhoubných nádorů přispívají hyperglykémie, která doprovází inzulínovou rezistenci vedoucí k hyperinzulinémii, inzulínu podobný růstový faktor 1, oxidační stres či zánět.

V této retrospektivní analýze jsme opět vycházeli z analýzy předchozí kohorty pacientů, do níž bylo zahrnuto 1174 pacientů s kolorektálním karcinomem. Diabetem mellitem trpělo 183 (15%) pacientů, nemocní s DM měli větší pravděpodobnost vzniku sekundárního nádoru, než nemocní bez DM (22,6% pacientů vs. u 13,8% (p=0,001)). Nejčastějšími typy SPM u pacientů s DM byli další CRC, zhoubné nádory ledviny, plic, močového měchýře a nemelanomové kožní malignity, ale pouze karcinom jater a žlučových cest byl signifikantně častější než ve skupině bez DM. Karcinom prsu byl sice druhou nejčastější malignitou ve skupině nemocných s DM, ale jeho výskyt byl nižší než ve skupině bez DM, stejně jako karcinomu prostaty. Významně vyšší výskyt SPM byl v kombinaci s DM zjištěn u starších pacientů s CRC (≥ 65 let) a u pacientů s karcinomem tlustého střeva v nižším stadiu CRC. Nebyl zjištěn žádný významný dopad na incidenci SPM při zohlednění léčby DM mezi osobami s SPM a bez SPM, včetně analýzy podávání inzulínu. Pacienti s CRC a současně s diabetes mellitus, zejména staršího věku a časného stadia karcinomu tlustého střeva, by měli být vyšetřováni na druhé primární malignity častěji než ostatní populace. Potřebná frekvence a délka screeningu však zatím není stanovena.

4. **HALAMKOVA, J, L BOHOVICOVA, L PEHALOVA, R GONEC, T STANEK, T KAZDA, L MOUKOVA, DA KRAKOROVA, S KOZAKOVA, M SVOBODA, R DEMLOVA a I KISS.** Use of Hypolipidemic Drugs and the Risk of Second Primary Malignancy in Colorectal Cancer Patients. *CANCERS* [online]. 2022, **14**(7). ISSN 2072-6694. Dostupné z: doi:[10.3390/cancers14071699](https://doi.org/10.3390/cancers14071699)

Document Type: Article; IF = 6,575; Quartile by IF: ONCOLOGY Q1; Quartile by AIS: ONCOLOGY Q2 (data from 2021)

Experimental work (%)	Supervision (%)	Manuscript (%)	Research direction (%)
70	100	80	100

Náš soubor pacientů s kolorektálním karcinomem jsme následně rozšířili o další diagnostikované nemocné, prodloužili i délku sledování a publikovali jsme analýzu, ve které jsme se zabývali rolí užívání statinů u pacientů s kolorektálním karcinomem. Cílem této studie bylo zjistit dopad hypolipidemické léčby v prevenci druhého primárního nádoru u pacientů s CRC. Do této retrospektivní analýzy bylo zařazeno 1401 pacientů s diagnostikovaným

kolorektálním karcinomem, v období 2003-2016, se sledováním do prosince 2020. SPM byla detekována u 301 pacientů (21%), incidence byla významně nižší u pacientů léčených statiny. Stratifikace podle typu malignity však odhalila zvýšený výskyt karcinomu močového měchýře a žaludku u uživatelů hypolipidemik a to i přes to, že užívání hypolipidemik bylo spojeno s nevýznamně nižším výskytem SPM obecně a antikarcinogenní účinek byl vyjádřen především u uživatelů statinů. Navzdory dopadu ochranného efektu statinů na celkovou incidenci sekundární malignity, tato data naznačují, že pacienti, kteří přežili CRC léčení hypolipidemiky, by měli být screenováni častěji na SPM, zejména na karcinom žaludku a močového měchýře.

V předchozí analýze jsme ukázali, že diabetes mellitus je negativním prognostickým faktorem u pacientů s kolorektálním karcinomem s SPM. Pacienti s chronickými onemocněními, jako je hyperlipidémie nebo diabetes mellitus, by tak měli být kandidáty na důslednou terciární prevenci založenou na personalizované analýze přidružených rizikových faktorů.

5. PEHALOVA, L, D KREJCI, J HALAMKOVA, L SMARDOVA, L SNAJDROVA a L DUSEK. Significant current epidemiological trend: Haematological malignancies as subsequent primary tumours in cancer patients. *CANCER EPIDEMIOLOGY* [online]. 2021, **72**. ISSN 1877-7821. Dostupné z: doi:[10.1016/j.canep.2021.101929](https://doi.org/10.1016/j.canep.2021.101929)

Document Type: Article; IF = 2,89; Quartile by IF: ONCOLOGY Q4; Quartile by AIS: ONCOLOGY Q3

Experimental work (%)	Supervision (%)	Manuscript (%)	Research direction (%)
-	-	20	20

Cílem této studie bylo provést komplexní analýzu dokumentující riziko výskytu následných hematologických malignit. Využili jsme data z Národního onkologického registru ČR. Zpracovali jsme záznamy o 126 822 hematologických malignitách diagnostikovaných v období 1977-2016. Věkově standardizovaný výskyt následných hematologických malignit vzrostl z 0,5 v roce 1977 na 9,1 v roce 2016. Riziko rozvoje hematologické malignity je u osob s anamnézou jakéhokoli nádorového onemocnění přibližně 1,5krát vyšší než v běžné české populaci. U pacientů s již preexistující hematologickou malignitou – především myelodysplastickým syndromem, polycythemia vera a non-Hodgkinským lymfomem – bylo prokázáno nejvyšší riziko rozvoje následné hematologické malignity. Zatímco medián přežití po první hematologické malignitě byl 2,3 roku, u následných hematologických malignit to bylo pouze 1,1 roku ($p < 0,001$). Tyto informace by měly být brány v úvahu pro správné nastavení adekvátního sledování u jednotlivých hematoonkologických diagnóz. Výsledek zpracování tohoto souboru koresponduje s našimi přechozími analýzami, z nichž vyplývá, že nemocní se

sekundární malignitou se dožívají kratší doby a často je právě druhý primární nádor důvodem jejich úmrtí.

4.2. Prevence kvarterní

Prevence samotné nemoci je významnou součástí preventivní onkologie, neméně významnou je pak prevence komplikací malignit či prevence nežádoucích účinků terapie. To vše je součástí širšího významu onkologické prevence jako takové, která by neměla být zužována pouze na předchorobí onkologicky nemocného, případně na počátek nemoci, ale měla by být součástí komplexní péče o něj. V rámci prevence kvarterní dochází k průniku s péčí paliativní. Snahou je včasná prevence průvodních projevů již nevyléčitelného nádorového onemocnění, které snižují kvalitu života či dokonce vedou k jeho zkrácení. Adekvátní analgetická terapie, výživová opatření, prevence stenóz urogenitálního, dýchacího či zažívacího traktu, snaha o stabilizaci skeletu chirurgickými výkony či radioterapií, to vše je součástí kvarterní prevence, která v sobě zahrnuje v neposlední řadě i důraz na péči psychologickou a sociální.

Vlastní příspěvek k problematice

6. **HALÁMKOVÁ, J. **(corresponding author)**** a M. PENKA. Current recommendations for the prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Klinická Onkologie* [online]. 2017, **30**(2), 100–105. Dostupné z: doi:[10.14735/amko2017100](https://doi.org/10.14735/amko2017100)

Document Type: Review; Category: ONCOLOGY; SJR Q4

Experimental work (%)	Supervision (%)	Manuscript (%)	Research direction (%)
-	80	90	80

Současná doporučení pro prevenci a terapii venózní trombembolické nemoci u onkologicky nemocných, jsme zpracovali do podoby jednoduchých guidelines, s odkazem na možné využití obecně dostupných webových kalkulačů hodnocení rizika i s individuálním doporučením preventivního či léčebného postupu.

7. **HALÁMKOVÁ, J. **(corresponding author)****, D. ADÁMKOVÁ KRÁKOROVÁ a R. DEMLOVÁ. Anisocoria as a side effect of paclitaxel treatment. *Klinická Onkologie* [online]. 2021, **34**(4), 306–308. Dostupné z: doi:[10.48095/ccko2021306](https://doi.org/10.48095/ccko2021306)

Document Type: Article; Category: ONCOLOGY; SJR Q4

Experimental work (%)	Supervision (%)	Manuscript (%)	Research direction (%)
-	100	80	100

V rámci léčby nádorového onemocnění, a to jak v paliativní, tak adjuvantní indikaci, je u řady nemocných indikována terapie taxany. Jedním z těchto preparátů je paklitaxel, který je současně jedním z nejběžnějších cytostatik používaných v onkologii, jako součást terapeutických protokolů mnoha malignit. V rámci terciární/kvarterní prevence by měl být kladen důraz na prevenci nežádoucích účinků terapie a současně prevenci návratu nemoci v důsledku předčasného ukončení léčby či redukce dávek. Jedním z nejčastějších nežádoucích účinků paklitaxelu je periferní neuropatie. Tato symptomatologie často vede právě ke snížení intenzity dávek chemoterapeutik nebo k předčasnému ukončení léčby a tím snížení efektivity onkologické léčby. V naší kazuistice popisujeme vzácný případ paklitaxelem indukované anizokorie u mladé ženy s karcinomem prsu. Oční nežádoucí účinky související s taxany jsou vzácné, s odhadovanou frekvencí asi 1%. Kromě poměrně časté obstrukce nasolakrimálního vývodu, byl popsán cystoidní makulární edém nebo ischemická retinopatie. Ve většině případů očních nežádoucích účinků vyvolaných paklitaxelem však není potřeba snižovat dávku nebo ukončit léčbu, a to ani v případě anizokorie. Nezbytná je však spolupráce onkologa se zkušeným oftalmologem.

8. **HALAMKOVA, J *(corresponding author)***, T KAZDA, D ADAMKOVA-KRAKOROVA, S RYBNICKOVA, I KISS a R DEMLOVA. Everolimus-related unilateral abdominal lymphedema in a renal cancer patient A case report. *MEDICINE* [online]. 2020, **99**(42). ISSN 0025-7974. Dostupné z: doi:[10.1097/MD.00000000000022634](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022634)

Document Type: Article; IF = 1,889; Quartile by IF: MEDICINE, GENERAL & INTERNAL Q3; Quartile by AIS: MEDICINE, GENERAL & INTERNAL Q3

Experimental work (%)	Supervision (%)	Manuscript (%)	Research direction (%)
-	100	90	100

Velmi vzácný nežádoucí účinek terapie everolimem, u pacienta s karcinomem ledviny, jsme zpracovali do kazuistického sdělení. Jednalo se o unilaterální lymfedém břišní stěny. Oboustranné otoky končetin jsou známou komplikací této terapie, ale jejich jednostranná

manifestace byla popsána jen vzácně. Méně častým typem nežádoucího účinku léčby inhibitory mTOR je lymfedém. Unilaterální lymfedém je extrémně vzácnou komplikací léčby everolimem. Do doby publikace naší kazuistiky byl dokumentován pouze u 4 případů pacientů léčených everolimem po transplantaci, a to na končetinách. V této kazuistice jsme popsali první případ pacienta, u kterého se během krátkého období léčby everolimem vyvinul jednostranný lymfedém břišní stěny. Everolimus může svým působením inhibovat lymfangiogenezi, inhibitory dráhy mTOR by tak měly být indikovány opatrně u pacientů s vysokým rizikem rozvoje lymfedému, jako jsou např. pacientky s karcinomem prsu.

Vlastní příspěvek k problematice:

9. **HALÁMKOVÁ, J. *(corresponding author)***, O. SLÁMA, D.A. KRÁKOROVÁ, R. DEMLOVÁ a J. KUŘE. Communication with cancer patient. *Vnitřní Lekarství*. 2019, **65**(5), 359–362.

Document Type: Article; Category: CARDIOLOGY + INTERNAL MEDICINE; SJR Q4

Experimental work (%)	Supervision (%)	Manuscript (%)	Research direction (%)
-	90	90	-

Pro komplexní management onkologicky nemocných je nenahraditelná správná komunikace s nemocným. Pro prevenci má však zásadní význam, a to nejen v edukačním působení, ale především získání důvěry pacienta, který je tak schopen lépe pochopit význam, dopad a nutnost preventivních intervencí.

Téma komunikace v onkologii bylo zpracováno i do kapitol publikovaných v rámci výukových materiálů pro studenty LF MU.

HALÁMKOVÁ, Jana a Ondřej SLÁMA. Komunikace s onkologickým pacientem. In: KISS, Igor, Radim NĚMEČEK, Michael DOUBEK a Rostislav VYZULA. *Klinická onkologie pro mediky: Solidní nádory, nádory dětského věku a hematologické malignity*. Třetí, přepracované a doplněné vydání. Multimediální podpora výuky klinických a zdravotnických oborů: Portál Lékařské fakulty Masarykovy univerzity [online], [cit. 21. 09. 2022]. s. 144-149. Dostupný z WWW: <https://portal.med.muni.cz/clanek-661-klinicka-onkologie-pro-mediky-solidni-nadory-nadory-detskeho-veku-a-hematologicke-malignity-treti-prepracovane-a-doplnene-vydani.html>. ISSN 1801-6103.

HALÁMKOVÁ, Jana a Ondřej SLÁMA. Onkologie a paliativní medicína. In: KUŘE, Josef. *Kapitoly z lékařské etiky. 2., upr. vyd.* Brno: Masarykova univerzita, 2012. s. 51-57. ISBN 978-80-210-5951-1.

KUŘE, Josef, Renata VESELSKÁ, Petra VYSOČANOVÁ, Kateřina KINTROVÁ, Václav ZVONÍČEK, Martin PAVLÍK, **Jana HALÁMKOVÁ** a Ondřej SLÁMA: *Kapitoly z lékařské etiky. Multimediální podpora výuky klinických a zdravotnických oborů: Portál Lékařské fakulty Masarykovy univerzity* [online], [cit. 27. 02. 2023]. Dostupný z WWW: <https://portal.med.muni.cz/clanek-561-kapitoly-z-lekarske-etiky.html>. ISSN 1801-6103.

5. Péče o duševní zdraví

Péče o duševní zdraví je jednotícím faktorem všech typů prevence. Stav psychického zdraví má významný dopad na zdraví fyzické. Poměrně logická souvislost, se začíná vědecky objasňovat až v několika posledních letech. Historie vztahu psychického nastavení a zhoubných nádorů však sahá do starověku. Již v této době lékař Galén dával do souvislosti zhoubné nádory s nadbytkem černé žluči, která byla zodpovědná za melancholii [345]. I arabští lékaři jako Avicena a Avenzoar se domnívali, že melancholická nálada může vést ke vzniku zhoubných nádorů [346]. Na začátku 17. století francouzský chirurg Claude Chapuys De Saint-Amour ve svém pojednání o rakovině poznamenal, že nádory jsou způsobeny smutkem, hněvem a neklidem [347]. V roce 1802 francouzský lékař J. B. A. Burdel, v eseji *Le cancer des mamelles* uvedl, že ženy s karcinomem prsu mají specifický psychologický profil [347]. V roce 1870 anglický chirurg James Paget ve své klasické chirurgické patologii zmínil, že emocionální poruchy, jako je hluboká úzkost a zklamání, jsou rychle následovány růstem zhoubného nádoru [347]. Vztah mentálního nastavení a nemoci je tedy zřejmý již staletí. Jeho vědeckou rovinu však v současnosti odkrývá až nový samostatný obor neurobiologie, zabývající se dopadem duševních změn na jednotlivá onemocnění, v rámci onkologie se pak tomuto tématu věnuje neuroimuno-onkologie.

Koncepce neurobiologie zhoubných nádorů je založena na několika skutečnostech:

- psychologické a potažmo sociální faktory ovlivňují incidenci a progresi zhoubných nádorů
- incidenci a progresi nádorů ovlivňují i změny aktivity nervového systému
- signalizace na úrovni onkogenů je modulována nervovým systémem
- nervovým systémem jsou ovlivněny i imunitní procesy
- inervace nádorové tkáně vede k jejímu ovlivnění, ale i zpětnému ovlivnění nervového systému nádorovou tkání
- neurotransmitery uvolňované z nervů inervujících nádorové tkáně ovlivňují růst nádoru a metastázy [347].

Snížení aktivity sympatoadrenálního systému pak může být novým preventivním přístupem doporučeným pacientům, kteří již byli onkologicky léčeni, tak jedincům se zvýšeným genetickým nebo jiným zvýšeným rizikem vzniku malignit. Tyto přístupy mohou zahrnovat jak péči o duševní zdraví na úrovni jednotlivce (snaha o nastavení vlastních mechanismů péče o duševní zdraví v rámci rodiny, práce, nejbližšího okolí), tak i na úrovni systému (dobře dostupná péče psychologická, psychiatrická, farmakoterapie duševních nemocí, případně léčba betablokátory ke snížení stimulačního účinku sympatoadrenálního systému aj.).

Podpora duševního zdraví dnes nemusí probíhat jen formou přímé osobní péče, ale díky vzrůstající technické gramotnosti obyvatel a dostupnosti internetu a mobilních zařízení lze využít i metody eHealth [348]. Individualizací různých programů k podpoře duševního zdraví onkologických pacientů lze zajistit vyšší efektivitu, větší dostupnost péče, omezit dlouhé čekací doby, snížit finanční náklady a zredukovat nutnost mobility nemocných ke konkrétnímu poskytovateli [349-351]. Péče o duševní zdraví by měla být individualizovaně zahrnuta do péče o obecnou populaci na úrovni primární prevence, ale i prevence terciární, a to nejen u pacientů s kolorektálním karcinomem. V ČR zatím nebyla efektivita eHealth programů na podporu duševního zdraví dosud zkoumána, to však není případ níže uvedeného projektu.

Vlastní příspěvek k problematice

Ověření účinnosti eHealth mobilní aplikace na podporu duševního zdraví při snižování stresu a prevenci stresem navozených změn psycho-neuroendokrinoimunologické sítě u patientek s nádorem prsu po ukončené adjuvantní chemoterapii

Projekt financovaný AZV: NU22-09-00056

Hlavní řešitel doc. PhDr. Miroslav Světlák, PhD, spoluřešitel MUDr. **Jana Halámková**, PhD

Cílem stávajícího výzkumného projektu je klinicky ověřit účinnost a do běžné komplexní onkologické péče zavést tři samostatné, osmitýdenní programy na podporu duševního zdraví – Mindfulness-Based Cognitive Therapy (MBCT-Ca), Pozitivní psychologie (PP) a Autogenní trénink (AT), a to inovativně v podobě mobilní aplikace MindCare pro „chytré telefony“. Cílem studie je zhodnotit krátkodobý a dlouhodobý efekt eHealth intervencí (MBCT-Ca, PP, AT) při zvyšování kvality života a životní spokojenosti a redukcii příznaků chronického stresu měřeného vybranými parametry stavu a funkce imunitního, endokrinního a autonomního nervového systému, a to u patientek po ukončené adjuvantní terapii pro karcinom prsu.

6. Sociální faktory

V širším kontextu je pak třeba do faktorů ovlivňující vznik a rozvoj zhoubného nádorového onemocnění zahrnout i sociální faktory. Historie zkoumání sociálních faktorů ve vztahu ke zhoubným nádorovým onemocněním sahá již do počátku dvacátého století [352] s akcentací vztahu ke konkrétním diagnózám v padesátých letech minulého století [353,354].

Jako sociální faktory označujeme takové nebiologické individuální charakteristiky jednotlivce, které mají vliv na jeho zdravotní stav. Jedná se o rasu/etnicitu, socioekonomický status (příjem, bohatství, úroveň spotřeby), příslušnost ke komunitě aj. A i když rasa/etnická příslušnost a socioekonomický status jsou zatím ve vztahu k malignitám nejlépe prozkoumány, existuje i celá řada dalších faktorů, jako je vzdělání, kvalita zdravotního systému, sexuální identita a orientace, nedůvěra ve zdravotnictví, geografie, úroveň bydlení aj. [355]. Vystavení depresivnímu a segregovanému ekonomickému a rezidenčnímu prostředí, špatný přístup ke zdravotní péči, špatný přístup ke kvalitnímu vzdělání a silnější působení psychosociálních stresorů, to vše může ovlivnit riziko vzniku zhoubných nádorů, ale i efekt onkologické terapie [355]. Poznání řady sociálních faktorů a začlenění jejich existence do vědeckého zkoumání umožní zjistit významnost jejich dopadu na vznik a rozvoj nádorového onemocnění. To v konečném důsledku může vést k odstranění modifikovatelných sociálních faktorů zvyšujících riziko zhoubného nádorového onemocnění s potenciálně významným dopadem na ekonomiku zdravotního systému. Biologický model vnímání zhoubných nádorů typický pro 19. a 20. století byl nahrazen modelem biopsychologickým, který se dostává do popředí na přelomu 20. a 21. století a postupně přechází ve 21. století v model biopsychosociální. Sociální faktory jsou tak další proměnnou, která by měla být brána v úvahu u pacientů, kteří prodělali kolorektální karcinom a měla by být zahrnuta do individuálního plánu preventivní péče.

Dobrá organizace zdravotní péče je jedním ze sociálních faktorů ovlivňující výsledky onkologické péče, a to nejen u nemocných kolorektálním karcinomem.

Vlastní příspěvek k problematice

BLAY, JY, P CASALI, C BOUVIER, C DEHAIS, I GALLOWAY, J GIETEMA, J HALAMKOVA, N HINDI, A IDBAIH, E KINLOCH, HJ KLUMPEN, T KOLAROVA, K KOPECKOVA, J LOVEY, M MAGALHAES, K OSELIN, S PIPERNO-NEUMANN, A RAVNSBAEK, M ROGASIK, A SAFWAT, S SCHEIPL, M SECKL, J TAYLOR, M TEMNYK, A TRAMA, M URBONAS, M WARTENBERG, A WEINMAN, a EURACAN NETWORK. European Reference Network for rare adult solid cancers, statement and integration to health care systems of member states: a position paper of the ERN EURACAN. *ESMO OPEN* [online]. 2021, 6(4). ISSN 2059-7029. Dostupné z: [doi:10.1016/j.esmoop.2021.100174](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100174)

Document Type: Editorial Material

Tato publikace se zabývá organizací péče o nemocné se vzácnými nádory na Evropské úrovni. Vzácné nádory představují přibližně 20-25 % všech nových maligních diagnóz. Na evropské úrovni se vzácným nádorům věnuje síť nazvaná EURACAN, která pokrývá všechny vzácné typy nádorů u dospělých a seskupuje je do deseti oblastí. Na její založení navázalo v České republice vytvoření Národních onkologických center (NOC). Budování rovného přístupu ke zdravotní péči u pacientů trpících vzácnými onemocněními má podpořit virtuální síť European Reference Networks (ERN), zahrnující poskytovatele zdravotní péče v celé Evropě. Centralizace této skupiny pacientů do NOC je zásadní pro využití nejaktuálnějších zkušeností a multidisciplinárního vysoce odborného přístupu, nicméně spolupráce mezi všemi onkologickými pracovišti různých úrovní je pro tyto nemocné klíčová.

10. WIND, A, ED HARTMAN, RRJP VAN EEKEREN, RPWF WIJN, J HALAMKOVA, J MATTSON, S SIESLING a WH VAN HARTEN. Validating a generic cancer consumer quality index in eight European countries, patient reported experiences and the influence of cultural differences. *BMC CANCER* [online]. 2021, **21**(1). ISSN 1471-2407. Dostupné z: doi:[10.1186/s12885-021-07943-0](https://doi.org/10.1186/s12885-021-07943-0)

Document Type: Article; IF = 4,638; Quartile by IF: ONCOLOGY Q1; Quartile by AIS: ONCOLOGY Q2

Experimental work (%)	Supervision (%)	Manuscript (%)	Research direction (%)
20	-	20	10

V současné době je trendem tzv. péče orientovaná na pacienta (patient-centered care), kdy je základním cílem orientace na potřeby samotných nemocných. Evropský index spotřebitelské kvality onkologicky nemocných (European Cancer Consumer Quality Index-ECCQI) je ověřeným nástrojem pro mezinárodní srovnávání zkušeností a spokojenosti pacientů. Cílem této studie bylo ověřit ECCQI u nejčastějších zhoubných nádorů, jako je karcinom prsu a prostaty a porovnat jej v rámci různých Evropských států. Dalším cílem bylo ověření vlivu kulturních faktorů konkrétní země pro jeho možné využití v mezinárodním benchmarkingu.

7. Edukace v onkoprevenci

Základem jakékoliv prevence je edukace, a to na všech úrovních společnosti, od malých dětí již v předškolním věku, přes základní či střední školství formou výukových programů [356,357] až po dospělé občany, v rámci jejich pracovních kolektivů, volnočasových aktivit či rodin.

Důležitými články pro edukativní působení jsou zaměstnanci státní správy podílející se na rozhodování v rámci regionální i národní zdravotní péče, dále plátcí péče a zdravotní pojišťovny i vedoucí představitelé státu, ti všichni mají být o aktuálních možnostech onkologické prevence náležitě edukováni.

Edukace v onkoprevenci musí být aktuální, soustavná, dlouhodobá a pravdivá, měla by odrážet nové vědecké poznatky, reagovat na aktuální mezinárodní doporučení, informovat o nových přístupech v primární prevenci, toxických látkách v zevním prostředí i nových možnostech screeningových programů.

V dnešní době nových mediálních technologií je třeba využít nástroje sociálních sítí pro oslovení mladé generace, široce rozšířená média jako rozhlas, televizi, internet pro generaci střední a starší, i formu papírových edukačních materiálů pro oslovení všech věkových kategorií. V onkoprevenci by měli být vzděláváni učitelé, aby se mohli edukaci onkoprevence věnovat v rámci běžné výuky ve školách. Lidé by se s onkologickou prevencí měli setkávat v běžném životě, nikoliv pouze pokud se o ni sami zajímají. Informační materiály by měly být permanentně přítomny v různé formě ve veřejném prostoru. Krátkodobé či nárazové kampaně nestačí. Měly by být překonávány ekonomické i sociální bariéry v informovanosti [358].

Plátcí péče a státní instituce by měli více finančně podporovat tyto edukační aktivity. A to jak na úrovni obecné populace, tak i v individualizovaném přístupu. Na individuální úrovni je klíčová práce praktických lékařů, stomatologů a gynekologů [359] a jejich působení na konkrétní jednotlivce. Dále je podstatná role onkologů pro edukaci vyléčených onkologicky nemocných. Povědomí o onkoprevenci je možno zvyšovat prostřednictvím mobilních aplikací či „smart“ technologií a využít je pro aktivní zapojení do preventivních programů. S úrovní individualizace edukace totiž souvisí i motivace jednotlivců k onkologické prevenci [360]. Čím konkrétnější doporučení jsou pro jednotlivce vytvořena, tím je větší pravděpodobnost jejich naplnění. Zvýšit motivaci obecné populace k prevenci nádorových onemocnění a snížit strach ze screeningových vyšetření je dalším klíčovým bodem na cestě ke snížení incidence a úmrtnosti na zhoubná nádorová onemocnění.

8. Umělá inteligence v onkologické prevenci

Nelze se na všechny nemocné se zhoubným nádorovým onemocněním dívat jako na jednu homogenní skupinu osob. Etiologie vzniku jejich primárního onkologického onemocnění je multifaktoriální. Množství faktorů, které ve vzniku a dynamice nádorového onemocnění hrají roli, je již nyní obrovské a není v silách jednotlivce všechny tyto faktory znát a využívat v klinické praxi. Velké množství dat, jejich analýza a hledání vzájemných souvislostí již přesáhlo lidské možnosti. Prostřednictvím složitých modelů a algoritmů umělé inteligence (AI) je možné odhalit neočekávané vztahy a souvislosti, které by jinak ve velkém množství dat zůstaly skryty [361]. Umělá inteligence se tak jeví další logickou cestou k individualizaci onkologické prevence či časně detekci zhoubných nádorových onemocnění. Využití umělé inteligence ve screeningových programech, kde je využíván obraz (radiodiagnostika, klinická fotografie, endoskopie)[362-364] zvyšuje míru detekce malignit či premaligních lézí a je již nyní součástí běžné klinické praxe na některých pracovištích. Do popředí se AI dostává i v rozvoji MCED testů a polygenního risk skóre [365]. Individualizace onkologické prevence s pomocí AI se tak stává reálnou.

Je však nutné myslet i na rizika, která využití AI přináší. Při velké heterogenitě lékařských dat napříč institucemi má výkonnost modelů tendenci klesat, jsou-li aplikovány v různých nemocnicích. Extrémně velký počet hodnocených parametrů může vést k omezení generalizovatelnosti napříč různými populacemi. AI je někdy zdravotníky vnímána jako „černá skříňka – black box“, není dostatečně vysvětleno, jak modely AI analyzují data a činí rozhodnutí. Malé množství dat také může způsobit nadměrné přizpůsobení systému, což vede k horšímu výkonu v externí testovací kohortě. Vzhledem k obavám o ochranu informací o pacientech jsou lékařská data často majetkem jednotlivých institucí a chybí systémy pro sdílení dat, které by instituce propojovaly a pomohly tak k lepšímu učení AI. A navíc, čím více dochází k digitalizaci, tím větší je riziko syndromu vyhoření a profesionální frustrace lékařů [366].

Zatím se předpokládá pouze doplňková role AI. AI může pomoci urychlit proces učení a potenciálně zvýšit horní hranice lidské výkonnosti, snížit náklady na zdravotní péči a zmenšit rozdíly v její dostupnosti v různých regionech. Jedině lidská bytost však dokáže vyvážit výstupy algoritmů s osobními příběhy pacientů. AI nikdy nemůže v rozhodování nahradit lékaře, pokud nebude schopna použít všech kvalit potřebných pro toto rozhodování, tak jako lékař. Využití umělé inteligence v medicíně je neodvratné, je nutné se však zavčas zamyslet a vyřešit celou řadu etických a právních otázek, které její používání v reálné klinické praxi budou provázet.

Vlastní příspěvek k problematice:

ZELINA P, J HALÁMKOVÁ, V NOVÁČEK. Unsupervised extraction, labelling and clustering of segments from clinical notes. 2022 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM), Las Vegas, NV, USA, 2022, p. 1362-1368, doi: [10.1109/BIBM55620.2022.9995229](https://doi.org/10.1109/BIBM55620.2022.9995229).

Nedostatek nástrojů pro přesnou extrakci informací z nestrukturovaných klinických záznamů v jazycích, které jsou z hlediska výpočetní techniky málo zastoupeny, jako je čeština, motivoval naši spolupráci s výzkumníky z oboru informačních technologií. V této práci jsme představili metodu pro získávání sémanticky označených textových segmentů z klinických záznamů, kterou jsme testovali na souboru dat českých pacientek s karcinomem prsu. Naším cílem bylo extrahovat, klasifikovat (tj. označit) a slučovat segmenty volných textových poznámek, které odpovídají specifickým klinickým rysům (např. rodinné anamnéze či komorbiditám). Prezentované výsledky ukazují praktický význam navrženého přístupu pro budování sofistikovanějších extrakčních a analytických procesů nasazených na medicínské záznamy vytvořené v českém jazyce.

9. Ostatní vybrané publikace

Vlastní příspěvek k problematice

Hledání biomarkerů prognózy a predikce odpovědi na léčbu u nemocných s kolorektálním karcinomem.

11. **HALAMKOVA, J** **(corresponding author)**, I KISS, Z PAVLOVSKY, J JARKOVSKY, J TOMASEK, S TUCEK, L HANAKOVA, M MOULIS, Z CECH, J ZAVRELOVA a M PENKA. Clinical Relevance of uPA, uPAR, PAI 1 and PAI 2 Tissue Expression and Plasma PAI 1 Level in Colorectal Carcinoma Patients. *HEPATO-GASTROENTEROLOGY* [online]. 2011, **58**(112), 1918–1925. ISSN 0172-6390. Dostupné z: doi:[10.5754/hge10232](https://doi.org/10.5754/hge10232)

Document Type: Article; IF = 0,658; Quartile by IF: GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY Q4; Quartile by AIS: GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY 0

Experimental work (%)	Supervision (%)	Manuscript (%)	Research direction (%)
70	100	90	100

Urokináza hraje zásadní roli v aktivaci plasminogenu na plasmin a spolu s jejím receptorem (uPAR), tkáňovým aktivátorem (tPA) a inhibitory urokinázy (PAI 1, PAI 2, PAI 3 a proteázový nexin) tvoří systém aktivátoru plasminogenu (PAS). Jako součást metastatické kaskády významně přispívá k invazivnímu růstu a angiogenezi maligních nádorů. Tato analýza 80 pacientů s kolorektálním karcinomem ukázala vyšší plazmatické hladiny PAI 1 před léčbou, které se po operaci nebo zahájení terapie snížily ($p=0,004$). Pacienti s vyšší plazmatickou hladinou PAI 1 před (0,013) a po terapii (0,004) měli signifikantně kratší dobu přežití. U pokročilého kolorektálního karcinomu byla zjištěna i vyšší exprese uPA ($p<0,001$), uPAR ($p<0,001$), PAI 1 ($p=0,042$) a PAI 2 ($p<0,001$). Byl prokázán vztah mezi expresí a přežitím PAI 2 ($p=0,010$) a uPAR ($p=0,019$). Byla také zjištěna korelace mezi hladinami PAI 1 v plazmě před léčbou a expresí PAI 2 ($p=0,028$) a uPAR ($p=0,043$) v tkáni nádoru. Imunohistochemická analýza PAS v nádorové tkáni a hladin PAI 1 v plazmě se zdá být užitečným prognostickým faktorem u pacientů s kolorektálním karcinomem.

12. KRAKOROVA, DA, **J HALAMKOVA** **(corresponding author)**, S TUCEK, O BILEK, J KRISTEK, T KAZDA, IS ZAMBO, R DEMLOVA a I KISS. Penis as a primary site of an extraskeletal Ewing sarcoma A case report. *MEDICINE* [online]. 2021, **100**(11). ISSN 0025-7974. Dostupné z: doi:[10.1097/MD.00000000000025074](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025074)

Document Type: Article; IF = 1,817; Quartile by IF: MEDICINE, GENERAL & INTERNAL Q3; Quartile by AIS: MEDICINE, GENERAL & INTERNAL Q3

Experimental work (%)	Supervision (%)	Manuscript (%)	Research direction (%)
-	80	50	-

Vzácnou variantu Ewingova sarkomu, ve vzácně lokalitě v penisu, jsme publikovali v podobě kazuistiky.

10. Závěr

Onkologická prevence má v ČR většinou charakter neindividualizované péče. Personalizace prevence, stejně jako personalizace onkologické terapie, by měla mít výsádnější postavení v osobním přístupu ke konkrétnímu pacientovi. Je jisté, že jedinci se zvýšeným genetickým rizikem vzniku zhoubných nádorů střeva podstupují častější kolonoskopická vyšetření než běžná populace. Genetické riziko je však jen malou součástí toho, co by mělo být bráno v úvahu při sestavení plánu onkologické prevence. Do komplexního rozhodování o individuální strategii onkologické prevence je nutno zahrnout i další rizikové faktory, jako jsou nadváha, kouření, fyzická neaktivita, nezdravá výživa, životní prostředí, chronická onemocnění, předchozí existenci malignit, pracovní zátěž, a to jak toxickými látkami, tak i stresovou a v neposlední řadě i duševní stav pacienta a jeho sociální anamnézu. Je jisté, že výčet těchto faktorů však není úplný. Není ale v lidských silách kombinovat všechny možné rizikové faktory konkrétní osoby a z nich vyvodit potřebná doporučení. V tomto směru by nám měla být nápomocna umělá inteligence, ta může stanovit vhodný směr, kterým by se plán personalizované onkologické prevence měl ubírat. Riziko malignity není možné předpovědět prostřednictvím jednoho faktoru. Jedině správná kombinace zevních a vnitřních rizikových faktorů společně, poskytuje komplexnější a přesnější posouzení rizika pro každého jedince. Individuální plán preventivní onkologické péče by měl být také pravidelně aktualizován.

Individualizace preventivní péče neznamena zaměřit se jen na příčiny vzniku malignity, ale směřuje i k pochopení biologického chování a rozpoznání přesných molekulárních mechanismů, které zabraňují tomu, aby se premaligní stavy staly invazivní malignitou. Proto, abychom byli schopni nastavit efektivní, levné a minimálně intervenční preventivní postupy, bychom měli také porozumět mikroprostředí, které umožňuje růst nádoru u jednoho člověka a maří jeho růst u druhého. Studium izolovaného chování tkáně mimo komplexní biologické mechanismy nemusí být tou správnou cestou k pochopení tak složitého procesu, jakým je kancerogeneze. Je naším úkolem porozumět i tomu, jak samotné chování člověka v konkrétním prostředí ovlivňuje riziko vzniku zhoubného nádoru, jak nastavit vhodnou motivaci ke zdravému životnímu stylu. Jedinou správnou cestou je pak brát v úvahu všechny možné proměnné. Z preventivního působení se pak stává komplexní proces, v jehož centru je samotná individualita člověka. Snahou je vybudovat takové preventivní přístupy, které budou mít pro konkrétního jednotlivce jasný benefit.

Onkologická prevence prostupuje všemi obory klinické medicíny, provází nemocné ještě v předchorobí a dále v průběhu diagnostiky nádorového onemocnění i jeho léčby, a to jak kurativní, tak i paliativní. Každý okamžik našeho rozhodování o diagnosticko-terapeutické strategii konkrétního onemocnění by měl být doprovázen snahou minimalizovat diagnostické zákroky i terapeutické procesy a jejich negativní dopady na pacienta, a snahou o maximální profit nemocného v podobě vyléčení či delšího přežití v dobré kvalitě života. A to vše, v širším slova smyslu, naplňuje obsah prevence. Směrů, kterým lze onkologickou prevenci

individualizovat, je jistě mnoho. Na modelu kolorektálního karcinomu jsem se snažila nastínit jen malou část z nich. Je jisté, že řada zmíněných preventivních postupů a opatření primární prevence není zaměřena pouze na kolorektální karcinom, ale i ty je možno individualizovat ve vztahu k charakteristikám jednotlivce. V případě sekundární prevence lze již dosáhnout vyšší míry individualizace v podobě diagnostiky hereditárních syndromů a volby nejvhodnějších screeningových metod. V terciární prevenci pak individualizace nabírá jasnějších obrysů, zvláště s důrazem na prevenci vzniku sekundárních malignit.

Onkologická prevence však musí začít ještě daleko dříve, než se z člověka stane pacient. Prevence zasahuje totiž do života každého z nás osobně.

11. Literatura

- [1] BRAY, Freddie a Isabelle SOERJOMATARAM. The Changing Global Burden of Cancer: Transitions in Human Development and Implications for Cancer Prevention and Control. In: Hellen GELBAND, Prabhat JHA, Rengaswamy SANKARANARAYANAN a Susan HORTON, ed. *Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3)* [online]. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, 2015 [vid. 2023-02-09]. ISBN 978-1-4648-0349-9. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343643/>
- [2] FERLAY, J, M LAVERSANNE, M ERVIK, F LAM, M COLOMBET, L MERY, M PIÑEROS, A ZNAOR, I SOERJOMATARAM a F BRAY. Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. [online]. 2020 [vid. 2023-02-09]. Dostupné z: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en>
- [3] CANCER RESEARCH UK, Cancer incidence statistics, Cancer incidence for all cancers combined [online]. [vid. 2023-06-09]. Dostupné z: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/incidence#heading-Zero>
- [4] FERLAY, J, M LAVERSANNE, M ERVIK, F LAM, M COLOMBET, L MERY, M PIÑEROS, A ZNAOR, I SOERJOMATARAM a F BRAY. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. [online]. 2020 [vid. 2023-02-09]. Dostupné z: <https://gco.iarc.fr/today/en>
- [5] *Ageing and health* [online]. [vid. 2022-09-15]. Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
- [6] *Onkoprevence pro Českou republiku* » *Linkos.cz* [online]. [vid. 2022-08-18]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/prevence-a-skrining/onkoprevence-pro-ceskou-republiku-1/>
- [7] BRENNER, Hermann a Chen CHEN. The colorectal cancer epidemic: challenges and opportunities for primary, secondary and tertiary prevention. *British Journal of Cancer* [online]. 2018, **119**(7), 785–792. ISSN 1532-1827. Dostupné z: doi:10.1038/s41416-018-0264-x
- [8] WINN, Aaron N., Donatus U. EKWUEME, Gery P. GUY a Peter J. NEUMANN. Cost-Utility Analysis of Cancer Prevention, Treatment, and Control: A Systematic Review. *American Journal of Preventive Medicine* [online]. 2016, **50**(2), 241–248. ISSN 1873-2607. Dostupné z: doi:10.1016/j.amepre.2015.08.009
- [9] WILD, Christopher P., Carolina ESPINA, Linda BAULD, Bernardo BONANNI, Hermann BRENNER, Karen BROWN, Joakim DILLNER, David FORMAN, Ellen KAMPMAN, Mef NILBERT, Karen STEINDORF, Hans STORM, Paolo VINEIS, Michael BAUMANN a Joachim SCHÜZ. Cancer Prevention Europe. *Molecular Oncology* [online]. 2019, **13**(3), 528–534. ISSN 1878-0261. Dostupné z: doi:10.1002/1878-0261.12455
- [10] SOUMAROVÁ, Renata a Martina KUBECOVÁ. *Učební texty pro studenty 3. LF* [online]. 2. vyd. Praha: Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF a FNKV, 2019 [vid. 2022-08-17]. ISBN 978-80-87878-37-8. Dostupné z: <http://www.lf3.cuni.cz/3LF-1478.html>
- [11] BENTZEN, Niels. *Wonca International Dictionary for General/Family* [online]. Copenhagen: Wonca International Classification Committee, 2003 [vid. 2022-08-18]. Dostupné z: <http://www.ph3c.org/ph3c/docs/27/000092/0000052.pdf>

- [12] MARTINS, Carlos, Maciek GODYCKI-CWIRKO, Bruno HELENO a John BRODERSEN. Quaternary prevention: reviewing the concept. *The European Journal of General Practice* [online]. 2018, **24**(1), 106–111. ISSN 1751-1402. Dostupné z: doi:10.1080/13814788.2017.1422177
- [13] KISLING, Lisa A. a Joe M DAS. Prevention Strategies. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 [vid. 2022-08-18]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537222/>
- [14] SERRANO, Davide, Bernardo BONANNI a Karen BROWN. Therapeutic cancer prevention: achievements and ongoing challenges – a focus on breast and colorectal cancer. *Molecular Oncology* [online]. 2019, **13**(3), 579–590. ISSN 1574-7891. Dostupné z: doi:10.1002/1878-0261.12461
- [15] DECENSI, Andrea, Mangesh A THORAT, Bernardo BONANNI, Samuel G SMITH a Jack CUZICK. Barriers to preventive therapy for breast and other major cancers and strategies to improve uptake. *ecancermedicalscience* [online]. 2015, **9**, 595. ISSN 1754-6605. Dostupné z: doi:10.3332/ecancer.2015.595
- [16] ISLAMI, Farhad, Ann GODING SAUER, Kimberly D. MILLER, Rebecca L. SIEGEL, Stacey A. FEDEWA, Eric J. JACOBS, Marjorie L. MCCULLOUGH, Alpa V. PATEL, Jiemin MA, Isabelle SOERJOMATARAM, W. Dana FLANDERS, Otis W. BRAWLEY, Susan M. GAPSTUR a Ahmedin JEMAL. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA: a cancer journal for clinicians* [online]. 2018, **68**(1), 31–54. ISSN 1542-4863. Dostupné z: doi:10.3322/caac.21440
- [17] NATIONAL CENTER FOR CHRONIC DISEASE PREVENTION AND HEALTH PROMOTION (US) OFFICE ON SMOKING AND HEALTH. *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General* [online]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US), 2014 [vid. 2022-08-07]. Reports of the Surgeon General. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179276/>
- [18] DENNY, Lynette, Ahmedin JEMAL, Mary SCHUBAUER-BERIGAN, Farhad ISLAMI, Nadia VILAHUR, Miranda FIDLER, Diana SARFATI, Isabelle SOERJOMATARAM, Catherine DE MARTEL a Salvatore VACCARELLA. Social inequalities in cancer risk factors and health-care access. In: Salvatore VACCARELLA, Joannie LORTET-TIEULENT, Rodolfo SARACCI, David I. CONWAY, Kurt STRAIF a Christopher P. WILD, ed. *Reducing social inequalities in cancer: evidence and priorities for research* [online]. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer, 2019 [vid. 2022-08-17], IARC Scientific Publications. ISBN 978-92-832-2223-1. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK566202/>
- [19] CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (US), NATIONAL CENTER FOR CHRONIC DISEASE PREVENTION AND HEALTH PROMOTION (US), a OFFICE ON SMOKING AND HEALTH (US). *How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General* [online]. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services, 2010 [vid. 2022-08-07]. Publications and Reports of the Surgeon General. ISBN 978-0-16-084078-4. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53017/>
- [20] IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS. *Personal Habits and Indoor Combustions* [online]. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer, 2012. IARC Monographs. ISBN 978-92-832-1322-2. Dostupné z: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The->

Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Personal-Habits-And-Indoor-Combustions-2012

- [21] IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS. *Smokeless Tobacco and Some Tobacco-specific N-Nitrosamines* [online]. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer, 2007. IARC Monographs. ISBN 978-92-832-1289-8. Dostupné z: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Smokeless-Tobacco-And-Some-Tobacco-specific-Em-N-Em--Nitrosamines-2007>
- [22] CHANG, Cindy M., Catherine G. COREY, Brian L. ROSTRON a Benjamin J. APELBERG. Systematic review of cigar smoking and all cause and smoking related mortality. *BMC public health* [online]. 2015, **15**, 390. ISSN 1471-2458. Dostupné z: [doi:10.1186/s12889-015-1617-5](https://doi.org/10.1186/s12889-015-1617-5)
- [23] WYSS, Annah, Mia HASHIBE, Shu-Chun CHUANG, Yuan-Chin Amy LEE, Zuo-Feng ZHANG, Guo-Pei YU, Deborah M. WINN, Qingyi WEI, Renato TALAMINI, Neonila SZESZENIA-DABROWSKA, Erich M. STURGIS, Elaine SMITH, Oxana SHANGINA, Stephen M. SCHWARTZ, Stimson SCHANTZ, Peter RUDNAI, Mark P. PURDUE, Jose ELUF-NETO, Joshua MUSCAT, Hal MORGENSTERN, Pedro MICHALUART, Ana MENEZES, Elena MATOS, Ioan Nicolae MATES, Jolanta LISSOWSKA, Fabio LEVI, Philip LAZARUS, Carlo LA VECCHIA, Sergio KOIFMAN, Rolando HERRERO, Richard B. HAYES, Silvia FRANCESCHI, Victor WÜNSCH-FILHO, Leticia FERNANDEZ, Eleonora FABIANOVA, Alexander W. DAUDT, Luigino DAL MASO, Maria Paula CURADO, Chu CHEN, Xavier CASTELLSAGUE, Marcos Brasilino DE CARVALHO, Gabriella CADONI, Stefania BOCCIA, Paul BRENNAN, Paolo BOFFETTA a Andrew F. OLSHAN. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *American Journal of Epidemiology* [online]. 2013, **178**(5), 679–690. ISSN 1476-6256. Dostupné z: [doi:10.1093/aje/kwt029](https://doi.org/10.1093/aje/kwt029)
- [24] COBB, Caroline, Kenneth D. WARD, Wasim MAZIAK, Alan L. SHIHADDEH a Thomas EISSENBERG. Waterpipe Tobacco Smoking: An Emerging Health Crisis in the United States. *American journal of health behavior*. 2010, **34**(3), 275–285. ISSN 1087-3244. Dostupné z: [doi:10.5993/ajhb.34.3.3](https://doi.org/10.5993/ajhb.34.3.3)
- [25] PRIGNOT, J. J., A. J. SASCO, E. POULET, P. C. GUPTA a T. Y. ADITAMA. Alternative forms of tobacco use. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*. 2008, **12**(7), 718–727. ISSN 1027-3719
- [26] ST HELEN, Gideon, Peyton JACOB III, Natalie NARDONE a Neal L. BENOWITZ. IQOS: examination of Philip Morris International's claim of reduced exposure. *Tobacco Control* [online]. 2018, **27**(Suppl 1), s30–s36. ISSN 1468-3318. Dostupné z: [doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054321](https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054321)
- [27] SCHULLER, Hildegard M. Is cancer triggered by altered signalling of nicotinic acetylcholine receptors? *Nature Reviews. Cancer* [online]. 2009, **9**(3), 195–205. ISSN 1474-1768. Dostupné z: [doi:10.1038/nrc2590](https://doi.org/10.1038/nrc2590)
- [28] GRANDO, Sergei A. Connections of nicotine to cancer. *Nature Reviews. Cancer* [online]. 2014, **14**(6), 419–429. ISSN 1474-1768. Dostupné z: [doi:10.1038/nrc3725](https://doi.org/10.1038/nrc3725)
- [29] MRAVEC, Boris, Miroslav TIBENSKY, Lubica HORVATHOVA a Pavel BABAL. E-Cigarettes and Cancer Risk. *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)* [online]. 2020, **13**(2), 137–144. ISSN 1940-6215. Dostupné z: [doi:10.1158/1940-6207.CAPR-19-0346](https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-19-0346)

- [30] RUTLEDGE, Alison, Phillip JOBLING, Marjorie M. WALKER, Jim W. DENHAM a Hubert HONDERMARCK. Spinal Cord Injuries and Nerve Dependence in Prostate Cancer. *Trends in Cancer* [online]. 2017, **3**(12), 812–815. ISSN 2405-8025. Dostupné z: doi:10.1016/j.trecan.2017.10.001
- [31] NAGARAJA, Archana S., Nouara C. SADAOUI, Susan K. LUTGENDORF, Lois M. RAMONDETTA a Anil K. SOOD. β -blockers: a new role in cancer chemotherapy? *Expert Opinion on Investigational Drugs* [online]. 2013, **22**(11), 1359–1363. ISSN 1744-7658. Dostupné z: doi:10.1517/13543784.2013.825250
- [32] MIROSEVIC, Spela, Booil JO, Helena C. KRAEMER, Mona ERSHADI, Eric NERI a David SPIEGEL. “Not just another meta-analysis”: Sources of heterogeneity in psychosocial treatment effect on cancer survival. *Cancer Medicine* [online]. 2019, **8**(1), 363–373. ISSN 2045-7634. Dostupné z: doi:10.1002/cam4.1895
- [33] TERIBA, Aminat, Uchenna MBAMA, Shivanna SHARMA, Ariam ABRAHAM a Uche Anadu NDEFO. Evidence against e-cigarettes for smoking cessation. *Journal of the American Pharmacists Association: JAPhA* [online]. 2021, **61**(5), e55–e58. ISSN 1544-3450. Dostupné z: doi:10.1016/j.japh.2021.05.001
- [34] UNITED STATES PUBLIC HEALTH SERVICE OFFICE OF THE SURGEON GENERAL a NATIONAL CENTER FOR CHRONIC DISEASE PREVENTION AND HEALTH PROMOTION (US) OFFICE ON SMOKING AND HEALTH. *Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General* [online]. Washington (DC): US Department of Health and Human Services, 2020 [vid. 2022-08-13]. Publications and Reports of the Surgeon General. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555591/>
- [35] GONZALES, David, Stephen I. RENNARD, Mitchell NIDES, Cheryl ONCKEN, Salomon AZOULAY, Clare B. BILLING, Eric J. WATSKY, Jason GONG, Kathryn E. WILLIAMS, Karen R. REEVES, a VARENICLINE PHASE 3 STUDY GROUP. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* [online]. 2006, **296**(1), 47–55. ISSN 1538-3598. Dostupné z: doi:10.1001/jama.296.1.47
- [36] JORENBY, Douglas E., J. Taylor HAYS, Nancy A. RIGOTTI, Salomon AZOULAY, Eric J. WATSKY, Kathryn E. WILLIAMS, Clare B. BILLING, Jason GONG, Karen R. REEVES, a VARENICLINE PHASE 3 STUDY GROUP. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* [online]. 2006, **296**(1), 56–63. ISSN 1538-3598. Dostupné z: doi:10.1001/jama.296.1.56
- [37] STEINBERG, Michael B., Shelley GREENHAUS, Amy C. SCHMELZER, Michelle T. BOVER, Jonathan FOULDS, Donald R. HOOVER a Jeffrey L. CARSON. Triple-combination pharmacotherapy for medically ill smokers: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine* [online]. 2009, **150**(7), 447–454. ISSN 1539-3704. Dostupné z: doi:10.7326/0003-4819-150-7-200904070-00004
- [38] AUBIN, H.-J., A. BOBAK, J. R. BRITTON, C. ONCKEN, C. B. BILLING, J. GONG, K. E. WILLIAMS a K. R. REEVES. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised open-label trial. *Thorax* [online]. 2008, **63**(8), 717–724. ISSN 1468-3296. Dostupné z: doi:10.1136/thx.2007.090647*
- [39] BAKER, Timothy B., Megan E. PIPER, James H. STEIN, Stevens S. SMITH, Daniel M. BOLT, David L. FRASER a Michael C. FIORE. Effects of Nicotine Patch vs Varenicline vs Combination Nicotine Replacement Therapy on Smoking Cessation at 26 Weeks: A

- Randomized Clinical Trial. *JAMA* [online]. 2016, **315**(4), 371–379. ISSN 1538-3598. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2015.19284
- [40] ROSE, Jed E. a Frédérique M. BEHM. Combination Varenicline/Bupropion Treatment Benefits Highly Dependent Smokers in an Adaptive Smoking Cessation Paradigm. *Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* [online]. 2017, **19**(8), 999–1002. ISSN 1469-994X. Dostupné z: doi:10.1093/ntr/ntw283
- [41] COURTNEY, Ryan J., Hayden MCROBBIE, Piotr TUTKA, Natasha A. WEAVER, Dennis PETRIE, Colin P. MENDELSON, Anthony SHAKESHAFT, Saki TALUKDER, Christel MACDONALD, Dennis THOMAS, Benjamin C. H. KWAN, Natalie WALKER, Coral GARTNER, Richard P. MATTICK, Christine PAUL, Stuart G. FERGUSON, Nicholas A. ZWAR, Robyn L. RICHMOND, Christopher M. DORAN, Veronica C. BOLAND, Wayne HALL, Robert WEST a Michael FARRELL. Effect of Cytisine vs Varenicline on smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA* [online]. 2021, **326**(1), 56–64. ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2021.7621
- [42] BRICKER, Jonathan B., Noreen L. WATSON, Kristin E. MULL, Brianna M. SULLIVAN a Jaimee L. HEFFNER. Efficacy of Smartphone Applications for Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine* [online]. 2020, **180**(11), 1472–1480. ISSN 2168-6114. Dostupné z: doi:10.1001/jamainternmed.2020.4055
- [43] MATULEWICZ, Richard S., Scott SHERMAN a Marc A. BJURLIN. Smoking Cessation and Cancer Survivorship. *JAMA* [online]. 2020, **324**(14), 1475. ISSN 1538-3598. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2020.16277
- [44] BARNETT, Tracey E., Yan LU, Aaron W. GEHR, Bassam GHABACH a Rohit P. OJHA. Smoking cessation and survival among people diagnosed with non-metastatic cancer. *BMC cancer* [online]. 2020, **20**(1), 726. ISSN 1471-2407. Dostupné z: doi:10.1186/s12885-020-07213-5
- [45] LIGIBEL, Jennifer A., Kari BOHLKE, Anne M. MAY, Steven K. CLINTON, Wendy DEMARK-WAHNEFRIED, Susan C. GILCHRIST, Melinda L. IRWIN, Michele LATE, Sami MANSFIELD, Timothy F. MARSHALL, Jeffrey A. MEYERHARDT, Cynthia A. THOMSON, William A. WOOD a Catherine M. ALFANO. Exercise, Diet, and Weight Management During Cancer Treatment: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2022, **40**(22), 2491–2507. ISSN 0732-183X. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.22.00687
- [46] HASLAM, David W. a W. Philip T. JAMES. Obesity. *Lancet (London, England)* [online]. 2005, **366**(9492), 1197–1209. ISSN 1474-547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(05)67483-1
- [47] SCHMITZ, Kathryn. Physical activity and breast cancer survivorship. *Recent Results in Cancer Research. Fortschritte Der Krebsforschung. Progres Dans Les Recherches Sur Le Cancer* [online]. 2011, **186**, 189–215. ISSN 0080-0015. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-642-04231-7_8
- [48] MCTIERNAN, Anne, Christine M. FRIEDENREICH, Peter T. KATZMARZYK, Kenneth E. POWELL, Richard MACKO, David BUCHNER, Linda S. PESCATELLO, Bonny BLOODGOOD, Bethany TENNANT, Alison VAUX-BJERKE, Stephanie M. GEORGE, Richard P. TROIANO, Katrina L. PIERCY, a 2018 PHYSICAL ACTIVITY GUIDELINES ADVISORY COMMITTEE*. Physical Activity in Cancer Prevention and Survival: A Systematic Review. *Medicine and Science in Sports and Exercise* [online]. 2019, **51**(6), 1252–1261. ISSN 1530-0315. Dostupné z: doi:10.1249/MSS.0000000000001937

- [49] PATTERSON, Richard, Eoin MCNAMARA, Marko TAINIO, Thiago Hérick DE SÁ, Andrea D. SMITH, Stephen J. SHARP, Phil EDWARDS, James WOODCOCK, Søren BRAGE a Katrien WIJNDAELE. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis. *European Journal of Epidemiology* [online]. 2018, **33**(9), 811–829. ISSN 1573-7284. Dostupné z: doi:10.1007/s10654-018-0380-1
- [50] PEKMEZI, Dorothy W. a Wendy DEMARK-WAHNEFRIED. Updated evidence in support of diet and exercise interventions in cancer survivors. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)* [online]. 2011, **50**(2), 167–178. ISSN 1651-226X. Dostupné z: doi: 10.3109/0284186X.2010.529822
- [51] ROCK, Cheryl L., Cynthia A. THOMSON, Kristen R. SULLIVAN, Carol L. HOWE, Lawrence H. KUSHI, Bette J. CAAN, Marian L. NEUHOUSER, Elisa V. BANDERA, Ying WANG, Kimberly ROBIEN, Karen M. BASEN-ENGQUIST, Justin C. BROWN, Kerry S. COURNEYA, Tracy E. CRANE, David O. GARCIA, Barbara L. GRANT, Kathryn K. HAMILTON, Sheri J. HARTMAN, Stacey A. KENFIELD, Maria Elena MARTINEZ, Jeffrey A. MEYERHARDT, Larissa NEKHLYUDOV, Linda OVERHOLSER, Alpa V. PATEL, Bernardine M. PINTO, Mary E. PLATEK, Erika REES-PUNIA, Colleen K. SPEES, Susan M. GAPSTUR a Marjorie L. MCCULLOUGH. American Cancer Society nutrition and physical activity guideline for cancer survivors. *Ca-A Cancer Journal for Clinicians* [online]. 2022, **72**(3), 230–262. ISSN 0007-9235. Dostupné z: doi:10.3322/caac.21719
- [52] FRIEDENREICH, Christine M. The role of physical activity in breast cancer etiology. *Seminars in Oncology* [online]. 2010, **37**(3), 297–302. ISSN 1532-8708. Dostupné z: doi:10.1053/j.seminoncol.2010.05.008
- [53] WOLIN, K. Y., Y. YAN, G. A. COLDITZ a I.-M. LEE. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *British Journal of Cancer* [online]. 2009, **100**(4), 611–616. ISSN 1532-1827. Dostupné z: doi:10.1038/sj.bjc.6604917*
- [54] O’RORKE, Michael A., Marie M. CANTWELL, Chris R. CARDWELL, Helen G. MULHOLLAND a Liam J. MURRAY. Can physical activity modulate pancreatic cancer risk? A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer* [online]. 2010, **126**(12), 2957–2968. ISSN 1097-0215. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.24997
- [55] LIU, YuPeng, FuLan HU, DanDan LI, Fan WANG, Lin ZHU, WangYang CHEN, Jie GE, RuiHua AN a YaShuang ZHAO. Does physical activity reduce the risk of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *European Urology* [online]. 2011, **60**(5), 1029–1044. ISSN 1873-7560. Dostupné z: doi:10.1016/j.eururo.2011.07.007
- [56] BEHRENS, Gundula, Carmen JOCHEM, Marlen KEIMLING, Cristian RICCI, Daniela SCHMID a Michael Fred LEITZMANN. The association between physical activity and gastroesophageal cancer: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology* [online]. 2014, **29**(3), 151–170. ISSN 1573-7284. Dostupné z: doi:10.1007/s10654-014-9895-2
- [57] MOORE, Steven C., I.-Min LEE, Elisabete WEIDERPASS, Peter T. CAMPBELL, Joshua N. SAMPSON, Cari M. KITAHARA, Sarah K. KEADLE, Hannah AREM, Amy BERRINGTON DE GONZALEZ, Patricia HARTGE, Hans-Olov ADAMI, Cindy K. BLAIR, Kristin B. BORCH, Eric BOYD, David P. CHECK, Agnès FOURNIER, Neal D. FREEDMAN, Marc GUNTER, Mattias JOHANNSSON, Kay-Tee KHAW, Martha S. LINET, Nicola ORSINI, Yikyung PARK, Elio RIBOLI, Kim ROBIEN, Catherine SCHAIRER, Howard SESSO, Michael SPRIGGS, Roy VAN DUSEN, Alicja WOLK, Charles E. MATTHEWS a Alpa V. PATEL. Association of Leisure-Time Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults. *JAMA*

- internal medicine* [online]. 2016, **176**(6), 816–825. ISSN 2168-6114. Dostupné z: doi:10.1001/jamainternmed.2016.1548
- [58] GEBRUERS, Nick, Melissa CAMBERLIN, Fleur THEUNISSEN, Wiebren TJALMA, Hanne VERBELEN, Timia VAN SOOM a Eric VAN BREDA. The effect of training interventions on physical performance, quality of life, and fatigue in patients receiving breast cancer treatment: a systematic review. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* [online]. 2019, **27**(1), 109–122. ISSN 1433-7339. Dostupné z: doi:10.1007/s00520-018-4490-9
- [59] DHILLON, Haryana M., Hidde P. VAN DER PLOEG, Melanie L. BELL, Michael BOYER, Stephen CLARKE a Janette VARDY. The impact of physical activity on fatigue and quality of life in lung cancer patients: a randomised controlled trial protocol. *BMC cancer* [online]. 2012, **12**, 572. ISSN 1471-2407. Dostupné z: doi:10.1186/1471-2407-12-572
- [60] BROWN, Justin C., Kerri WINTERS-STONE, Augustine LEE a Kathryn H. SCHMITZ. Cancer, physical activity, and exercise. *Comprehensive Physiology* [online]. 2012, **2**(4), 2775–2809. ISSN 2040-4603. Dostupné z: doi:10.1002/cphy.c120005
- [61] WANG, Qiaoyun a Wenli ZHOU. Roles and molecular mechanisms of physical exercise in cancer prevention and treatment. *Journal of Sport and Health Science* [online]. 2021, **10**(2), 201–210. ISSN 2213-2961. Dostupné z: doi:10.1016/j.jshs.2020.07.008
- [62] SIMÓ, Marta, Xavier NAVARRO, Victor J. YUSTE a Jordi BRUNA. Autonomic nervous system and cancer. *Clinical Autonomic Research: Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society* [online]. 2018, **28**(3), 301–314. ISSN 1619-1560. Dostupné z: doi:10.1007/s10286-018-0523-1
- [63] COOPER, Timothy M., Paula S. MCKINLEY, Teresa E. SEEMAN, Tse-Hwei CHOO, Seonjoo LEE a Richard P. SLOAN. Heart Rate Variability Predicts Levels of Inflammatory Markers: Evidence for the Vagal Anti-Inflammatory Pathway. *Brain, behavior, and immunity* [online]. 2015, **49**, 94–100. ISSN 0889-1591. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbi.2014.12.017
- [64] WANG, Jingfeng, Jian LIU, Longfei GAO, Guangqiao LI, Yilin SUN a Bo SHI. Heart Rate Variability is an Independent Predictor of Lymph Node Metastasis in Patients with Cervical Cancer. *Cancer Management and Research* [online]. 2021, **13**, 8821–8830. ISSN 1179-1322. Dostupné z: doi:10.2147/CMAR.S336268
- [65] ZHOU, Xin, Zhaolai MA, Lingfu ZHANG, Shuzhe ZHOU, Jilian WANG, Bingyan WANG a Wei FU. Heart rate variability in the prediction of survival in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Research* [online]. 2016, **89**, 20–25. ISSN 1879-1360. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpsychores.2016.08.004
- [66] COUMBE, Ben G. T. a John D. GROARKE. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Patients with Cancer. *Current Cardiology Reports* [online]. 2018, **20**(8), 69. ISSN 1534-3170. Dostupné z: doi:10.1007/s11886-018-1010-y
- [67] BOWER, Julianne E., Kate BAK, Ann BERGER, William BREITBART, Carmelita P. ESCALANTE, Patricia A. GANZ, Hester Hill SCHNIPPER, Christina LACCHETTI, Jennifer A. LIGIBEL, Gary H. LYMAN, Mohammed S. OGAILY, William F. PIRL, Paul B. JACOBSEN, a AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* [online]. 2014, **32**(17), 1840–1850. ISSN 1527-7755. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2013.53.4495

- [68] HANSON FROST, Marlene, Vera J. SUMAN, Teresa A. RUMMANS, Ann Marie DOSE, Michelle TAYLOR, Paul NOVOTNY, Ruth JOHNSON a Roger E. EVANS. Physical, psychological and social well-being of women with breast cancer: the influence of disease phase. *Psycho-Oncology* [online]. 2000, **9**(3), 221–231. ISSN 1099-1611. Dostupné z: doi:10.1002/1099-1611(200005/06)9:3<221::AID-PON456>3.0.CO;2-T
- [69] CROSSWELL, Alexandra D., Kimberly G. LOCKWOOD, Patricia A. GANZ a Julienne E. BOWER. Low heart rate variability and cancer-related fatigue in breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology* [online]. 2014, **45**, 58–66. ISSN 1873-3360. Dostupné z: doi:10.1016/j.psyneuen.2014.03.011
- [70] KENFIELD, Stacey A., Meir J. STAMPFER, Edward GIOVANNUCCI a June M. CHAN. Physical activity and survival after prostate cancer diagnosis in the health professionals follow-up study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* [online]. 2011, **29**(6), 726–732. ISSN 1527-7755. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2010.31.5226
- [71] GOLBIDI, Saeid a Ismail LAHER. Exercise induced adipokine changes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Res.* 2014, 2014: 726861. ISSN 2314-6753. Dostupné z: doi: 10.1155/2014/726861
- [72] JURDANA, Mihaela. Physical activity and cancer risk. Actual knowledge and possible biological mechanisms. *Radiol Oncol.* 2021, **55**(1), 7-17. ISSN 1318-2099. Dostupné z: doi: 10.2478/raon-2020-0063
- [73] ENNOUR-IDRISSI, Kaoutar, Elizabeth MAUNSELL a Caroline DIORIO. Effect of physical activity on sex hormones in women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res.* 2015, **17**(1), 139. ISSN: 1465-542X Dostupné z: doi: 10.1186/s13058-015-0647-3
- [74] ASHCRAFT, Kathleen A., Allison Betof WARNER, Lee W. JONES a Mark W. DEWHIRST. Exercise as Adjunct Therapy in Cancer. *Seminars in Radiation Oncology* [online]. 2019, **29**(1), 16–24. ISSN 1532-9461. Dostupné z: doi:10.1016/j.semradonc.2018.10.001
- [75] LI, Cuicui, Chenglin ZHOU a Rena LI. Can exercise ameliorate aromatase inhibitor-induced cognitive decline in breast cancer patients? *Molecular neurobiology* [online]. 2016, **53**(6), 4238–4246. ISSN 0893-7648. Dostupné z: doi:10.1007/s12035-015-9341-9
- [76] GLASS, Oliver K., Sundhar RAMALINGAM a Michael R. HARRISON. Resistance exercise training in patients with genitourinary cancers to mitigate treatment-related skeletal muscle loss. *Clinical Advances in Hematology & Oncology: H&O.* 2016, **14**(6), 436–446. ISSN 1543-0790
- [77] AREM, Hannah, Ruth M. PFEIFFER, Eric A. ENGELS, Catherine M. ALFANO, Albert HOLLENBECK, Yikyung PARK a Charles E. MATTHEWS. Pre- and Postdiagnosis Physical Activity, Television Viewing, and Mortality Among Patients With Colorectal Cancer in the National Institutes of Health–AARP Diet and Health Study. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2015, **33**(2), 180–188. ISSN 0732-183X. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2014.58.1355
- [78] MEYERHARDT, Jeffrey A., Edward L. GIOVANNUCCI, Michelle D. HOLMES, Andrew T. CHAN, Jennifer A. CHAN, Graham A. COLDITZ a Charles S. FUCHS. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* [online]. 2006, **24**(22), 3527–3534. ISSN 1527-7755. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2006.06.0855

- [79] MEYERHARDT, Jeffrey A., Denise HESELTINE, Donna NIEDZWIECKI, Donna HOLLIS, Leonard B. SALTZ, Robert J. MAYER, James THOMAS, Heidi NELSON, Renaud WHITTOM, Alexander HANTEL, Richard L. SCHILSKY a Charles S. FUCHS. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* [online]. 2006, **24**(22), 3535–3541. ISSN 1527-7755. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2006.06.0863
- [80] O'DONOVAN, Gary, I.-Min LEE, Mark HAMER a Emmanuel STAMATAKIS. Association of „Weekend Warrior" and Other Leisure Time Physical Activity Patterns With Risks for All-Cause, Cardiovascular Disease, and Cancer Mortality. *JAMA internal medicine* [online]. 2017, **177**(3), 335–342. ISSN 2168-6114. Dostupné z: doi:10.1001/jamainternmed.2016.8014
- [81] KOONTZ, Bridget F., Erica LEVINE, Frances MCSHERRY, Donna NIEDZWIECKI, Linda SUTTON, Tykeytra DALE, Martin STREICHER, Christel RUSHING, Lynda OWEN, William E. KRAUS, Gary BENNETT a Kathryn I. POLLAK. Increasing physical activity in Cancer Survivors through a Text-messaging Exercise motivation Program (ICanSTEP). *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* [online]. 2021, **29**(12), 7339–7349. ISSN 1433-7339. Dostupné z: doi:10.1007/s00520-021-06281-y
- [82] CALLE, Eugenia E., Carmen RODRIGUEZ, Kimberly WALKER-THURMOND a Michael J. THUN. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *New England Journal of Medicine* [online]. 2003, **348**(17), 1625–1638. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa021423
- [83] ADAMS, Ted D., Richard E. GRESS, Sherman C. SMITH, R. Chad HALVERSON, Steven C. SIMPER, Wayne D. ROSAMOND, Michael J. LAMONTE, Antoinette M. STROUP a Steven C. HUNT. Long-Term Mortality after Gastric Bypass Surgery. *New England Journal of Medicine* [online]. 2007, **357**(8), 753–761. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa066603
- [84] CHLEBOWSKI, Rowan T., Juhua LUO, Garnet L. ANDERSON, Wendy BARRINGTON, Kerryn REDING, Michael S. SIMON, JoAnn E. MANSON, Thomas E. ROHAN, Jean WACTAWSKI-WENDE, Dorothy LANE, Howard STRICKLER, Yasmin MOSAVER-RAHMANI, Jo L. FREUDENHEIM, Nazmus SAQUIB a Marcia L. STEFANICK. Weight Loss and Breast Cancer Incidence in Postmenopausal Women. *Cancer* [online]. 2019, **125**(2), 205–212. ISSN 0008-543X. Dostupné z: doi:10.1002/cncr.31687
- [85] 2018 PHYSICAL ACTIVITY GUIDELINES ADVISORY COMMITTEE. *2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report* [online]. Washington (DC): US Department of Health and Human Services, 2018 [vid. 2022-08-26]. Dostupné z: health.gov/paguidelines/second-edition/report/
- [86] GIOVANNUCCI, Edward, David M. HARLAN, Michael C. ARCHER, Richard M. BERGENSTAL, Susan M. GAPSTUR, Laurel A. HABEL, Michael POLLAK, Judith G. REGENSTEINER a Douglas YEE. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* [online]. 2010, **33**(7), 1674–1685. ISSN 1935-5548. Dostupné z: doi:10.2337/dc10-0666
- [87] PÉREZ-HERNÁNDEZ, Ana I., Victoria CATALÁN, Javier GÓMEZ-AMBROSI, Amaia RODRÍGUEZ a Gema FRÜHBECK. Mechanisms linking excess adiposity and carcinogenesis promotion. *Frontiers in Endocrinology* [online]. 2014, **5**, 65. ISSN 1664-2392. Dostupné z: doi:10.3389/fendo.2014.00065

- [88] UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE. *Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee* [online]. B.m.: 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee Report. [vid. 2022-08-26]. Dostupné z: <https://health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/>
- [89] WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. *Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective*. [online]. London: World Cancer Research Fund International. 2020 [vid. 2022-08-21]. Dostupné z: <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/Summary-of-Third-Expert-Report-2018.pdf>
- [90] TURATI, Federica, Marta ROSSI, Claudio PELUCCHI, Fabio LEVI a Carlo LA VECCHIA. Fruit and vegetables and cancer risk: a review of southern European studies. *The British Journal of Nutrition* [online]. 2015, **113 Suppl 2**, S102-110. ISSN 1475-2662. Dostupné z: [doi:10.1017/S0007114515000148](https://doi.org/10.1017/S0007114515000148)
- [91] MENTELLA, Maria Chiara, Franco SCALDAFERRI, Caterina RICCI, Antonio GASBARRINI a Giacinto Abele Donato MIGGIANO. Cancer and Mediterranean Diet: A Review. *Nutrients* [online]. 2019, **11(9)**, 2059. ISSN 2072-6643. Dostupné z: [doi:10.3390/nu11092059](https://doi.org/10.3390/nu11092059)
- [92] KERR, Jacqueline, Cheryl ANDERSON a Scott M. LIPPMAN. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *The Lancet. Oncology* [online]. 2017, **18(8)**, e457–e471. ISSN 1474-5488. Dostupné z: [doi:10.1016/S1470-2045\(17\)30411-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30411-4)
- [93] ELIASSEN, A Heather, Xiaomei LIAO, Bernard ROSNER, Rulla M TAMIMI, Shelley S TWOROGER a Susan E HANKINSON. Plasma carotenoids and risk of breast cancer over 20 y of follow-up. *The American Journal of Clinical Nutrition* [online]. 2015, **101(6)**, 1197–1205. ISSN 0002-9165. Dostupné z: [doi:10.3945/ajcn.114.105080](https://doi.org/10.3945/ajcn.114.105080)
- [94] SINGH, Rasnik K., Hsin-Wen CHANG, Di YAN, Kristina M. LEE, Derya UCMAN, Kirsten WONG, Michael ABROUK, Benjamin FARAHIK, Mio NAKAMURA, Tian Hao ZHU, Tina BHUTANI a Wilson LIAO. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of Translational Medicine* [online]. 2017, **15(1)**, 73. ISSN 1479-5876. Dostupné z: [doi:10.1186/s12967-017-1175-y](https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y)
- [95] TABUNG, Fred K., Lisa S. BROWN a Teresa T. FUNG. Dietary Patterns and Colorectal Cancer Risk: A Review of 17 Years of Evidence (2000-2016). *Current Colorectal Cancer Reports* [online]. 2017, **13(6)**, 440–454. ISSN 1556-3790. Dostupné z: [doi:10.1007/s11888-017-0390-5](https://doi.org/10.1007/s11888-017-0390-5)
- [96] DJURIC, Zora. Obesity-associated cancer risk: the role of intestinal microbiota in the etiology of the host proinflammatory state. *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* [online]. 2017, **179**, 155–167. ISSN 1878-1810. Dostupné z: [doi:10.1016/j.trsl.2016.07.017](https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.07.017)
- [97] KLEMENT, Rainer J. a Valerio PAZIENZA. Impact of Different Types of Diet on Gut Microbiota Profiles and Cancer Prevention and Treatment. *Medicina (Kaunas, Lithuania)* [online]. 2019, **55(4)**, 84. ISSN 1648-9144. Dostupné z: [doi:10.3390/medicina55040084](https://doi.org/10.3390/medicina55040084)
- [98] SINHA, R., M. G. KNIZE, C. P. SALMON, E. D. BROWN, D. RHODES, J. S. FELTON, O. A. LEVANDER a N. ROTHMAN. Heterocyclic amine content of pork products cooked by different methods and to varying degrees of doneness. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research*

- Association* [online]. 1998, **36**(4), 289–297. ISSN 0278-6915. Dostupné z: doi:10.1016/s0278-6915(97)00159-2*
- [99] FIOLET, Thibault, Bernard SROUR, Laury SELLEM, Emmanuelle KESSE-GUYOT, Benjamin ALLÈS, Caroline MÉJEAN, Mélanie DESCHASAUX, Philippine FASSIER, Paule LATINO-MARTEL, Marie BESLAY, Serge HERCBERG, Céline LAVALETTE, Carlos A. MONTEIRO, Chantal JULIA a Mathilde TOUVIER. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ* [online]. 2018, **360**, k322. ISSN 0959-8138, 1756-1833. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.k322
- [100] NELSON, Miriam E, Michael W HAMM, Frank B HU, Steven A ABRAMS a Timothy S GRIFFIN. Alignment of Healthy Dietary Patterns and Environmental Sustainability: A Systematic Review¹². *Advances in Nutrition* [online]. 2016, **7**(6), 1005–1025. ISSN 2161-8313. Dostupné z: doi:10.3945/an.116.012567
- [101] US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. Vitamin, Mineral, and Multivitamin Supplementation to Prevent Cardiovascular Disease and Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* [online]. 2022, **327**(23), 2326–2333. ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2022.8970
- [102] BACHMEIER, Beatrice E., Peter H. KILLIAN a Dieter MELCHART. The Role of Curcumin in Prevention and Management of Metastatic Disease. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2018, **19**(6), 1716. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi: 10.3390/ijms19061716
- [103] FILIPPINI, Tommaso, Marcella MALAVOLTI, Francesca BORRELLI, Angelo A. IZZO, Susan J. FAIRWEATHER-TAIT, Markus HORNEBER a Marco VINCETI. Green tea (*Camellia sinensis*) for the prevention of cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2020, **3**(3), CD005004. ISSN 1469-493X. Dostupné z: doi:10.1002/14651858.CD005004.pub3
- [104] GAZIANO, J. Michael, Robert J. GLYNN, William G. CHRISTEN, Tobias KURTH, Charlene BELANGER, Jean MACFADYEN, Vadim BUBES, JoAnn E. MANSON, Howard D. SESSO a Julie E. BURING. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* [online]. 2009, **301**(1), 52–62. ISSN 1538-3598. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2008.862
- [105] O'CONNOR, Elizabeth A., Corinne V. EVANS, Ilya IVLEV, Megan C. RUSHKIN, Rachel G. THOMAS, Allea MARTIN a Jennifer S. LIN. *Vitamin, Mineral, and Multivitamin Supplementation for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force* [online]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2021 [vid. 2022-08-18]. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581642/>
- [106] MANSON, JoAnn E., Shari S. BASSUK, Julie E. BURING, a VITAL RESEARCH GROUP. Principal results of the VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL) and updated meta-analyses of relevant vitamin D trials. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* [online]. 2020, **198**, 105522. ISSN 1879-1220. Dostupné z: doi:10.1016/j.jsbmb.2019.105522
- [107] NEALE, Rachel E., Catherine BAXTER, Briony Duarte ROMERO, Donald S.A. MCLEOD, Dallas R. ENGLISH, Bruce K. ARMSTRONG, Peter R. EBELING, Gunter HARTEL, Michael G. KIMLIN, Rachel O'CONNELL, Jolieke C. VAN DER POLS, Alison J. VENN, Penelope M. WEBB, David C. WHITEMAN a Mary WATERHOUSE. The D-Health Trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality. *The Lancet Diabetes and*

- Endocrinology* [online]. 2022, **10**(2), 120–128. ISSN 2213-8587. Dostupné z: doi:10.1016/S2213-8587(21)00345-4
- [108] SCHLEICHER, Rosemary L., Maya R. STERNBERG, David A. LACHER, Christopher T. SEMPOS, Anne C. LOOKER, Ramon A. DURAZO-ARVIZU, Elizabeth A. YETLEY, Madhulika CHAUDHARY-WEBB, Khin L. MAW, Christine M. PFEIFFER a Clifford L. JOHNSON. The vitamin D status of the US population from 1988 to 2010 using standardized serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D shows recent modest increases. *The American Journal of Clinical Nutrition* [online]. 2016, **104**(2), 454–461. ISSN 1938-3207. Dostupné z: doi:10.3945/ajcn.115.127985
- [109] ŚLIŻEWSKA, Katarzyna, Paulina MARKOWIAK-KOPEĆ a Weronika ŚLIŻEWSKA. The Role of Probiotics in Cancer Prevention. *Cancers* [online]. 2020, **13**(1), 20. ISSN 2072-6694. Dostupné z: doi:10.3390/cancers13010020
- [110] OMENN, Gilbert S., Gary E. GOODMAN, Mark D. THORNQUIST, John BALMES, Mark R. CULLEN, Andrew GLASS, James P. KEOGH, Frank L. MEYSKENS, Barbara VALANIS, James H. WILLIAMS, Scott BARNHART a Samuel HAMMAR. Effects of a Combination of Beta Carotene and Vitamin A on Lung Cancer and Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine* [online]. 1996, **334**(18), 1150–1155. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJM199605023341802
- [111] MONDUL, Alison M., Joanne L. WATTERS, Satu MÄNNISTÖ, Stephanie J. WEINSTEIN, Kirk SNYDER, Jarmo VIRTAMO a Demetrius ALBANES. Serum retinol and risk of prostate cancer. *Am J Epidemiol.* 2011, **173**(7), 813–821. ISSN 0002-9262 (print) 1476-6256 (web). Dostupné z doi: 10.1093/aje/kwq429
- [112] FESKANICH, Diane, Vishwa SINGH, Walter C. WILLETT a Graham A. COLDITZ. Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. *JAMA* [online]. 2002, **287**(1), 7–54. ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.287.1.47
- [113] BOUGHANEM, Hatim, Sylvia CANUDAS, Pablo HERNANDEZ-ALONSO, Nerea BECERRA-TOMÁS, Nancy BABIO, Jordi SALAS-SALVADÓ a Manuel MACIAS-GONZALEZ. Vitamin D Intake and the Risk of Colorectal Cancer: An Updated Meta-Analysis and Systematic Review of Case-Control and Prospective Cohort Studies. *Cancers (Basel)*. 2021, **13**(11), 2814. Dostupné z doi: 10.3390/cancers13112814
- [114] PEIXOTO, Renata D, Leonardo J.C. OLIVEIRA, Thais M. PASSARINI, Aline Ch. ANDRADE, Paulo H. DINIZ, Gabriel PROLLA, Larissa C. AMORIM, Mariana GIL, Flora LINO, Bernardo GARICOCHEA, Alexandre JÁCOME a Kimmie NG. Vitamin D and colorectal cancer - A practical review of the literature. *Cancer Treat Res Commun.* 2022, **32**, 100616. ISSN: 2468-2942. Dostupné z doi: 10.1016/j.ctarc.2022.100616
- [115] MEYER, Haakon E., Walter C. WILLETT, Teresa T. FUNG, Kristin HOLVIK a Diane FESKANICH. Association of High Intakes of Vitamins B6 and B12 From Food and Supplements With Risk of Hip Fracture Among Postmenopausal Women in the Nurses' Health Study. *JAMA network open* [online]. 2019, **2**(5), e193591. ISSN 2574-3805. Dostupné z: doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.3591
- [116] SESSO, Howard D., Julie E. BURING, William G. CHRISTEN, Tobias KURTH, Charlene BELANGER, Jean MACFADYEN, Vadim BUBES, JoAnn E. MANSON, Robert J. GLYNN a J. Michael GAZIANO. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* [online]. 2008, **300**(18), 2123–2133. ISSN 1538-3598. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2008.600
- [117] PERICLEOUS Marinos, Dalvinder MANDAIR a Martyn E. CAPLIN. Diet and supplements and their impact on colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2013, **4**(4), 409–

423. ISSN 2078-6891, ISSN 2219-679X. Dostupné z doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2013.003
- [118] COLE, Bernard F., John A. BARON, Robert S. SANDLER, Robert W. HAILE, Dennis J. AHNEN, Robert S. BRESALIER, Gail MCKEOWN-EYSSEN, Robert W. SUMMERS, Richard I. ROTHSTEIN, Carol A. BURKE, Dale C. SNOVER, Timothy R. CHURCH, John I. ALLEN, Douglas J. ROBERTSON, Gerald J. BECK, John H. BOND, Tim BYERS, Jack S. MANDEL, Leila A. MOTT, Loretta H. PEARSON, Elizabeth L. BARRY, Judy R. REES, Norman MARCON, Fred SAIBIL, Per Magne UELAND, E. Robert GREENBERG, a POLYP PREVENTION STUDY GROUP. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA* [online]. 2007, **297**(21), 2351–2359. ISSN 1538-3598. Dostupné z: doi:10.1001/jama.297.21.2351
- [119] VAN WIJNGAARDEN, Janneke P., Karin M. A. SWART, Anke W. ENNEMAN, Rosalie A. M. DHONUKSHE-RUTTEN, Suzanne C. VAN DIJK, Annelies C. HAM, Elske M. BROUWER-BROLSMA, Nikita L. VAN DER ZWALUW, Evelien SOHL, Joyce B. J. VAN MEURS, M. Carola ZILLIKENS, Natasja M. VAN SCHOOR, Nathalie VAN DER VELDE, Johannes BRUG, André G. UITTERLINDEN, Paul LIPS a Lisette C. P. G. M. DE GROOT. Effect of daily vitamin B-12 and folic acid supplementation on fracture incidence in elderly individuals with an elevated plasma homocysteine concentration: B-PROOF, a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition* [online]. 2014, **100**(6), 1578–1586. ISSN 1938-3207. Dostupné z: doi:10.3945/ajcn.114.090043
- [120] VERNIERI, Claudio, Federico NICHETTI, Alessandra RAIMONDI, Sara PUSCEDDU, Marco PLATANIA, Franco BERRINO a Filippo DE BRAUD. Diet and supplements in cancer prevention and treatment: Clinical evidences and future perspectives. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* [online]. 2018, **123**, 57–73. ISSN 1879-0461. Dostupné z: doi:10.1016/j.critrevonc.2018.01.002
- [121] RUMGAY, Harriet, Neil MURPHY, Pietro FERRARI a Isabelle SOERJOMATARAM. Alcohol and Cancer: Epidemiology and Biological Mechanisms. *Nutrients* [online]. 2021, **13**(9), 3173. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu13093173
- [122] LOCONTE, Noelle K., Abenaa M. BREWSTER, Judith S. KAUR, Janette K. MERRILL a Anthony J. ALBERG. Alcohol and Cancer: A Statement of the American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* [online]. 2018, **36**(1), 83–93. ISSN 1527-7755. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2017.76.1155
- [123] BAGNARDI, V, M ROTA, E BOTTERI, I TRAMACERE, F ISLAMI, V FEDIRKO, L SCOTTI, M JENAB, F TURATI, E PASQUALI, C PELUCCHI, C GALEONE, R BELLOCCO, E NEGRI, G CORRAO, P BOFFETTA a C LA VECCHIA. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose–response meta-analysis. *British Journal of Cancer* [online]. 2015, **112**(3), 580–593. ISSN 0007-0920. Dostupné z: doi:10.1038/bjc.2014.579*
- [124] IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS. *Alcohol Consumption and Ethyl Carbamate* [online]. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer, 2010. [vid. 2022-09-18] IARC Monographs. ISBN 978-92-832-1296-6. Dostupné z: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono96.pdf>
- [125] PÖSCHL, G. a H. K. SEITZ. Alcohol and cancer. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* [online]. 2004, **39**(3), 155–165. ISSN 0735-0414. Dostupné z: doi:10.1093/alcalc/agh057*

- [126] BOFFETTA, Paolo a Mia HASHIBE. Alcohol and cancer. *The Lancet. Oncology* [online]. 2006, **7**(2), 149–156. ISSN 1470-2045. Dostupné z: doi:10.1016/S1470-2045(06)70577-0
- [127] RATNA, Anuradha a Pranoti MANDREKAR. Alcohol and Cancer: Mechanisms and Therapies. *Biomolecules* [online]. 2017, **7**(3), 61. ISSN 2218-273X. Dostupné z: doi:10.3390/biom7030061
- [128] AMERICAN CANCER SOCIETY. *Cancer Facts & Figures 2023* [online]. B.m.: American Cancer Society, Atlanta. 2023 [vid. 2022-08-14]. Dostupné z: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2023/2023-cancer-facts-and-figures.pdf>
- [129] WONG, Benjamin Chun-Yu, Shiu Kum LAM, Wai Man WONG, Jian Shun CHEN, Ting Ting ZHENG, Rui E. FENG, Kam Chuen LAI, Wayne Hsing Cheng HU, Siu Tsan YUEN, Suet Yi LEUNG, Daniel Yee Tak FONG, Joanna HO, Chi Kong CHING, Jun Shi CHEN, a FOR THE CHINA GASTRIC CANCER STUDY GROUP. Helicobacter pylori Eradication to Prevent Gastric Cancer in a High-Risk Region of China: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* [online]. 2004, **291**(2), 187–194. ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.291.2.187
- [130] BOSSI, P., A. T. CHAN, L. LICITRA, A. TRAMA, E. ORLANDI, E. P. HUI, J. HALÁMKOVÁ, S. MATTHEIS, B. BAUJAT, J. HARDILLO, L. SMEELE, C. VAN HERPEN, A. CASTRO, J.-P. MACHIELS, ESMO GUIDELINES COMMITTEE. ELECTRONIC ADDRESS: CLINICALGUIDELINES@ESMO.ORG, a EURACAN. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* [online]. 2021, **32**(4), 452–465. ISSN 1569-8041. Dostupné z: doi:10.1016/j.annonc.2020.12.007*
- [131] GUERRA, Karla C., Nowera ZAFAR a Jonathan S. CRANE. Skin Cancer Prevention. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 [vid. 2022-09-23]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519527/>
- [132] BARBOSA, Naiara S., Kathleen J. YOST, Tanya M. PETTERSON, Kristin C. MARA a Jerry D. BREWER. Skin Cancer Risk Perception and Tanning Bed Use: A Population-Based Survey to Identify Persons at Risk for Melanoma in Olmsted County, Minnesota. *Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery [et Al.]* [online]. 2022, **48**(1), 34–38. ISSN 1524-4725. Dostupné z: doi:10.1097/DSS.0000000000003277
- [133] MANCIBO, Silvia E., Judy Y. HU a Steven Q. WANG. Sunscreens: a review of health benefits, regulations, and controversies. *Dermatologic Clinics* [online]. 2014, **32**(3), 427–438, x. ISSN 1558-0520. Dostupné z: doi:10.1016/j.det.2014.03.011
- [134] SCHNEIDER, Samantha L. a Henry W. LIM. Review of environmental effects of oxybenzone and other sunscreen active ingredients. *Journal of the American Academy of Dermatology* [online]. 2019, **80**(1), 266–271. ISSN 1097-6787. Dostupné z: doi:10.1016/j.jaad.2018.06.033
- [135] SANDER, Megan, Michael SANDER, Toni BURBIDGE a Jennifer BEECKER. The efficacy and safety of sunscreen use for the prevention of skin cancer. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* [online]. 2020, **192**(50), E1802–E1808. ISSN 1488-2329. Dostupné z: doi:10.1503/cmaj.201085
- [136] STRAUSS, David G. a Theresa M. MICHELE. Skin Cancer Prevention and Sunscreen Safety: Commentary on American Society of Clinical Oncology Policy Statement on

- Skin Cancer Prevention. *JCO oncology practice* [online]. 2020, **16**(8), 436–438. ISSN 2688-1535. Dostupné z: doi:10.1200/OP.20.00425
- [137] SILVA, Elizabet Saes da, Roberto TAVARES, Felipe da Silva PAULITSCH a Linjie ZHANG. Use of sunscreen and risk of melanoma and non-melanoma skin cancer: a systematic review and meta-analysis. *European journal of dermatology: EJD* [online]. 2018, **28**(2), 186–201. ISSN 1952-4013. Dostupné z: doi:10.1684/ejd.2018.3251
- [138] LAZOVICH, DeAnn, Rachel Isaksson VOGEL, Marianne BERWICK, Martin A. WEINSTOCK, Erin M. WARSHAW a Kristin E. ANDERSON. Melanoma Risk in Relation to Use of Sunscreen or Other Sun Protection Methods. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* [online]. 2011, **20**(12), 2583–2593. ISSN 1055-9965. Dostupné z: doi:10.1158/1055-9965.EPI-11-0705
- [139] GREEN, Adele, Gail WILLIAMS, Rachel NEALE, Veronica HART, David LESLIE, Peter PARSONS, Geoffrey C. MARKS, Philip GAFFNEY, Diana BATTISTUTTA, Christine FROST, Carolin LANG a Anne RUSSELL. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* [online]. 1999, **354**(9180), 723–729. ISSN 0140-6736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(98)12168-2
- [140] GREEN, Adèle C., Gail M. WILLIAMS, Valerie LOGAN a Geoffrey M. STRUTTON. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* [online]. 2011, **29**(3), 257–263. ISSN 1527-7755. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2010.28.7078
- [141] US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. Behavioral Counseling to Prevent Skin Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* [online]. 2018, **319**(11), 1134–1142. ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2018.1623
- [142] JIYAD, Zainab, Elsemieke I. PLASMEIJER, Samantha KEEGAN, Venura SAMARASINGHE, Adele C. GREEN a Victoria AKHRAS. Defining the Validity of Skin Self-Examination as a Screening Test for the Detection of Suspicious Pigmented Lesions: A Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy. *Dermatology (Basel, Switzerland)* [online]. 2022, **238**(4), 640–648. ISSN 1421-9832. Dostupné z: doi:10.1159/000520592
- [143] PADDOCK, Lisa E., Shou En LU, Elisa V. BANDERA, George G. RHOADS, Judith FINE, Susan PAINE, Raymond BARNHILL a Marianne BERWICK. Skin self-examination and long-term melanoma survival. *Melanoma Research* [online]. 2016, **26**(4), 401–408. ISSN 1473-5636. Dostupné z: doi:10.1097/CMR.000000000000255
- [144] WALDMANN, Annika, Sandra NOLTE, Alan C. GELLER, Alexander KATALINIC, Martin A. WEINSTOCK, Beate VOLKMER, Ruediger GREINERT a Eckhard W. BREITBART. Frequency of excisions and yields of malignant skin tumors in a population-based screening intervention of 360,288 whole-body examinations. *Archives of Dermatology* [online]. 2012, **148**(8), 903–910. ISSN 1538-3652. Dostupné z: doi:10.1001/archdermatol.2012.893
- [145] PÉREZ, Luis Liu a Benjamin BASHLINE. Skin Cancer: Prevention. *FP essentials*. 2019, **481**, 28–31. ISSN 2159-3000.
- [146] US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, Carol M. MANGIONE, Michale J. BARRY, Wanda K. NICHOLSON, David CHELMOW, Tumaini R. COKER, Esa M. DAVIS, Katrina E. DONAHUE, Carlos R. JAÉN, Martha KUBIK, Li LI, Gbenga OGEDEGBE, Goutham RAO, John M. RUIZ, James STEVERMER, Joel TSEVAT, Sandra M. UNDERWOOD a John B. WONG. Screening for Skin Cancer: US Preventive Services Task Force

- Recommendation Statement. *JAMA*. 2023, **329**(15), 1290-1295. ISSN 0098-7484. Dostupné z doi: 10.1001/jama.2023.4342
- [147] CHEN, Andrew C., Andrew J. MARTIN, Bonita CHOY, Pablo FERNÁNDEZ-PEÑAS, Robyn A. DALZIELL, Catriona A. MCKENZIE, Richard A. SCOLYER, Haryana M. DHILLON, Janette L. VARDY, Anne KRICKER, Gayathri ST. GEORGE, Niranthari CHINNIAH, Gary M. HALLIDAY a Diona L. DAMIAN. A Phase 3 Randomized Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. *New England Journal of Medicine* [online]. 2015, **373**(17), 1618–1626. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1506197
- [148] MAINVILLE, Laurence, Anne-Sophie SMILGA a Paul R. FORTIN. Effect of Nicotinamide in Skin Cancer and Actinic Keratoses Chemoprophylaxis, and Adverse Effects Related to Nicotinamide: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* [online]. 2022, **26**(3), 297–308. ISSN 1615-7109. Dostupné z: doi:10.1177/12034754221078201
- [149] INTERNATIONAL AGENCY FOR THE RESEARCH OF CANCER. *Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–132 – IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans* [online]. [vid. 2022-08-15]. Dostupné z: https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf
- [150] IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS. *Some Industrial Chemicals* [online]. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer, 2018 [vid. 2022-08-15]. IARC Monographs. ISBN 978-92-832-1260-7. Dostupné z: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Some-Industrial-Chemicals-1994>
- [151] URBAN, Michael, Dominique KAVVADIAS, Kirsten RIEDEL, Gerhard SCHERER a Anthony R. TRICKER. Urinary mercapturic acids and a hemoglobin adduct for the dosimetry of acrylamide exposure in smokers and nonsmokers. *Inhalation Toxicology* [online]. 2006, **18**(10), 831–839. ISSN 1091-7691. Dostupné z: doi:10.1080/08958370600748430
- [152] STADLER, Richard H., Imre BLANK, Natalia VARGA, Fabien ROBERT, Jörg HAU, Philippe A. GUY, Marie-Claude ROBERT a Sonja RIEDIKER. Acrylamide from Maillard reaction products. *Nature* [online]. 2002, **419**(6906), 449–450. ISSN 1476-4687. Dostupné z: doi:10.1038/419449a
- [153] TAREKE, Eden, Per RYDBERG, Patrik KARLSSON, Sune ERIKSSON a Margareta TÖRNQVIST. Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* [online]. 2002, **50**(17), 4998–5006. ISSN 0021-8561. Dostupné z: doi:10.1021/jf020302f
- [154] MOTTRAM, Donald S., Bronislaw L. WEDZICHA a Andrew T. DODSON. Acrylamide is formed in the Maillard reaction. *Nature* [online]. 2002, **419**(6906), 448–449. ISSN 1476-4687. Dostupné z: doi:10.1038/419448a
- [155] WILSON, Kathryn M., Katarina BÄLTER, Hans-Olov ADAMI, Henrik GRÖNBERG, Anna C. VIKSTRÖM, Birgit PAULSSON, Margareta TÖRNQVIST a Lorelei A. MUCCI. Acrylamide exposure measured by food frequency questionnaire and hemoglobin adduct levels and prostate cancer risk in the Cancer of the Prostate in Sweden Study. *International journal of cancer. Journal international du cancer* [online]. 2009, **124**(10), 2384. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.24175

- [156] HU, Jinfu, Yang MAO, Dagny DRYER, Kathy WHITE, a CANADIAN CANCER REGISTRIES EPIDEMIOLOGY RESEARCH GROUP. Risk factors for lung cancer among Canadian women who have never smoked. *Cancer Detection and Prevention* [online]. 2002, **26**(2), 129–138. ISSN 0361-090X. Dostupné z: doi:10.1016/s0361-090x(02)00038-7
- [157] PELUCCHI, C., C. LA VECCHIA, C. BOSETTI, P. BOYLE a P. BOFFETTA. Exposure to acrylamide and human cancer--a review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* [online]. 2011, **22**(7), 1487–1499. ISSN 1569-8041. Dostupné z: doi:10.1093/annonc/mdq610*
- [158] HOGERVORST, Janneke G., Daisy de BRUIJN-GERAETS, Leo J. SCHOUTEN, Manon van ENGELAND, Theo M.C.M. de KOK, Alexandra R. GOLDBOHM, Piet A. Van den BRANDT a Matty P. WEIJENBERG. Dietary acrylamide intake and the risk of colorectal cancer with specific mutations in KRAS and APC. *Carcinogenesis*. 2014, **35**(5), 1032-1038. ISSN 0974-6773. Dostupné z doi: 10.1093/carcin/bgu002
- [159] EFSA PANEL ON FOOD CONTACT MATERIALS, ENZYMES, FLAVOURINGS AND PROCESSING AIDS (CEF). Identification of the substances from the Carcinogenic Potency Database (CPDB) which are of particular concern even if ingested at doses below 0.0025 µg/kg body weight per day. *EFSA Journal* [online]. 2016, **14**(3), 4407. ISSN 1831-4732. Dostupné z: doi:10.2903/j.efsa.2016.4407
- [160] EBERLE, Carolyn E., Dale P. SANDLER, Kyla W. TAYLOR a Alexandra J. WHITE. Hair dye and chemical straightener use and breast cancer risk in a large US population of black and white women. *International Journal of Cancer* [online]. 2020, **147**(2), 383–391. ISSN 1097-0215. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.32738
- [161] CHANG, Che-Jung, Katie M. O'BRIEN, Alexander P. KEIL, Symbielle A. GASTON, Chandra L. JACKSON, Dale P. SANDLER a Alexandra J. WHITE. Use of Straighteners and Other Hair Products and Incident Uterine Cancer. *Journal of the National Cancer Institute* [online]. 2022, **114**(12), 1636–1645. ISSN 1460-2105. Dostupné z: doi:10.1093/jnci/djac165
- [162] ZHANG, Yin, Brenda M. BIRMANN, Jiali HAN, Edward L. GIOVANNUCCI, Frank E. SPEIZER, Meir J. STAMPFER, Bernard A. ROSNER a Eva S. SCHERNHAMMER. Personal use of permanent hair dyes and cancer risk and mortality in US women: prospective cohort study. *BMJ* [online]. 2020, **370**, m2942. ISSN 1756-1833. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.m2942
- [163] MENDELSON, Julie B., Qi-Zhai LI, Bu-Tain JI, Xiao-Ou SHU, Gong YANG, Hong-Lan LI, Kyoung-Mu LEE, Kai YU, Nat ROTHMAN, Yu-Tang GAO, Wei ZHENG a Wong-Ho CHOW. Personal use of hair dye and cancer risk in a prospective cohort of Chinese women. *Cancer Sci.* 2009, **100**(6), 1088-1091. ISSN: 1347-9032. Dostupné z doi: 10.1111/j.1349-7006.2009.01149.x.
- [164] DEBRAS, Charlotte, Eloi CHAZELAS, Bernard SROUR, Nathalie DRUESNE-PECOLLO, Younes ESSEDDIK, Fabien SZABO DE EDELENYI, Cédric AGAËSSE, Alexandre DE SA, Rebecca LUTCHIA, Stéphane GIGANDET, Inge HUYBRECHTS, Chantal JULIA, Emmanuelle KESSE-GUYOT, Benjamin ALLÈS, Valentina A. ANDREEVA, Pilar GALAN, Serge HERCBERG, Mélanie DESCHASAUX-TANGUY a Mathilde TOUVIER. Artificial sweeteners and cancer risk: Results from the NutriNet-Santé population-based cohort study. *PLoS medicine* [online]. 2022, **19**(3), e1003950. ISSN 1549-1676. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pmed.1003950

- [165] YAN, Shoumeng, Feifei YAN, Liping LIU, Bo LI, Shuxiang LIU a WeiWei CUI. Can Artificial Sweeteners Increase the Risk of Cancer Incidence and Mortality: Evidence from Prospective Studies. *Nutrients*. 2022, **14**(18), 3742. ISSN 2072-6643. Dostupné z doi: 10.3390/nu14183742
- [166] WEIHRAUCH, M. R. a V. DIEHL. Artificial sweeteners--do they bear a carcinogenic risk? *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* [online]. 2004, **15**(10), 1460–1465. ISSN 0923-7534. Dostupné z: doi:10.1093/annonc/mdh256*
- [167] BRUYÈRE, Olivier, Serge H. AHMED, Catherine ATLAN, Jacques BELEGAUD, Murielle BORTOLOTTI, Marie-Chantal CANIVENC-LAVIER, Sybil CHARRIÈRE, Jean-Philippe GIRARDET, Sabine HOUDART, Esther KALONJI, Perrine NADAUD, Fabienne RAJAS, Gérard SLAMA a Irène MARGARITIS. Review of the nutritional benefits and risks related to intense sweeteners. *Archives of Public Health* [online]. 2015, **73**(1), 41. ISSN 2049-3258. Dostupné z: doi:10.1186/s13690-015-0092-x
- [168] LIU, Liping, Peng ZHANG, Yuanxin WANG, Weiwei CUI a Dong LI. The relationship between the use of artificial sweeteners and cancer: A meta-analysis of case-control studies. *Food Science & Nutrition* [online]. 2021, **9**(8), 4589–4597. ISSN 2048-7177. Dostupné z: doi:10.1002/fsn3.2395
- [169] EFSA PANEL ON FOOD ADDITIVES AND NUTRIENT SOURCES ADDED TO FOOD (ANS). Statement on two recent scientific articles on the safety of artificial sweeteners. *EFSA Journal* [online]. 2011, **9**(2), 1996. ISSN 1831-4732. Dostupné z: doi:10.2903/j.efsa.2011.1996
- [170] LANDRIGAN, Philip J. a Kurt STRAIF. Aspartame and cancer - new evidence for causation. *Environmental Health: A Global Access Science Source* [online]. 2021, **20**(1), 42. ISSN 1476-069X. Dostupné z: doi:10.1186/s12940-021-00725-y
- [171] HAGER, Emily, Jiangang CHEN a Ling ZHAO. Minireview: Parabens Exposure and Breast Cancer. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [online]. 2022, **19**(3), 1873. ISSN 1661-7827. Dostupné z: doi:10.3390/ijerph19031873
- [172] HARLEY, Kim G., Kimberly P. BERGER, Katherine KOGUT, Kimberly PARRA, Robert H. LUSTIG, Louise C. GREENSPAN, Antonia M. CALAFAT, Xiaoyun YE a Brenda ESKENAZI. Association of phthalates, parabens and phenols found in personal care products with pubertal timing in girls and boys. *Human Reproduction (Oxford, England)* [online]. 2019, **34**(1), 109–117. ISSN 1460-2350. Dostupné z: doi:10.1093/humrep/dey337
- [173] DARBRE, P. D. Environmental oestrogens, cosmetics and breast cancer. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2006, **20**(1), 121–143. ISSN 1521-690X. Dostupné z: doi:10.1016/j.beem.2005.09.007*
- [174] *Bezpečnost potravin A-Z* [online]. [vid. 2022-08-20]. Dostupné z: <https://www.bezpecnostpotravin.cz/az/termin/92370.aspx>
- [175] EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. *EFSA advises on the safety of paraben usage in food* [online]. 29. září 2004 [vid. 2023-08-20]. Dostupné z: <https://www.efsa.europa.eu/en/news/efsa-advises-safety-paraben-usage-food>
- [176] SCIENTIFIC COMMITTEE ON CONSUMER SAFETY. *Opinion on parabens, 14 December 2010* [online]. B.m.: European Commission. 13. březen 2020 [vid. 2023-02-13]. Dostupné z: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_041.pdf

- [177] STEENLAND, Kyle a Andrea WINQUIST. PFAS and cancer, a scoping review of the epidemiologic evidence. *Environmental Research* [online]. 2021, **194**, 110690. ISSN 1096-0953. Dostupné z: doi:10.1016/j.envres.2020.110690
- [178] MESSMER, Mindi F., Jeffrey SALLOWAY, Nawar SHARA, Ben LOCWIN, Megan W. HARVEY a Nora TRAVISS. Risk of Cancer in a Community Exposed to Per- and Poly-Fluoroalkyl Substances. *Environmental Health Insights* [online]. 2022, **16**, 11786302221076708. ISSN 1178-6302. Dostupné z: doi:10.1177/11786302221076707
- [179] EFSA PANEL ON CONTAMINANTS IN THE FOOD CHAIN, Dieter SCHRENK, Margherita BIGNAMI, Laurent BODIN, James Kevin CHIPMAN, Jesús DEL MAZO, Bettina GRASLKRAUPP, Christer HOGSTRAND, Laurentius (Ron) HOOGENBOOM, Jean-Charles LEBLANC, Carlo Stefano NEBBIA, Elsa NIELSEN, Evangelia NTZANI, Annette PETERSEN, Salomon SAND, Christiane VLEMINCKX, Heather WALLACE, Lars BARREGÅRD, Sandra CECCATELLI, Jean-Pierre CRAVEDI, Thorhallur Ingi HALLDORSSON, Line Småstuen HAUG, Niklas JOHANSSON, Helle Katrine KNUTSEN, Martin ROSE, Alain-Claude ROUDOT, Henk VAN LOVEREN, Günter VOLLMER, Karen MACKAY, Francesca RIOLO a Tanja SCHWERDTLE. Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food. *EFSA Journal* [online]. 2020, **18**(9), e06223. ISSN 1831-4732. Dostupné z: doi:10.2903/j.efsa.2020.6223
- [180] *Country information - OECD Portal on Per and Poly Fluorinated Chemicals* [online]. [vid. 2022-08-20]. Dostupné z: <https://www.oecd.org/chemicalsafety/portal-perfluorinated-chemicals/countryinformation/european-union.htm>
- [181] *Stockholm Convention on persistent organic pollutants (POPs)* [online]. B.m.: United Nations Environment Programme. [vid. 2022-08-20]. Dostupné z: <http://chm.pops.int/TheConvention/Overview/TextoftheConvention/tabid/2232/Default.aspx>
- [182] KONIECKI, Diane, Rong WANG, Richard P. MOODY a Jiping ZHU. Phthalates in cosmetic and personal care products: concentrations and possible dermal exposure. *Environmental Research* [online]. 2011, **111**(3), 329–336. ISSN 1096-0953. Dostupné z: doi:10.1016/j.envres.2011.01.013
- [183] ROSLEV, Peter, Peter L. MADSEN, Jesper B. THYME a Kaj HENRIKSEN. Degradation of Phthalate and Di-(2-Ethylhexyl)phthalate by Indigenous and Inoculated Microorganisms in Sludge-Amended Soil. *Applied and Environmental Microbiology*. 1998, **64**(12), 4711–4719. ISSN 0099-2240. Dostupné z: doi: 10.1128/aem.64.12.4711-4719.1998
- [184] CHOU, Che-Yi, Kuo-Hsiung SHU, Hung-Chun CHEN, Ming-Cheng WANG, Chia-Chu CHANG, Bang-Gee HSU, Tzen-Wen CHEN, Chien-Lung CHEN, Chiu-Ching HUANG, a FOR TAIWAN UROTHELIAL CANCER CONSORTIUM. Urine phthalate metabolites are associated with urothelial cancer in chronic kidney disease patients. *Chemosphere* [online]. 2021, **273**, 127834. ISSN 1879-1298. Dostupné z: doi:10.1016/j.chemosphere.2020.127834
- [185] MARTINEZ-ARGUELLES, D. B., M. CULTY, B. R. ZIRKIN a V. PAPADOPOULOS. In utero exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate decreases mineralocorticoid receptor expression in the adult testis. *Endocrinology* [online]. 2009, **150**(12), 5575–5585. ISSN 1945-7170. Dostupné z: doi:10.1210/en.2009-0847*

- [186] CROCKER, J. F., S. H. SAFE a P. ACOTT. Effects of chronic phthalate exposure on the kidney. *Journal of Toxicology and Environmental Health* [online]. 1988, **23**(4), 433–444. ISSN 0098-4108. Dostupné z: doi:10.1080/15287398809531126*
- [187] HA, Mei, Li WEI, Xie GUAN, Lianbing LI a Changjiang LIU. p53-dependent apoptosis contributes to di-(2-ethylhexyl) phthalate-induced hepatotoxicity. *Environmental Pollution (Barking, Essex: 1987)* [online]. 2016, **208**(Pt B), 416–425. ISSN 1873-6424. Dostupné z: doi:10.1016/j.envpol.2015.10.009
- [188] LÓPEZ-RODRÍGUEZ, David, Carlos Francisco AYLWIN, Virginia DELLI, Elena SEVRIN, Marzia CAMPANILE, Marion MARTIN, Delphine FRANSEN, Arlette GÉRARD, Silvia BLACHER, Ezio TIRELLI, Agnès NOËL, Alejandro LOMNICZI a Anne-Simone PARENT. Multi- and Transgenerational Outcomes of an Exposure to a Mixture of Endocrine-Disrupting Chemicals (EDCs) on Puberty and Maternal Behavior in the Female Rat. *Environmental Health Perspectives* [online]. 2021, **129**(8), 87003. ISSN 1552-9924. Dostupné z: doi:10.1289/EHP8795
- [189] *Bezpečnost potravin A-Z* [online]. [vid. 2023-02-13]. Dostupné z: <https://www.bezpecnostpotravin.cz/az/termin/92243.aspx>
- [190] ENNIS, Zandra Nymand, Anton POTTEGÅRD, Thomas Patrick AHERN, Jesper HALLAS a Per DAMKIER. Exposure to phthalate-containing prescription drugs and the risk of colorectal adenocarcinoma: a Danish nationwide case-control study. *Pharmacoepidemiology and drug safety* [online]. 2019, **28**(4), 528–535. ISSN 1053-8569. Dostupné z: doi:10.1002/pds.4759
- [191] CHEN, Hsin-Pao, Yung-Kuo LEE, Shih Yin HUANG, Pei-Chun SHI, Ping-Chi HSU a Chuan-Fa CHANG. Phthalate exposure promotes chemotherapeutic drug resistance in colon cancer cells. *Oncotarget* [online]. 2017, **9**(17), 13167–13180. ISSN 1949-2553. Dostupné z: doi:10.18632/oncotarget.23481
- [192] AHERN, Thomas P., Logan G. SPECTOR, Per DAMKIER, Buket ÖZTÜRK ESEN, Sinna P. ULRICHSEN, Katrine ERIKSEN, Timothy L. LASH, Henrik Toft SØRENSEN a Deirdre P. CRONIN-FENTON. Medication-Associated Phthalate Exposure and Childhood Cancer Incidence. *Journal of the National Cancer Institute* [online]. 2022, **114**(6), 885–894. ISSN 1460-2105. Dostupné z: doi:10.1093/jnci/djac045
- [193] KIM, Hyeon-Yeong. Risk assessment of di(2-ethylhexyl) phthalate in the workplace. *Environmental Health and Toxicology* [online]. 2016, **31**, e2016011. ISSN 2233-6567. Dostupné z: doi:10.5620/eht.e2016011
- [194] ROWDHWAL, Sai Sandeep Singh a Jiexiang CHEN. Toxic Effects of Di-2-ethylhexyl Phthalate: An Overview. *BioMed Research International* [online]. 2018, **2018**, 1750368. ISSN 2314-6141. Dostupné z: doi:10.1155/2018/1750368
- [195] FRIAS, J. P. G. L. a Roisin NASH. Microplastics: Finding a consensus on the definition. *Marine Pollution Bulletin* [online]. 2019, **138**, 145–147. ISSN 1879-3363. Dostupné z: doi:10.1016/j.marpolbul.2018.11.022
- [196] CAMPANALE, Claudia, Carmine MASSARELLI, Ilaria SAVINO, Vito LOCAPUTO a Vito Felice URICCHIO. A Detailed Review Study on Potential Effects of Microplastics and Additives of Concern on Human Health. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [online]. 2020, **17**(4), 1212. ISSN 1661-7827. Dostupné z: doi:10.3390/ijerph17041212
- [197] HAHLADAKIS, John N., Costas A. VELIS, Roland WEBER, Eleni IACOVIDOU a Phil PURNELL. An overview of chemical additives present in plastics: Migration, release, fate and environmental impact during their use, disposal and recycling. *Journal of*

- Hazardous Materials* [online]. 2018, **344**, 179–199. ISSN 1873-3336. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhazmat.2017.10.014
- [198] SENATHIRAJAH, Kala, Simon ATTWOOD, Geetika BHAGWAT, Maddison CARBERY, Scott WILSON a Thava PALANISAMI. Estimation of the mass of microplastics ingested - A pivotal first step towards human health risk assessment. *Journal of Hazardous Materials* [online]. 2021, **404**(Pt B), 124004. ISSN 1873-3336. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhazmat.2020.124004
- [199] PLETZ, Martin. Ingested microplastics: Do humans eat one credit card per week? *Journal of Hazardous Materials Letters* [online]. 2022, **3**, 100071. ISSN 2666-9110. Dostupné z: doi:10.1016/j.hazl.2022.100071
- [200] CATARINO, Ana I., Valeria MACCHIA, William G. SANDERSON, Richard C. THOMPSON a Theodore B. HENRY. Low levels of microplastics (MP) in wild mussels indicate that MP ingestion by humans is minimal compared to exposure via household fibres fallout during a meal. *Environmental Pollution (Barking, Essex: 1987)* [online]. 2018, **237**, 675–684. ISSN 1873-6424. Dostupné z: doi:10.1016/j.envpol.2018.02.069
- [201] HU, Xiaojun, Antara BISWAS, Anchal SHARMA, Halle SARKODIE, Ivy TRAN, Indrani PAL a Subhajyoti DE. Mutational signatures associated with exposure to carcinogenic microplastic compounds bisphenol A and styrene oxide. *NAR cancer* [online]. 2021, **3**(1), zcab004. ISSN 2632-8674. Dostupné z: doi:10.1093/narcan/zcab004
- [202] MOLINA, Elena a Sara BENEDÉ. Is There Evidence of Health Risks From Exposure to Micro- and Nanoplastics in Foods? *Frontiers in Nutrition* [online]. 2022, **9** [vid. 2023-02-13]. ISSN 2296-861X. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2022.910094>
- [203] LÓPEZ DE LAS HAZAS, María-Carmen, Hatim BOUGHANEM a Alberto DÁVALOS. Untoward Effects of Micro- and Nanoplastics: An Expert Review of Their Biological Impact and Epigenetic Effects. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)* [online]. 2022, **13**(4), 1310–1323. ISSN 2156-5376. Dostupné z: doi:10.1093/advances/nmab154
- [204] RODGERS, Kathryn M., Julia O. UDESKY, Ruthann A. RUDEL a Julia Green BRODY. Environmental chemicals and breast cancer: An updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms. *Environmental Research* [online]. 2018, **160**, 152–182. ISSN 1096-0953. Dostupné z: doi:10.1016/j.envres.2017.08.045
- [205] ROJE, Željka, Krunoslav ILIĆ, Emerik GALIĆ, Ivan PAVIČIĆ, Petra TURČIĆ, Zdenko STANEC a Ivana Vinković VRČEK. Synergistic effects of parabens and plastic nanoparticles on proliferation of human breast cancer cells. *Arhiv Za Higijenu Rada I Toksikologiju* [online]. 2019, **70**(4), 310–314. ISSN 1848-6312. Dostupné z: doi:10.2478/aiht-2019-70-3372
- [206] HARRISON, Christopher J, Roger G SPENCER a David C SHACKLEY. Transforming cancer outcomes in England: earlier and faster diagnoses, pathways to success, and empowering alliances. *Journal of Healthcare Leadership* [online]. 2019, **11**, 1–11. ISSN 1179-3201. Dostupné z: doi:10.2147/JHL.S150924
- [207] US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* [online]. 2021, **325**(19), 1965–1977. ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2021.6238
- [208] SHAUKAT, Aasma, Charles J. KAHN, Carol A. BURKE, Linda RABENECK, Bryan G. SAUER a Douglas K. REX. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *The American Journal of Gastroenterology* [online]. 2021, **116**(3), 458–479. ISSN 1572-0241. Dostupné z: doi:10.14309/ajg.0000000000001122

- [209] BERGER, Barry M, Bernard LEVIN a Robert J HILSDEN. Multitarget stool DNA for colorectal cancer screening: A review and commentary on the United States Preventive Services Draft Guidelines. *World Journal of Gastrointestinal Oncology* [online]. 2016, **8**(5), 450–458. ISSN 1948-5204. Dostupné z: doi:10.4251/wjgo.v8.i5.450
- [210] WARREN, Joan L., Carrie N. KLABUNDE, Angela B. MARIOTTO, Angela MEEKINS, Marie TOPOR, Martin L. BROWN a David F. RANSOHOFF. Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. *Annals of Internal Medicine* [online]. 2009, **150**(12), 849–857, W152. ISSN 1539-3704. Dostupné z: doi:10.7326/0003-4819-150-12-200906160-00008
- [211] LOPES, Gilberto, Mariana C. STERN, Sarah TEMIN, Ala I. SHARARA, Andres CERVANTES, Ainhoa COSTAS-CHAVARRI, Rena ENGINEER, Chisato HAMASHIMA, Gwo Fuang HO, Fidel David HUITZIL, Mona Malekzadeh MOGHANI, Govind NANDAKUMAR, Manish A. SHAH, Catherine TEH, Sara E. Vázquez MANJARREZ, Azmina VERJEE, Rhonda YANTISS a Marcia Cruz CORREA. Early Detection for Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *Journal of Global Oncology* [online]. 2019, **5**, 1–22. ISSN 2378-9506. Dostupné z: doi:10.1200/JGO.18.00213
- [212] KO, Cynthia W. a Amnon SONNENBERG. Comparing risks and benefits of colorectal cancer screening in elderly patients. *Gastroenterology* [online]. 2005, **129**(4), 1163–1170. ISSN 0016-5085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2005.07.027
- [213] GROSS, Cary P., Gail J. MCAVAY, Harlan M. KRUMHOLZ, A. David PALTIEL, Devina BHASIN a Mary E. TINETTI. The effect of age and chronic illness on life expectancy after a diagnosis of colorectal cancer: implications for screening. *Annals of Internal Medicine* [online]. 2006, **145**(9), 646–653. ISSN 1539-3704. Dostupné z: doi:10.7326/0003-4819-145-9-200611070-00006
- [214] PATEL, Swati G., Folasade P. MAY, Joseph C. ANDERSON, Carol A. BURKE, Jason A. DOMINITZ, Seth A. GROSS, Brian C. JACOBSON, Aasma SHAUKAT a Douglas J. ROBERTSON. Updates on Age to Start and Stop Colorectal Cancer Screening: Recommendations From the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* [online]. 2022, **162**(1), 285–299. ISSN 1528-0012. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2021.10.007
- [215] INSTITUT BIostatistiky a ANALÝZ Lékařské fakulty Masarykovy univerzity. *Analýza výkonnosti screeningu kolorektálního karcinomu v ČR: prosinec 2021* [online]. [vid. 2022-08-11]. Dostupné z: <https://www.kolorektum.cz/news-detail/cs/301-analyza-vykonnosti-screeningu-kolorektalniho-karcinomu-v-cr-prosinec-2021>
- [216] LIN, Jennifer S., Leslie A. PERDUE, Nora B. HENRIKSON, Sarah I. BEAN a Paula R. BLASI. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* [online]. 2021, **325**(19), 1978–1998. ISSN 1538-3598. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2021.4417
- [217] DANEŠ, Jan, Miroslava SKOVAJSOVÁ a Dana HOUSERKOVÁ. Oficiální výsledky Národního programu mamografického screeningu v roce 2021. In: [online]. B.m. [vid. 2022-08-10]. Dostupné z: <https://www.mamo.cz/news-detail/cs/443-devatenact-let-mamografickeho-screeningu-v-cr-hodnoceni-prevence-v-dobe-pandemie/>
- [218] TAYLOR, Richard, Marli GREGORY, Kerry SEXTON, Jessica WHARTON, Nisha SHARMA, Georgina AMOYAL a Stephen MORRELL. Breast cancer mortality and screening mammography in New Zealand: Incidence-based and aggregate analyses. *Journal of*

- Medical Screening* [online]. 2019, **26**(1), 35–43. ISSN 1475-5793. Dostupné z: doi:10.1177/0969141318776039
- [219] HOFVIND, Solveig, Antonio PONTI, Julietta PATNICK, Nieves ASCUNCE, Sisse NJOR, Mireille BROEDERS, Livia GIORDANO, Alfonso FRIGERIO, Sven TÖRNBERG, EUNICE PROJECT AND EUROSCREEN WORKING GROUPS, G. VAN HAL, P. MARTENS, O. MÁJEK, J. DANES, M. VON EULER-CHELPIN, A. AASMAA, A. ANTTILA, N. BECKER, Z. PÉNTEK, A. BUDAI, S. MÁDAI, P. FITZPATRICK, T. MOONEY, M. ZAPPA, L. VENTURA, A. SCHARPANTGEN, S. HOFVIND, P. SEROCZYNSKI, A. MORAIS, V. RODRIGUES, M. J. BENTO, J. GOMES DE CARVALHO, C. NATAL, M. PRIETO, C. SÁNCHEZ-CONTADOR ESCUDERO, R. ZUBIZARRETA ALBERTI, S. B. FERNÁNDEZ LLANES, N. ASCUNCE, M. EDERRA SANZA, G. SARRIUGARTE IRIGOIEN, D. SALAS TREJO, J. IBÁÑEZ CABANELL, M. WIEGE, G. OHLSSON, S. TÖRNBERG, M. KORZENIEWSKA, C. DE WOLF, J. FRACHEBOUD, J. PATNICK, L. LANCUCKI, S. DUCARROZ a E. SUONIO. False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review and survey of service screening programmes. *Journal of Medical Screening* [online]. 2012, **19 Suppl 1**, 57–66. ISSN 1475-5793. Dostupné z: doi:10.1258/jms.2012.012083
- [220] INDEPENDENT UK PANEL ON BREAST CANCER SCREENING. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *The Lancet* [online]. 2012, **380**(9855), 1778–1786. ISSN 0140-6736, 1474-547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(12)61611-0
- [221] HOFVIND, Solveig, Per SKAANE, Bedrich VITAK, Hege WANG, Steinar THORESEN, Liv ERIKSEN, Hilde BJØRNDAL, Audun BRAATEN a Nils BJURSTAM. Influence of Review Design on Percentages of Missed Interval Breast Cancers: Retrospective Study of Interval Cancers in a Population-based Screening Program. *Radiology* [online]. 2005, **237**(2), 437–443. ISSN 0033-8419. Dostupné z:
- [222] BARTON, Mary B., Sara MOORE, Sarah POLK, Ernest SHTATLAND, Joann G. ELMORE a Suzanne W. FLETCHER. Increased patient concern after false-positive mammograms. *Journal of General Internal Medicine* [online]. 2001, **16**(3), 150–156. ISSN 1525-1497. Dostupné z: doi:10.1111/j.1525-1497.2001.00329.x
- [223] HOFF, Solveig R., Anne-Line ABRAHAMSEN, Jon Helge SAMSET, Einar VIGELAND, Olbjørn KLEPP a Solveig HOFVIND. Breast cancer: missed interval and screening-detected cancer at full-field digital mammography and screen-film mammography--results from a retrospective review. *Radiology* [online]. 2012, **264**(2), 378–386. ISSN 1527-1315. Dostupné z: doi:10.1148/radiol.12112074
- [224] NATIONAL CANCER INSTITUTE. *Mammograms - NCI* [online]. 30. září 2021 [vid. 2023-02-20]. Dostupné z: <https://www.cancer.gov/types/breast/mammograms-fact-sheet>
- [225] LØBERG, Magnus, Mette Lise LOUSDAL, Michael BRETTHAUER a Mette KALAGER. Benefits and harms of mammography screening. *Breast cancer research: BCR* [online]. 2015, **17**(1), 63. ISSN 1465-542X. Dostupné z: doi:10.1186/s13058-015-0525-z
- [226] CHAMOT, E a T PERNEGER. Misconceptions about efficacy of mammography screening: a public health dilemma. *Journal of Epidemiology and Community Health* [online]. 2001, **55**(11), 799–803. ISSN 0143-005X. Dostupné z: doi:10.1136/jech.55.11.799
- [227] DOMENIGHETTI, Gianfranco, Barbara D'AVANZO, Matthias EGGER, Franco BERRINO, Thomas PERNEGER, Paola MOSCONI a Marcel ZWAHLEN. Women's perception of the benefits of mammography screening: population-based survey in four countries.

- International Journal of Epidemiology* [online]. 2003, **32**(5), 816–821. ISSN 0300-5771. Dostupné z: doi:10.1093/ije/dyg257
- [228] MÁJEK, Ondřej, Vladimír DVORÁK, Ondřej NGO, Ladislav DUŠEK, Jaroslav MUŽÍK, Lenka ŠNAJDROVÁ a Karel HEJDUK. *Cervix.cz – Program cervikálního screeningu v České republice* [online] [online]. Brno: Masaryk University. 2021 [vid. 2023-02-13]. Dostupné z: <https://www.cervix.cz/cs/lekari/epidemiologie-a-vysledky-screeningu/>
- [229] SASIENI, Peter, Alejandra CASTANON a Jack CUZICK. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ* [online]. 2009, **339**, b2968. ISSN 0959-8138, 1468-5833. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.b2968
- [230] PDQ® SCREENING AND PREVENTION EDITORIAL BOARD. PDQ Cervical Cancer Screening [online]. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2023 [vid. 2023-02-13]. Dostupné z: <https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-screening-pdq>
- [231] CHESSON, Harrell W., Eileen F. DUNNE, Susan HARIRI, Lauri E. MARKOWITZ. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis*. 2014, **41**(11), 660-664. ISSN: 0148-5717. Dostupné z doi: 10.1097/OLQ.0000000000000193
- [232] CHEN, Hui-Chi, Mark SCHIFFMAN, Ching-Yu LIN, Mei-Hung PAN, San-Lin YOU, Li-Chung CHUANG, Chang-Yao HSIEH, Kai-Li LIAW, Ann W. HSING, Chien-Jen CHEN, a CBCSP-HPV STUDY GROUP. Persistence of type-specific human papillomavirus infection and increased long-term risk of cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute* [online]. 2011, **103**(18), 1387–1396. ISSN 1460-2105. Dostupné z: doi:10.1093/jnci/djr283
- [233] WRIGHT, Thomas C., Mark H. STOLER, Catherine M. BEHRENS, Abha SHARMA, Guili ZHANG a Teresa L. WRIGHT. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecologic Oncology* [online]. 2015, **136**(2), 189–197. ISSN 1095-6859. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2014.11.076
- [234] MOYER, Virginia A. a U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine* [online]. 2012, **156**(12), 880–891, W312. ISSN 1539-3704. Dostupné z: doi:10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00424
- [235] PASSIGLIA, Francesco, Michela CINQUINI, Luca BERTOLACCINI, Marzia DEL RE, Francesco FACCHINETTI, Roberto FERRARA, Tindara FRANCHINA, Anna R. LARICI, Umberto MALAPELLE, Jessica MENIS, Antonio PASSARO, Sara PILOTTO, Sara RAMELLA, Giulio ROSSI, Rocco TRISOLINI a Silvia NOVELLO. Benefits and Harms of Lung Cancer Screening by Chest Computed Tomography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* [online]. 2021, **39**(23), 2574–2585. ISSN 1527-7755. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.20.02574
- [236] MEZA, Rafael, Jihyoun JEON, Iakovos TOUMAZIS, Kevin TEN HAAF, Pianpian CAO, Mehrad BASTANI, Summer S. HAN, Erik F. BLOM, Daniel E. JONAS, Eric J. FEUER, Sylvia K. PLEVITIS, Harry J. DE KONING a Chung Yin KONG. Evaluation of the Benefits and Harms of Lung Cancer Screening With Low-Dose Computed Tomography: Modeling Study for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* [online]. 2021, **325**(10), 988–997. ISSN 1538-3598. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2021.1077

- [237] INTERNATIONAL AGENCY FOR THE RESEARCH OF CANCER. *Benefits and Harms of Lung Cancer Screening* [online]. [vid. 2022-12-15]. Dostupné z: <https://www.iarc.who.int/infographics/benefits-and-harms-of-lung-cancer-screening/>
- [238] HEIMBACH, Julie K., Laura M. KULIK, Richard S. FINN, Claude B. SIRLIN, Michael M. ABECASSIS, Lewis R. ROBERTS, Andrew X. ZHU, M. Hassan MURAD a Jorge A. MARRERO. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md.)* [online]. 2018, **67**(1), 358–380. ISSN 1527-3350. Dostupné z: doi:10.1002/hep.29086
- [239] SORESI, Maurizio, Carmela MAGLIARISI, Pietro CAMPAGNA, Gaetano LETO, Giulio BONFISSUTO, Anna RILLI, Antonio CARROCCIO, Roberta SESTI, Silvio TRIPI a Giuseppe MONTALTO. Usefulness of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Research*. 2003, **23**(2C), 1747–1753. ISSN 0250-7005
- [240] PDQ SCREENING AND PREVENTION EDITORIAL BOARD. Liver (Hepatocellular) Cancer Screening (PDQ®): Health Professional Version. In: *PDQ Cancer Information Summaries* [online]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US), 2002 [vid. 2022-12-13]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65785/>
- [241] MENON, Usha, Aleksandra GENTRY-MAHARAJ, Matthew BURNELL, Naveena SINGH, Andy RYAN, Chloe KARPINSKYJ, Giulia CARLINO, Julie TAYLOR, Susan K. MASSINGHAM, Maria RAIKOU, Jatinderpal K. KALSI, Robert WOOLAS, Ranjit MANCHANDA, Rupali ARORA, Laura CASEY, Anne DAWNAY, Stephen DOBBS, Simon LEESON, Tim MOULD, Mourad W. SEIF, Aarti SHARMA, Karin WILLIAMSON, Yiling LIU, Lesley FALLOWFIELD, Alistair J. MCGUIRE, Stuart CAMPBELL, Steven J. SKATES, Ian J. JACOBS a Mahesh PARMAR. Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* [online]. 2021, **397**(10290), 2182–2193. ISSN 1474-547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(21)00731-5
- [242] ILIC, Dragan, Mia DJULBEGOVIC, Jae Hung JUNG, Eu Chang HWANG, Qi ZHOU, Anne CLEVES, Thomas AGORITSAS a Philipp DAHM. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* [online]. 2018, **362**, k3519. ISSN 0959-8138, 1756-1833. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.k3519
- [243] HUGOSSON, Jonas, Monique J. ROOBOL, Marianne MÅNSSON, Teuvo L. J. TAMMELA, Marco ZAPPA, Vera NELEN, Maciej KWIATKOWSKI, Marcos LUJAN, Sigrid V. CARLSSON, Kirsi M. TALALA, Hans LILJA, Louis J. DENIS, Franz RECKER, Alvaro PAEZ, Donella PULITI, Arnauld VILLERS, Xavier REBILLARD, Tuomas P. KILPELÄINEN, Ulf H. STENMAN, Rebecka Arnsrud GODTMAN, Karin STINESEN KOLLBERG, Sue M. MOSS, Paula KUJALA, Kimmo TAARI, Andreas HUBER, Theodorus VAN DER KWAST, Eveline A. HEIJNSDIJK, Chris BANGMA, Harry J. DE KONING, Fritz H. SCHRÖDER, Anssi AUVINEN, a ERSPC INVESTIGATORS. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *European Urology* [online]. 2019, **76**(1), 43–51. ISSN 1873-7560. Dostupné z: doi:10.1016/j.eururo.2019.02.009
- [244] PINSKY, Paul F., Philip C. PROROK, Kelly YU, Barnett S. KRAMER, Amanda BLACK, John K. GOHAGAN, E. David CRAWFORD, Robert L. GRUBB a Gerald L. ANDRIOLE. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer* [online]. 2017, **123**(4), 592–599. ISSN 1097-0142. Dostupné z: doi:10.1002/cncr.30474

- [245] ETZIONI, Ruth, David F. PENSON, Julie M. LEGLER, Dante DI TOMMASO, Rob BOER, Peter H. GANN a Eric J. FEUER. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *Journal of the National Cancer Institute* [online]. 2002, **94**(13), 981–990. ISSN 0027-8874. Dostupné z: doi:10.1093/jnci/94.13.981
- [246] DRAISMA, Gerrit, Rob BOER, Suzie J. OTTO, Ingrid W. VAN DER CRUIJSEN, Ronald A. M. DAMHUIS, Fritz H. SCHRÖDER a Harry J. DE KONING. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Journal of the National Cancer Institute* [online]. 2003, **95**(12), 868–878. ISSN 1460-2105. Dostupné z: doi:10.1093/jnci/95.12.868
- [247] FENTON, Joshua J., Meghan S. WEYRICH, Shauna DURBIN, Yu LIU, Heejung BANG a Joy MELNIKOW. Prostate-Specific Antigen–Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* [online]. 2018, **319**(18), 1914–1931. ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2018.3712
- [248] ZACHOVAL, Roman, Ladislav DUŠEK a Marek BABJUK. Problematika screeningu karcinomu prostaty. *Česká urologie*. 2018, **22**(1), 14–26. ISSN 12118729, 12118729
- [249] GRUBB, Robert L., Paul F. PINSKY, Robert T. GREENLEE, Grant IZMIRLIAN, Anthony B. MILLER, Thomas P. HICKEY, Thomas L. RILEY, Jerome E. MABIE, David L. LEVIN, David CHIA, Barnett S. KRAMER, Douglas J. REDING, Timothy R. CHURCH, Lance A. YOKOCHI, Paul A. KVALE, Joel L. WEISSFELD, Donald A. URBAN, Sandra S. BUYS, Edward P. GELMANN, Lawrence R. RAGARD, E. David CRAWFORD, Philip C. PROROK, John K. GOHAGAN, Christine D. BERG a Gerald L. ANDRIOLE. Prostate cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening trial: update on findings from the initial four rounds of screening in a randomized trial. *BJU international* [online]. 2008, **102**(11), 1524–1530. ISSN 1464-410X. Dostupné z: doi:10.1111/j.1464-410X.2008.08214.x
- [250] POSTMA, Renske, Fritz H. SCHRÖDER, Geert J. L. H. VAN LEENDERS, Robert F. HOEDEMAEKER, Andre N. VIS, Monique J. ROOBOL a Theodorus H. VAN DER KWAST. Cancer detection and cancer characteristics in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)--Section Rotterdam. A comparison of two rounds of screening. *European Urology* [online]. 2007, **52**(1), 89–97. ISSN 0302-2838. Dostupné z: doi:10.1016/j.eururo.2007.01.030
- [251] WOLF, Andrew M. D., Richard C. WENDER, Ruth B. ETZIONI, Ian M. THOMPSON, Anthony V. D'AMICO, Robert J. VOLK, Durado D. BROOKS, Chiranjeev DASH, Idris GUESSOUS, Kimberly ANDREWS, Carol DESANTIS, Robert A. SMITH, a AMERICAN CANCER SOCIETY PROSTATE CANCER ADVISORY COMMITTEE. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA: a cancer journal for clinicians* [online]. 2010, **60**(2), 70–98. ISSN 1542-4863. Dostupné z: doi:10.3322/caac.20066
- [252] ELDERED-EVANS, David, Paula BURAK, Martin J. CONNOR, Emily DAY, Martin EVANS, Francesca FIORENTINO, Martin GAMMON, Feargus HOSKING-JERVIS, Natalia KLIMOWSKA-NASSAR, William MCGUIRE, Anwar R. PADHANI, A. Toby PREVOST, Derek PRICE, Heminder SOKHI, Henry TAM, Mathias WINKLER a Hashim U. AHMED. Population-Based Prostate Cancer Screening With Magnetic Resonance Imaging or

- Ultrasonography: The IP1-PROSTAGRAM Study. *JAMA oncology* [online]. 2021, **7**(3), 395–402. ISSN 2374-2445. Dostupné z: doi:10.1001/jamaoncol.2020.7456
- [253] HAO, Shuang, Andrea DISCACCIATI, Martin EKLUND, Emelie HEINTZ, Ellinor ÖSTENSSON, K. Miriam ELFSTRÖM, Mark S. CLEMENTS a Tobias NORDSTRÖM. Cost-effectiveness of Prostate Cancer Screening Using Magnetic Resonance Imaging or Standard Biopsy Based on the STHLM3-MRI Study. *JAMA Oncology* [online]. 2023, **9**(1), 88–94. ISSN 2374-2437. Dostupné z: doi:10.1001/jamaoncol.2022.5252
- [254] HALAMKOVA, Jana, Tomas KAZDA, Lucie PEHALOVA, Roman GONEC, Sarka KOZAKOVA, Lucia BOHOVICOVA, Dagmar Adamkova KRAKOROVA, Ondrej SLABY, Regina DEMLOVA, Marek SVOBODA a Igor KISS. Second primary malignancies in colorectal cancer patients. *Scientific Reports* [online]. 2021, **11**(1), 2759. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-021-82248-7
- [255] BRUNSSSEN, Alicia, Annika WALDMANN, Nora EISEMANN a Alexander KATALINIC. Impact of skin cancer screening and secondary prevention campaigns on skin cancer incidence and mortality: A systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology* [online]. 2017, **76**(1), 129-139.e10. ISSN 1097-6787. Dostupné z: doi:10.1016/j.jaad.2016.07.045
- [256] US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, Curry SJ, Doubeni CA, Epling JW JR, Kubik M, Landefeld CS, Mangione CM, Pbert L, Silverstein M, Simon MA, Tseng CW a Wong JB. Screening for Pancreatic Cancer: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA* [online]. 2019, **322**(5), 438–444. ISSN 0098-7484, 1538-3598. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2019.10232
- [257] SAWHNEY, Mandeep S., Audrey H. CALDERWOOD, Nirav C. THOSANI, Timothy R. REBBECK, Sachin WANI, Marcia I. CANTO, Douglas S. FISHMAN, Talia GOLAN, Manuel HIDALGO, Richard S. KWON, Douglas L. RIEGERT-JOHNSON, Dushyant V. SAHANI, Elena M. STOFFEL, Charles M. VOLLMER a Bashar J. QUMSEYA. ASGE guideline on screening for pancreatic cancer in individuals with genetic susceptibility: summary and recommendations. *Gastrointestinal Endoscopy* [online]. 2022, **95**(5), 817–826. ISSN 0016-5107, 1097-6779. Dostupné z: doi:10.1016/j.gie.2021.12.001
- [258] FORETOVÁ, Lenka. Hereditary cancer syndromes, their testing and prevention. *Casopis Lekarů Ceskych*. 2019, **158**(1), 15–21. ISSN 0008-7335
- [259] Lynch Syndrome. *Cancer.Net* [online]. 25. červen 2012 [vid. 2023-05-02]. Dostupné z: <https://www.cancer.net/cancer-types/lynch-syndrome>
- [260] VASEN, H. F. A., G. MÖSLEIN, A. ALONSO, I. BERNSTEIN, L. BERTARIO, I. BLANCO, J. BURN, G. CAPELLA, C. ENGEL, I. FRAYLING, W. FRIEDL, F. J. HES, S. HODGSON, J.-P. MECKLIN, P. MØLLER, F. NAGENGAST, Y. PARC, L. RENKONEN-SINISALO, J. R. SAMPSON, A. STORMORKEN a J. WIJNEN. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *Journal of Medical Genetics* [online]. 2007, **44**(6), 353–362. ISSN 1468-6244. Dostupné z: doi:10.1136/jmg.2007.048991*
- [261] BHATTACHARYA, Prianka a Terri W. MCHUGH. Lynch Syndrome. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 [vid. 2022-08-17]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431096/>
- [262] PLEVOVÁ, Pavlína, Jan NOVOTNÝ, Milena ŠACHLOVÁ, A KŘEPELOVÁ a Lenka FORETOVÁ. Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC, Lynchův syndrom). *Klinická Onkologie*. 2009, **22**(Supplement 1), 12–15

- [263] IDOS, Gregory a Laura VALLE. Lynch Syndrome. In: Margaret P. ADAM, David B. EVERMAN, Ghayda M. MIRZAA, Roberta A. PAGON, Stephanie E. WALLACE, Lora JH BEAN, Karen W. GRIPP a Anne AMEMIYA, ed. *GeneReviews*[®] [online]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2023 [vid.2023-02-13]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/>
- [264] BURN, John, Anne-Marie GERDES, Finlay MACRAE, Jukka-Pekka MECKLIN, Gabriela MOESLEIN, Sylviane OLSCHWANG, Diane ECCLES, D. Gareth EVANS, Eamonn R. MAHER, Lucio BERTARIO, Marie-Luise BISGAARD, Malcolm G. DUNLOP, Judy W. C. HO, Shirley V. HODGSON, Annika LINDBLOM, Jan LUBINSKI, Patrick J. MORRISON, Victoria MURDAY, Raj RAMESAR, Lucy SIDE, Rodney J. SCOTT, Huw J. W. THOMAS, Hans F. VASEN, Gail BARKER, Gillian CRAWFORD, Faye ELLIOTT, Mohammad MOVAHEDI, Kirsi PYLVANAINEN, Juul T. WIJNEN, Riccardo FODDE, Henry T. LYNCH, John C. MATHERS, D. Timothy BISHOP, a CAPP2 INVESTIGATORS. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* [online]. 2011, **378**(9809), 2081–2087. ISSN 1474-547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(11)61049-0
- [265] BURN, John, Harsh SHETH, Faye ELLIOTT, Lynn REED, Finlay MACRAE, Jukka-Pekka MECKLIN, Gabriela MÖSLEIN, Fiona E. MCRONALD, Lucio BERTARIO, D. Gareth EVANS, Anne-Marie GERDES, Judy W. C. HO, Annika LINDBLOM, Patrick J. MORRISON, Jem RASHBASS, Raj RAMESAR, Toni SEPPÄLÄ, Huw J. W. THOMAS, Kirsi PYLVÄNÄINEN, Gillian M. BORTHWICK, John C. MATHERS, D. Timothy BISHOP, a CAPP2 INVESTIGATORS. Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* [online]. 2020, **395**(10240), 1855–1863. ISSN 1474-547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(20)30366-4
- [266] MATHERS, John C., Faye ELLIOTT, Finlay MACRAE, Jukka-Pekka MECKLIN, Gabriela MÖSLEIN, Fiona E. MCRONALD, Lucio BERTARIO, D. Gareth EVANS, Anne-Marie GERDES, Judy W. C. HO, Annika LINDBLOM, Patrick J. MORRISON, Jem RASHBASS, Raj S. RAMESAR, Toni T. SEPPÄLÄ, Huw J. W. THOMAS, Harsh J. SHETH, Kirsi PYLVÄNÄINEN, Lynn REED, Gillian M. BORTHWICK, D. Timothy BISHOP a John BURN. Cancer Prevention with Resistant Starch in Lynch Syndrome Patients in the CAPP2-Randomized Placebo Controlled Trial: Planned 10-Year Follow-up. *Cancer Prevention Research* [online]. 2022, **15**(9), 623–634. ISSN 1940-6207. Dostupné z: doi:10.1158/1940-6207.CAPR-22-0044
- [267] CARR, Stephanie a Anup KASI. Familial Adenomatous Polyposis. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 [vid.2023-02-13]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538233/>
- [268] KANTH, Priyanka, Jade GRIMMETT, Marjan CHAMPINE, Randall BURT a N. Jewel SAMADDER. Hereditary Colorectal Polyposis and Cancer Syndromes: A Primer on Diagnosis and Management. *The American Journal of Gastroenterology* [online]. 2017, **112**(10), 1509–1525. ISSN 1572-0241. Dostupné z: doi:10.1038/ajg.2017.212
- [269] SAMMOUR, Tarik, Ian P. HAYES, Andrew G. HILL, Finlay A. MACRAE a Des C. WINTER. Familial colorectal cancer syndromes: an overview of clinical management. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* [online]. 2015, **9**(6), 757–764. ISSN 1747-4132. Dostupné z: doi:10.1586/17474124.2015.1026328

- [270] THORSON, A. G. a J. FARIA. Familial adenomatous polyposis, hereditary nonpolyposis colon cancer, and familial risk: what are the implications for the surgeon? *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2000, **9**(4), 683–697; discussion 699–701. ISSN 1055-3207*
- [271] CHINTALACHERUVU, Lakshmi Manogna, Trudy SHAW, Avaniya BUDDAM, Osama DIAB, Thamer KASSIM, Sandeep MUKHERJEE a Henry T. LYNCH. Major hereditary gastrointestinal cancer syndromes: a narrative review. *Journal of gastrointestinal and liver diseases: JGLD* [online]. 2017, **26**(2), 157–163. ISSN 1842-1121. Dostupné z: doi:10.15403/jgld.2014.1121.262.maj
- [272] WEST, Nicholas J., Susan K. CLARK, Robin K. S. PHILLIPS, John M. HUTCHINSON, Roger J. LEICESTER, Andrea BELLUZZI a Mark A. HULL. Eicosapentaenoic acid reduces rectal polyp number and size in familial adenomatous polyposis. *Gut* [online]. 2010, **59**(7), 918–925. ISSN 1468-3288. Dostupné z: doi:10.1136/gut.2009.200642
- [273] NIELSEN, Maartje, Elena INFANTE a Randall BRAND. MUTYH Polyposis. In: Margaret P. ADAM, Ghayda M. MIRZAA, Roberta A. PAGON, Stephanie E. WALLACE, Lora JH BEAN, Karen W. GRIPP a Anne AMEMIYA, ed. *GeneReviews*® [online]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2023 [vid. 2023-05-02]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107219/>
- [274] CHURCH, James M. Polymerase proofreading-associated polyposis: a new, dominantly inherited syndrome of hereditary colorectal cancer predisposition. *Diseases of the Colon and Rectum* [online]. 2014, **57**(3), 396–397. ISSN 1530-0358. Dostupné z: doi:10.1097/DCR.0000000000000084
- [275] KUIPER, Roland P., Maartje NIELSEN, Richarda M. DE VOER a Nicoline HOOGERBRUGGE. NTHL1 Tumor Syndrome. In: Margaret P. ADAM, Ghayda M. MIRZAA, Roberta A. PAGON, Stephanie E. WALLACE, Lora JH BEAN, Karen W. GRIPP a Anne AMEMIYA, ed. *GeneReviews*® [online]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2023 [vid. 2023-05-02]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555473/>
- [276] LARSEN HAIDLE, Joy, Suzanne P. MACFARLAND a James R. HOWE. Juvenile Polyposis Syndrome. In: Margaret P. ADAM, David B. EVERMAN, Ghayda M. MIRZAA, Roberta A. PAGON, Stephanie E. WALLACE, Lora JH BEAN, Karen W. GRIPP a Anne AMEMIYA, ed. *GeneReviews*® [online]. Seattle (WA): University of Washington, 1993-2022 [vid. 2023-02-13]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1469/>
- [277] VASOVČÁK, Peter, Lenka FORETOVÁ, Alena PUCHMAJEROVÁ a A KŘEPELOVÁ. Juvenilný polypózný syndróm. *Klinická Onkologie*. 2012, **25**(Supplement 1), 16–17
- [278] PUCHMAJEROVÁ, Alena, Peter VASOVČÁK a A KŘEPELOVÁ. Peutz-Jeghersův syndrom. *Klinická Onkologie*. 2009, **22**(Supplement 1), 36–37
- [279] MCGARRITY, Thomas J., Christopher I. AMOS a Maria J. BAKER. Peutz-Jeghers Syndrome. In: Margaret P. ADAM, David B. EVERMAN, Ghayda M. MIRZAA, Roberta A. PAGON, Stephanie E. WALLACE, Lora JH BEAN, Karen W. GRIPP a Anne AMEMIYA, ed. *GeneReviews*® [online]. Seattle (WA): University of Washington, 1993-2022 [vid. 2023-02-14]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266/>
- [280] MANKANEY, Gautam, Carol ROUPHAEL a Carol A. BURKE. Serrated Polyposis Syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* [online]. 2020, **18**(4), 777–779. ISSN 1542-7714. Dostupné z: doi:10.1016/j.cgh.2019.09.006

- [281] PETRUCELLI, Nancie, Mary B. DALY a Tuya PAL. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. In: Margaret P. ADAM, David B. EVERMAN, Ghayda M. MIRZAA, Roberta A. PAGON, Stephanie E. WALLACE, Lora JH BEAN, Karen W. GRIPP a Anne AMEMIYA, ed. GeneReviews® [online]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2022 [vid. 2023-02-13]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>
- [282] PLEVOVÁ, Pavlína, Jan NOVOTNÝ, Katarína PETRÁKOVÁ, Markéta PALÁCOVÁ, KALÁBOVÁ, R, SCHNEIDEROVÁ, M a Lenka FORETOVÁ. Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. *Klinická Onkologie*. 2009, **22**(Supplement 1), 8–11
- [283] FORETOVÁ, Lenka, Eva MACHÁČKOVÁ, Markéta PALÁCOVÁ, Marie NAVRÁTILOVÁ, Miroslav SVOBODA a Katarína PETRÁKOVÁ. Doporučení rozšíření indikačních kritérií ke genetickému testování mutací v genech BRCA1 a BRCA2 u hereditárního syndromu nádorů prsu a ovarií. *Klinická onkologie : časopis České a Slovenské onkologické společnosti*. 2016, **29**(Supplementum 1), S9–S13. ISSN ISSN 0862-495X
- [284] SESSA, C., J. BALMAÑA, S. L. BOBER, M. J. CARDOSO, N. COLOMBO, G. CURIGLIANO, S. M. DOMCHEK, D. G. EVANS, D. FISCHEROVA, N. HARBECK, C. KUHL, B. LEMLEY, E. LEVY-LAHAD, M. LAMBERTINI, J. A. LEDERMANN, S. LOIBL, K.-A. PHILLIPS, S. PALUCH-SHIMON, a ESMO GUIDELINES COMMITTEE. ELECTRONIC ADDRESS: CLINICALGUIDELINES@ESMO.ORG. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* [online]. 2023, **34**(1), 33–47. ISSN 1569-8041. Dostupné z: [doi:10.1016/j.annonc.2022.10.004](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.004)
- [285] SCHNEIDEROVÁ, M, Lenka FORETOVÁ, Markéta PALÁCOVÁ a A ONDRÁČKOVÁ. *Doporučený postup sledování žen s vyšším rizikem pro vznik karcinomu prsu* [online]. B.m.: Masaryk Memorial Cancer Institute. 1. červen 2020 [vid. 2022-08-10]. Dostupné z: https://static.mou.cz/d/mou.cz/files/4408.pdf/s-13b65ecef724?_ts=1621593517
- [286] MORAN, A., C. O'HARA, S. KHAN, L. SHACK, E. WOODWARD, E.R. MAHER, F. LALLOO, D.G. EVANS. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Fam Cancer*. 2012, **11**(2), 235-242. Dostupné z [doi: 10.1007/s10689-011-9506-2](https://doi.org/10.1007/s10689-011-9506-2)*
- [287] MEIJERS-HEIJBOER, Hanne, Bert VAN GEEL, Wim L. VAN PUTTEN, Sonja C. HENZEN-LOGMANS, Caroline SEYNAEVE, Marian B. MENKE-PLUYMERS, Carina C. BARTELS, Leon C. VERHOOG, Ans M. VAN DEN OUWELAND, Martinus F. NIERMEIJER, Cecile T. BREKELMANS a Jan G. KLIJN. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *The New England Journal of Medicine* [online]. 2001, **345**(3), 159–164. ISSN 0028-4793. Dostupné z: [doi:10.1056/NEJM200107193450301](https://doi.org/10.1056/NEJM200107193450301)
- [288] REBBECK, Timothy R., Henry T. LYNCH, Susan L. NEUHAUSEN, Steven A. NAROD, Laura VAN'T VEER, Judy E. GARBER, Gareth EVANS, Claudine ISAACS, Mary B. DALY, Ellen MATLOFF, Olufunmilayo I. OLOPADE, Barbara L. WEBER, a PREVENTION AND OBSERVATION OF SURGICAL END POINTS STUDY GROUP. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *The New England Journal of Medicine* [online]. 2002, **346**(21), 1616–1622. ISSN 1533-4406. Dostupné z: [doi:10.1056/NEJMoa012158](https://doi.org/10.1056/NEJMoa012158)
- [289] KUCHENBAECKER, Karoline B., John L. HOPPER, Daniel R. BARNES, Kelly-Anne PHILLIPS, Thea M. MOOIJ, Marie-José ROOS-BLOM, Sarah JERVIS, Flora E. VAN LEEUWEN, Roger L. MILNE, Nadine ANDRIEU, David E. GOLDGAR, Mary Beth TERRY, Matti A. ROOKUS,

- Douglas F. EASTON, Antonis C. ANTONIOU, BRCA1 AND BRCA2 COHORT CONSORTIUM, Lesley MCGUFFOG, D. Gareth EVANS, Daniel BARROWDALE, Debra FROST, Julian ADLARD, Kai-Ren ONG, Louise IZATT, Marc TISCHKOWITZ, Ros EELES, Rosemarie DAVIDSON, Shirley HODGSON, Steve ELLIS, Catherine NOGUES, Christine LASSET, Dominique STOPPA-LYONNET, Jean-Pierre FRICKER, Laurence FAIVRE, Pascaline BERTHET, Maartje J. HOONING, Lizet E. VAN DER KOLK, Carolien M. KETS, Muriel A. ADANK, Esther M. JOHN, Wendy K. CHUNG, Irene L. ANDRULIS, Melissa SOUTHEY, Mary B. DALY, Sandra S. BUYS, Ana OSORIO, Christoph ENGEL, Karin KAST, Rita K. SCHMUTZLER, Trinidad CALDES, Anna JAKUBOWSKA, Jacques SIMARD, Michael L. FRIEDLANDER, Sue-Anne MCLACHLAN, Eva MACHACKOVA, Lenka FORETOVA, Yen Y. TAN, Christian F. SINGER, Edith OLAH, Anne-Marie GERDES, Brita ARVER a Håkan OLSSON. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA* [online]. 2017, **317**(23), 2402–2416. ISSN 1538-3598. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2017.7112
- [290] GIANNAKEAS, Vasily a Steven A. NAROD. The expected benefit of preventive mastectomy on breast cancer incidence and mortality in BRCA mutation carriers, by age at mastectomy. *Breast Cancer Research and Treatment* [online]. 2018, **167**(1), 263–267. ISSN 1573-7217. Dostupné z: doi:10.1007/s10549-017-4476-1
- [291] FISHER, B., J. P. COSTANTINO, D. L. WICKERHAM, C. K. REDMOND, M. KAVANAH, W. M. CRONIN, V. VOGEL, A. ROBIDOUX, N. DIMITROV, J. ATKINS, M. DALY, S. WIEAND, E. TAN-CHIU, L. FORD a N. WOLMARK. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *Journal of the National Cancer Institute* [online]. 1998, **90**(18), 1371–1388. ISSN 0027-8874. Dostupné z: doi:10.1093/jnci/90.18.1371*
- [292] PILARSKI, Robert, Randall BURT, Wendy KOHLMAN, Lana PHO, Kristen M. SHANNON a Elizabeth SWISHER. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *Journal of the National Cancer Institute* [online]. 2013, **105**(21), 1607–1616. ISSN 1460-2105. Dostupné z: doi:10.1093/jnci/djt277
- [293] TAN, Min-Han, Jessica L. MESTER, Joanne NGEOW, Lisa A. RYBICKI, Mohammed S. ORLOFF a Charis ENG. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* [online]. 2012, **18**(2), 400–407. ISSN 1557-3265. Dostupné z: doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-2283
- [294] GAROFOLA, Craig, Zohaib JAMAL a Gary P. GROSS. Cowden Disease. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 [vid. 2022-12-29]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525984/>
- [295] STANICH, Peter P., Victoria L. OWENS, Seth SWEETSER, Sherezade KHAMBATTA, Thomas C. SMYRK, Ronald L. RICHARDSON, Matthew P. GOETZ a Mrinal M. PATNAIK. Colonic polyposis and neoplasia in Cowden syndrome. *Mayo Clinic Proceedings* [online]. 2011, **86**(6), 489–492. ISSN 1942-5546. Dostupné z: doi:10.4065/mcp.2010.0816
- [296] SCHNEIDER, Katherine, Kristin ZELLEY, Kim E. NICHOLS a Judy GARBER. Li-Fraumeni Syndrome. In: Margaret P. ADAM, David B. EVERMAN, Ghayda M. MIRZAA, Roberta A. PAGON, Stephanie E. WALLACE, Lora JH BEAN, Karen W. GRIPP a Anne AMEMIYA, ed. *GeneReviews*® [online]. Seattle (WA): University of Washington, 1993-2023 [vid. 2022-08-21]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1311/>

- [297] RUIJS, Marielle W. G., Senno VERHOEF, Matti A. ROOKUS, Roelof PRUNTEL, Annemarie H. VAN DER HOUT, Frans B. L. HOGERVORST, I. KLUIJT, Rolf H. SIJMONS, Cora M. AALFS, Anja WAGNER, Margreet G. E. M. AUSEMS, Nicoline HOOGERBRUGGE, Christi J. VAN ASPEREN, Encarna B. GOMEZ GARCIA, Hanne MEIJERS-HEIJBOER, Leo P. TEN KATE, Fred H. MENKO a Laura J. VAN 'T VEER. TP53 germline mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes. *Journal of Medical Genetics* [online]. 2010, 47(6), 421–428. ISSN 1468-6244. Dostupné z: doi:10.1136/jmg.2009.073429
- [298] WONG, Patricia, Sigitas J. VERSELIS, Judy E. GARBER, Katherine SCHNEIDER, Lisa DIGIANNI, David H. STOCKWELL, Frederick P. LI a Sapna SYNGAL. Prevalence of early onset colorectal cancer in 397 patients with classic Li-Fraumeni syndrome. *Gastroenterology* [online]. 2006, 130(1), 73–79. ISSN 0016-5085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2005.10.014
- [299] PLEVOVÁ, Pavlína, Jan NOVOTNÝ a A KŘEPELOVÁ. Von Hippel-Lindauova choroba. *Klinická Onkologie*. 2009, 22(Supplement 1), 23–24
- [300] MIKHAIL, Magui I. a Achint K. SINGH. Von Hippel Lindau Syndrome. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 [vid. 2022-12-29]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459242/>
- [301] HEO, Su Jin, Choong-Kun LEE, Kyu Yeon HAHN, Gyuri KIM, Hyuk HUR, Sung Hoon CHOI, Kyung Seok HAN, Arthur CHO a Minkyu JUNG. A Case of von Hippel-Lindau Disease with Colorectal Adenocarcinoma, Renal Cell Carcinoma and Hemangioblastomas. *Cancer Research and Treatment* [online]. 2016, 48(1), 409–414. ISSN 2005-9256. Dostupné z: doi:10.4143/crt.2014.299
- [302] ZINNAMOSCA, Laura, Anastasia LAUDISI, Luigi PETRAMALA, Cristiano MARINELLI, Mario ROSELLI, Domenico VITOLO, Chiara MONTESANI a Claudio LETIZIA. von Hippel Lindau disease with colon adenocarcinoma, renal cell carcinoma and adrenal pheochromocytoma. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)* [online]. 2013, 52(14), 1599–1603. ISSN 1349-7235. Dostupné z: doi:10.2169/internalmedicine.52.8278
- [303] ZHUANG, Z., M. R. EMMERT-BUCK, M. J. ROTH, J. GNARRA, W. M. LINEHAN, L. A. LIOTTA a I. A. LUBENSKY. von Hippel-Lindau disease gene deletion detected in microdissected sporadic human colon carcinoma specimens. *Human Pathology* [online]. 1996, 27(2), 152–156. ISSN 0046-8177. Dostupné z: doi:10.1016/s0046-8177(96)90368-8
- [304] PETRÁK, Bořivoj, Pavlína PLEVOVÁ, Jan NOVOTNÝ a Lenka FORETOVÁ. Neurofibromatosis von Recklinghausen. *Klinická Onkologie*. 2009, 22(Supplement 1), 38–44
- [305] ADIL, Abdullah, Thoyaja KORITALA, Sunil MUNAKOMI a Achint K. SINGH. Neurofibromatosis Type 1. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 [vid. 2022-08-22]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459358/>
- [306] EVANS, D. Gareth. Neurofibromatosis 2. In: Margaret P. ADAM, David B. EVERMAN, Ghayda M. MIRZAA, Roberta A. PAGON, Stephanie E. WALLACE, Lora JH BEAN, Karen W. GRIPP a Anne AMEMIYA, ed. *GeneReviews*® [online]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2023 [vid. 2022-08-21]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1201/>

- [307] WOOD, James J., Robert J. LONGMAN, Nicholas ROONEY, Eric J. LOVEDAY a Alan M. ROE. Colonic vascular anomalies and colon cancer in neurofibromatosis: report of a case. *Diseases of the Colon and Rectum* [online]. 2008, **51**(3), 360–362. ISSN 0012-3706. Dostupné z: doi:10.1007/s10350-007-9089-z
- [308] OH, Se Heon, Jai Hyuen LEE a Hwan NAMGUNG. A Case of Rectal Cancer in a Patient with Neurofibromatosis Type 1. *Journal of the Korean Society of Coloproctology* [online]. 2012, **28**(3), 170. Dostupné z: doi:10.3393/jksc.2012.28.3.170
- [309] VRTEL, Radek, Hana FILLIPOVÁ, Roman VODICKA, Alena SANTAVÁ, Václava CURTISOVÁ a Lenka FORETOVÁ. Tuberózní skleróza. *Klinická Onkologie*. 2009, **22 Suppl**, S50-53. ISSN 0862-495X
- [310] DE WAELE, Liesbeth, Lieven LAGAE a Djalila MEKAHLI. Tuberous sclerosis complex: the past and the future. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)* [online]. 2015, **30**(10), 1771–1780. ISSN 1432-198X. Dostupné z: doi:10.1007/s00467-014-3027-9
- [311] FRENCH, Jacqueline A., John A. LAWSON, Zuhai YAPICI, Hiroko IKEDA, Tilman POLSTER, Rima NABBOUT, Paolo CURATOLO, Petrus J. DE VRIES, Dennis J. DLUGOS, Noah BERKOWITZ, Maurizio VOI, Severine PEYRARD, Diana PELOV a David N. FRANZ. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet (London, England)* [online]. 2016, **388**(10056), 2153–2163. ISSN 1474-547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(16)31419-2
- [312] DIGOY, G. P., F. TIBAYAN, H. YOUNG a P. EDELSTEIN. Adenocarcinoma of the rectum with associated colorectal adenomatous polyps in tuberous sclerosis: a case report. *Journal of Pediatric Surgery* [online]. 2000, **35**(3), 526–527. ISSN 0022-3468. Dostupné z: doi:10.1016/s0022-3468(00)90231-8
- [313] FORETOVÁ, Lenka, Eva MACHÁČKOVÁ, Milena ŠACHLOVÁ, Katarína PETRÁKOVÁ a Markéta PALÁCOVÁ. Syndrom familiárního melanomu (s dysplastickými naevy či bez nich). *Klinická onkologie : časopis České a Slovenské onkologické společnosti*. 2009, **22**(Supplementum 1), S22–S23. ISSN 0862-495X.
- [314] PUCHMAJEROVÁ, Alena, Peter VASOVČÁK, A KŘEPELOVÁ, Eva MACHÁČKOVÁ a Lenka FORETOVÁ. Hereditární difuzní karcinom žaludku. *Klinická Onkologie*. 2012, **25**(Supplement 1), 30–33
- [315] KAURAH, Pardeep a David G. HUNTSMAN. Hereditary Diffuse Gastric Cancer. In: Margaret P. ADAM, David B. EVERMAN, Ghayda M. MIRZAA, Roberta A. PAGON, Stephanie E. WALLACE, Lora JH BEAN, Karen W. GRIPP a Anne AMEMIYA, ed. *GeneReviews®* [online]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2022 [vid. 2022-08-21]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1139/>
- [316] SCHRAG, Deborah, Charles H. MCDONNELL, Lincoln D. NADAULD, C.A. DILAVERI, Eric A. KLEIN, Catherine R. MARINAC, Karen C. CHUNG, Margarita LOPATIN, Eric T. FUNG a Tomasz M. BEER. 9030 - A prospective study of a multi-cancer early detection blood test. *Annals of Oncology* [online]. 2022, **33**(Supplement 7), S417–S426. Dostupné z: doi:10.1016/annonc/annonc1061
- [317] HUBBELL, Earl, Christina A. CLARKE, Alexander M. ARAVANIS a Christine D. BERG. Modeled Reductions in Late-stage Cancer with a Multi-Cancer Early Detection Test. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* [online]. 2021, **30**(3), 460–468. ISSN 1055-9965. Dostupné z: doi:10.1158/1055-9965.EPI-20-1134

- [318] CROSBY, David. Delivering on the promise of early detection with liquid biopsies. *British Journal of Cancer* [online]. 2022, **126**(3), 313–315. ISSN 1532-1827. Dostupné z: doi:10.1038/s41416-021-01646-w
- [319] LIU, M. C., G. R. OXNARD, E. A. KLEIN, C. SWANTON, M. V. SEIDEN, a CCGA CONSORTIUM. Sensitive and specific multi-cancer detection and localization using methylation signatures in cell-free DNA. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* [online]. 2020, **31**(6), 745–759. ISSN 1569-8041. Dostupné z: doi:10.1016/j.annonc.2020.02.011
- [320] CHEN, Xingdong, Jeffrey GOLE, Athurva GORE, Qiye HE, Ming LU, Jun MIN, Ziyu YUAN, Xiaorong YANG, Yanfeng JIANG, Tiejun ZHANG, Chen SUO, Xiaojie LI, Lei CHENG, Zhenhua ZHANG, Hongyu NIU, Zhe LI, Zhen XIE, Han SHI, Xiang ZHANG, Min FAN, Xiaofeng WANG, Yajun YANG, Justin DANG, Catie MCCONNELL, Juan ZHANG, Jiucun WANG, Shunzhang YU, Weimin YE, Yuan GAO, Kun ZHANG, Rui LIU a Li JIN. Non-invasive early detection of cancer four years before conventional diagnosis using a blood test. *Nature Communications* [online]. 2020, **11**(1), 3475. ISSN 2041-1723. Dostupné z: doi:10.1038/s41467-020-17316-z
- [321] LENNON, Anne Marie, Adam H. BUCHANAN, Isaac KINDE, Andrew WARREN, Ashley HONUSHEFSKY, Ariella T. COHAIN, David H. LEDBETTER, Fred SANFILIPPO, Kathleen SHERIDAN, Dillenia ROSICA, Christian S. ADONIZIO, Hee Jung HWANG, Kamel LAHOUEL, Joshua D. COHEN, Christopher DOUVILLE, Aalpen A. PATEL, Leonardo N. HAGMANN, David D. ROLSTON, Nirav MALANI, Shibin ZHOU, Chetan BETTEGOWDA, David L. DIEHL, Bobbi URBAN, Christopher D. STILL, Lisa KANN, Julie I. WOODS, Zachary M. SALVATI, Joseph VADAKARA, Rosemary LEEMING, Prianka BHATTACHARYA, Carroll WALTER, Alex PARKER, Christoph LENGAUER, Alison KLEIN, Cristian TOMASETTI, Elliot K. FISHMAN, Ralph H. HRUBAN, Kenneth W. KINZLER, Bert VOGELSTEIN a Nickolas PAPADOPOULOS. Feasibility of blood testing combined with PET-CT to screen for cancer and guide intervention. *Science (New York, N.Y.)* [online]. 2020, **369**(6499), eabb9601. ISSN 1095-9203. Dostupné z: doi:10.1126/science.abb9601
- [322] KLEIN, E. A., D. RICHARDS, A. COHN, M. TUMMALA, R. LAPHAM, D. COSGROVE, G. CHUNG, J. CLEMENT, J. GAO, N. HUNKAPILLER, A. JAMSHIDI, K. N. KURTZMAN, M. V. SEIDEN, C. SWANTON a M. C. LIU. Clinical validation of a targeted methylation-based multi-cancer early detection test using an independent validation set. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* [online]. 2021, **32**(9), 1167–1177. ISSN 1569-8041. Dostupné z: doi:10.1016/j.annonc.2021.05.806*
- [323] COWLING, Tara a Hannah LOSHAK. An Overview of Liquid Biopsy for Screening and Early Detection of Cancer. In: *CADTH Issues in Emerging Health Technologies* [online]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2016 [vid. 2022-12-16]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555478/>
- [324] PONS-BELDA, Oscar D., Amaia FERNANDEZ-URIARTE a Eleftherios P. DIAMANDIS. Multi Cancer Early Detection by Using Circulating Tumor DNA-The Galleri Test. Reply to Klein et al. The Promise of Multicancer Early Detection. Comment on „Pons-Belda et al. Can Circulating Tumor DNA Support a Successful Screening Test for Early Cancer Detection? The Grail Paradigm. *Diagnostics* 2021, **11**, 2171". *Diagnostics (Basel, Switzerland)* [online]. 2022, **12**(5), 1244. ISSN 2075-4418. Dostupné z: doi:10.3390/diagnostics12051244
- [325] HILL, Rebecca E., Claire E. WAKEFIELD, Richard J. COHN, Joanna E. FARDELL, Mary-Ellen E. BRIERLEY, Emily KOTHE, Paul B. JACOBSEN, Kate HETHERINGTON a Rebecca

- MERCIECA-BEBBER. Survivorship Care Plans in Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review of Care Plan Outcomes. *The Oncologist* [online]. 2020, **25**(2), e351–e372. ISSN 1083-7159. Dostupné z: doi:10.1634/theoncologist.2019-0184
- [326] MORTON, Lindsay M., Kenan ONEL, Rochelle E. CURTIS, Eric A. HUNGATE a Gregory T. ARMSTRONG. The rising incidence of second cancers: patterns of occurrence and identification of risk factors for children and adults. *American Society of Clinical Oncology Educational Book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting* [online]. 2014, e57-67. ISSN 1548-8756. Dostupné z: doi:10.14694/EdBook_AM.2014.34.e57
- [327] SOERJOMATARAM, Isabelle a Jan Willem COEBERGH. Epidemiology of multiple primary cancers. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)* [online]. 2009, **471**, 85–105. ISSN 1064-3745. Dostupné z: doi:10.1007/978-1-59745-416-2_5
- [328] FELLER, Anita, Katarina L. MATTHES, Andrea BORDONI, Christine BOUCHARDY, Jean-Luc BULLIARD, Christian HERRMANN, Isabelle KONZELMANN, Manuela MASPOLI, Mohsen MOUSAVI, Sabine ROHRMANN, Katharina STAEHELIN, Volker ARNDT, a THE NICER WORKING GROUP. The relative risk of second primary cancers in Switzerland: a population-based retrospective cohort study. *BMC Cancer* [online]. 2020, **20**(1), 51. ISSN 1471-2407. Dostupné z: doi:10.1186/s12885-019-6452-0
- [329] LIU, Lifang, Esther DE VRIES, Marieke LOUWMAN, Katja ABEN, Maryska JANSSEN-HEIJNEN, Mirian BRINK, Jan Willem COEBERGH a Isabelle SOERJOMATARAM. Prevalence of multiple malignancies in the Netherlands in 2007. *International Journal of Cancer* [online]. 2011, **128**(7), 1659–1667. ISSN 1097-0215. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.25480
- [330] KHANAL, Amit, Nibash BUDHATHOKI, Vijay Pal SINGH a Binay K. SHAH. Second Primary Malignancy in Bladder Carcinoma - A Population-based Study. *Anticancer Research* [online]. 2017, **37**(4), 2033–2036. ISSN 1791-7530. Dostupné z: doi:10.21873/anticancer.11548
- [331] DUCHATEAU, Christianne S. J. a Marcel P. M. STOKKEL. Second primary tumors involving non-small cell lung cancer: prevalence and its influence on survival. *Chest* [online]. 2005, **127**(4), 1152–1158. ISSN 0012-3692. Dostupné z: doi:10.1378/chest.127.4.1152
- [332] SHAH, Binay Kumar a Nibash BUDHATHOKI. Second Primary Malignancy in Anal Carcinoma--A US Population-based Study. *Anticancer Research*. 2015, **35**(7), 4131–4134. ISSN 1791-7530
- [333] CHEN, San-Chi, Chia-Jen LIU, Yu-Wen HU, Chiu-Mei YEH, Li-Yu HU, Yen-Po WANG, Yi-Ping HUNG, Cheng-Hwai TZENG, Tzeon-Jye CHIOU, Tzeng-Ji CHEN a Chung-Jen TENG. Second primary malignancy risk among patients with gastric cancer: a nationwide population-based study in Taiwan. *Gastric Cancer: Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association* [online]. 2016, **19**(2), 490–497. ISSN 1436-3305. Dostupné z: doi:10.1007/s10120-015-0482-3
- [334] LIU, Lifang, Valery E. P. P. LEMMENS, Ignace H. J. T. DE HINGH, Esther DE VRIES, Jan Anne ROUKEMA, Monique E. VAN LEERDAM, Jan Willem COEBERGH a Isabelle SOERJOMATARAM. Second primary cancers in subsites of colon and rectum in patients with previous colorectal cancer. *Diseases of the Colon and Rectum* [online]. 2013, **56**(2), 158–168. ISSN 1530-0358. Dostupné z: doi:10.1097/DCR.0b013e318279eb30

- [335] LA FRANCIS, I. E. a R. B. COOPER. Second primary malignancies associated with primary female breast cancer: a review of the Danbury Hospital experience. *Connecticut Medicine*. 1992, **56**(8), 411–414. ISSN 0010-6178*
- [336] MATSUURA, Kazuo, Toshiyuki ITAMOTO, Midori NOMA, Masahiro OHARA, Etsushi AKIMOTO, Mihoko DOI, Takashi NISHISAKA, Koji ARIHIRO, Takayuki KADOYA a Morihito OKADA. Significance of lung biopsy for the definitive diagnosis of lung nodules in breast cancer patients. *Molecular and Clinical Oncology* [online]. 2018, **8**(2), 250–256. ISSN 2049-9450. Dostupné z: doi:10.3892/mco.2017.1511
- [337] WANG, Rong, Zhiqiang YIN, Lingxiang LIU, Wen GAO, Wei LI, Yongqian SHU a Jiali XU. Second Primary Lung Cancer After Breast Cancer: A Population-Based Study of 6,269 Women. *Frontiers in Oncology* [online]. 2018, **8** [vid. 2023-02-14]. ISSN 2234-943X. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2018.00427>
- [338] RASMUSSEN, Linda Aagaard, Henry JENSEN, Line Flytkjaer VIRGILSEN, Alina Zalounina FALBORG, Henrik MØLLER a Peter VEDSTED. Time from incident primary cancer until recurrence or second primary cancer: Risk factors and impact in general practice. *European Journal of Cancer Care* [online]. 2019, **28**(5), e13123. ISSN 1365-2354. Dostupné z: doi:10.1111/ecc.13123
- [339] SCHAAPVELD, Michael, Berthe M. P. ALEMAN, Anna M. VAN EGGERMOND, Cécile P. M. JANUS, Augustinus D. G. KROL, Richard W. M. VAN DER MAAZEN, Judith ROESINK, John M. M. RAEMAEKERS, Jan Paul DE BOER, José M. ZIJLSTRA, Gustaaf W. VAN IMHOFF, Eefke J. PETERSEN, Philip M. P. POORTMANS, Max BEIJERT, Marnix L. LYBEERT, Ina MULDER, Otto VISSER, Marieke W. J. LOUWMAN, Inge M. KRUL, Pieterella J. LUGTENBURG a Flora E. VAN LEEUWEN. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *The New England Journal of Medicine* [online]. 2015, **373**(26), 2499–2511. ISSN 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1505949
- [340] DEMOOR-GOLDSCHMIDT, Charlotte a Florent DE VATHAIRE. Review of risk factors of secondary cancers among cancer survivors. *The British Journal of Radiology* [online]. 2019, **92**(1093), 20180390. ISSN 0007-1285. Dostupné z: doi:10.1259/bjr.20180390
- [341] MOSKOWITZ, Chaya S., Joanne F. CHOU, Suzanne L. WOLDEN, Jonine L. BERNSTEIN, Jyoti MALHOTRA, Danielle Novetsky FRIEDMAN, Nidha Z. MUBDI, Wendy M. LEISENRING, Marilyn STOVALL, Sue HAMMOND, Susan A. SMITH, Tara O. HENDERSON, John D. BOICE, Melissa M. HUDSON, Lisa R. DILLER, Smita BHATIA, Lisa B. KENNEY, Joseph P. NEGLIA, Colin B. BEGG, Leslie L. ROBISON a Kevin C. OEFFINGER. Breast Cancer After Chest Radiation Therapy for Childhood Cancer. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2014, **32**(21), 2217–2223. ISSN 0732-183X. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2013.54.4601
- [342] DENIZ, Kenan, Susan O'MAHONY, Gillian ROSS a Anand PURUSHOTHAM. Breast cancer in women after treatment for Hodgkin's disease. *The Lancet. Oncology* [online]. 2003, **4**(4), 207–214. ISSN 1470-2045. Dostupné z: doi:10.1016/s1470-2045(03)01033-7
- [343] DONIN, Nicholas, Christopher FILSON, Alexandra DRAKAKI, Hung-Jui TAN, Alex CASTILLO, Lorna KWAN, Mark LITWIN a Karim CHAMIE. Risk of second primary malignancies among cancer survivors in the United States, 1992 through 2008. *Cancer* [online]. 2016, **122**(19), 3075–3086. ISSN 1097-0142. Dostupné z: doi:10.1002/cncr.30164

- [344] HEATHCOTE, Lauren C., Sean R. ZION a Alia J. CRUM. Cancer Survivorship-Considering Mindsets. *JAMA oncology* [online]. 2020, **6**(9), 1468–1469. ISSN 2374-2445. Dostupné z: doi:10.1001/jamaoncol.2020.2482
- [345] REEDY, J. Galen on cancer and related diseases. *Clio Medica (Amsterdam, Netherlands)*. 1975, **10**(3), 227–238. ISSN 0045-7183*
- [346] KARAMANOU, Marianna, Elias TZAVELLAS, Konstantinos LAIOS, Michalis KOUTSILIERIS a George ANDROUTSOS. Melancholy as a risk factor for cancer: a historical overview. *Journal of B.U.ON.: official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2016, **21**(3), 756–759. ISSN 1107-0625.
- [347] MRAVEC, Boris. Neurobiology of cancer: Definition, historical overview, and clinical implications. *Cancer Medicine* [online]. 2021, **11**(4), 903–921. ISSN 2045-7634. Dostupné z: doi:10.1002/cam4.4488
- [348] EYSENBACH, G. What is e-health? *Journal of Medical Internet Research* [online]. 2001, **3**(2), E20. ISSN 1438-8871. Dostupné z: doi:10.2196/jmir.3.2.e20*
- [349] COUTIÑO-ESCAMILLA, Liliana, Maricela PIÑA-POZAS, Aurelio TOBÍAS GARCES, Brenda GAMBOA-LOIRA a Lizbeth LÓPEZ-CARRILLO. Non-pharmacological therapies for depressive symptoms in breast cancer patients: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Breast (Edinburgh, Scotland)* [online]. 2019, **44**, 135–143. ISSN 1532-3080. Dostupné z: doi:10.1016/j.breast.2019.01.006
- [350] TOIVONEN, Kirsti I., Kristin ZERNICKE a Linda E. CARLSON. Web-Based Mindfulness Interventions for People With Physical Health Conditions: Systematic Review. *Journal of Medical Internet Research* [online]. 2017, **19**(8), e303. ISSN 1438-8871. Dostupné z: doi:10.2196/jmir.7487
- [351] MATIS, Juraj, Miroslav SVETLAK, Alena SLEZACKOVA, Marek SVOBODA a Rastislav ŠUMEC. Mindfulness-Based Programs for Patients With Cancer via eHealth and Mobile Health: Systematic Review and Synthesis of Quantitative Research. *Journal of Medical Internet Research* [online]. 2020, **22**(11), e20709. ISSN 1438-8871. Dostupné z: doi:10.2196/20709
- [352] BROWN, J. W. a Mohan LAL. An Inquiry into the Relation between Social Status and Cancer Mortality. *The Journal of Hygiene*. 1914, **14**(2), 186–200. ISSN 0022-1724*
- [353] RYLE, J. A. a W. T. RUSSELL. Social and occupational factors in the aetiology of skin cancer. *British Medical Journal* [online]. 1947, **1**(4511), 873–877. ISSN 0007-1447. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.1.4511.873*
- [354] LACASSAGNE, A. [Geographic and social factors in the etiology of cancer]. *Concours Medical*. 1953, **75**(19), 1715–1722. ISSN 0010-5309*
- [355] DEAN, Lorraine T., Sarah GEHLERT, Marian L. NEUHouser, April OH, Krista ZANETTI, Melody GOODMAN, Beti THOMPSON, Kala VISVANATHAN a Kathryn H. SCHMITZ. Social factors matter in cancer risk and survivorship. *Cancer Causes & Control* [online]. 2018, **29**(7), 611–618. ISSN 0957-5243. Dostupné z: doi:10.1007/s10552-018-1043-y
- [356] YAKO-SUKETOMO, Hiroko, Kota KATANODA, Yoko KAWAMURA, Kayoko KATAYAMA, Motoyuki YUASA, Hidehito HORINOUCI a Kyohei SAITO. Children's Knowledge of Cancer Prevention and Perceptions of Cancer Patients: Comparison Before and After Cancer Education with the Presence of Visiting Lecturer -Guided Class. *Journal of Cancer Education: The Official Journal of the American Association for Cancer Education* [online]. 2019, **34**(6), 1059–1066. ISSN 1543-0154. Dostupné z: doi:10.1007/s13187-018-1408-7

- [357] BARROS, Ana, Luís MOREIRA, Helena SANTOS, Nuno RIBEIRO, Luís CARVALHO a Filipe SANTOS-SILVA. „Cancer--Educate to Prevent"--high-school teachers, the new promoters of cancer prevention education campaigns. *PloS One* [online]. 2014, **9**(5), e96672. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0096672
- [358] KEENEY, S., H. MCKENNA, P. FLEMING a S. MCILFATRICK. Attitudes to cancer and cancer prevention: what do people aged 35-54 years think? *European Journal of Cancer Care* [online]. 2010, **19**(6), 769–777. ISSN 1365-2354. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2354.2009.01137.x*
- [359] KARASIEWICZ, Monika, Ewelina CHAWŁOWSKA, Agnieszka LIPIAK a Barbara WIĘCKOWSKA. How to Improve Cancer Prevention Knowledge? A Way to Identify Gaps and Tackle the Limited Availability of Health Education Services in Primary Health Care Using the European Code Against Cancer. *Frontiers in Public Health* [online]. 2022, **10**, 878703. ISSN 2296-2565. Dostupné z: doi:10.3389/fpubh.2022.878703
- [360] CORNUZ, Jacques a Raphaël BIZE. Motivating for cancer prevention. *Recent Results in Cancer Research. Fortschritte Der Krebsforschung. Progres Dans Les Recherches Sur Le Cancer* [online]. 2006, **168**, 7–21. ISSN 0080-0015. Dostupné z: doi:10.1007/3-540-30758-3_2
- [361] LEATHERDALE, Scott T. a Joon LEE. Artificial intelligence (AI) and cancer prevention: the potential application of AI in cancer control programming needs to be explored in population laboratories such as COMPASS. *Cancer causes & control: CCC* [online]. 2019, **30**(7), 671–675. ISSN 1573-7225. Dostupné z: doi:10.1007/s10552-019-01182-2
- [362] WALLIS, Matthew G. Artificial intelligence for the real world of breast screening. *European Journal of Radiology* [online]. 2021, **144**, 109661. ISSN 1872-7727. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejrad.2021.109661
- [363] MITSALA, Athanasia, Christos TSALIKIDIS, Michail PITIAKOUDIS, Constantinos SIMOPOULOS a Alexandra K. TSAROUCHA. Artificial Intelligence in Colorectal Cancer Screening, Diagnosis and Treatment. A New Era. *Current Oncology* [online]. 2021, **28**(3), 1581–1607. ISSN 1718-7729. Dostupné z: doi:10.3390/curroncol28030149
- [364] WANG, Pu, Tyler M. BERZIN, Jeremy Romek GLISSEN BROWN, Shishira BHARADWAJ, Aymeric BECQ, Xun XIAO, Peixi LIU, Liangping LI, Yan SONG, Di ZHANG, Yi LI, Guangre XU, Mengtian TU a Xiaogang LIU. Real-time automatic detection system increases colonoscopic polyp and adenoma detection rates: a prospective randomised controlled study. *Gut* [online]. 2019, **68**(10), 1813–1819. ISSN 1468-3288. Dostupné z: doi:10.1136/gutjnl-2018-317500
- [365] XU, Yu, Dragana VUCKOVIC, Scott C. RITCHIE, Parsa AKBARI, Tao JIANG, Jason GREALEY, Adam S. BUTTERWORTH, Willem H. OUWEHAND, David J. ROBERTS, Emanuele DI ANGELANTONIO, John DANESH, Nicole SORANZO a Michael INOUE. Machine learning optimized polygenic scores for blood cell traits identify sex-specific trajectories and genetic correlations with disease. *Cell Genomics* [online]. 2022, **2**(1), None. ISSN 2666-979X. Dostupné z: doi:10.1016/j.xgen.2021.100086
- [366] SHANAFELT, Tait D., Lotte N. DYRBYE, Christine SINSKY, Omar HASAN, Daniel SATELE, Jeff SLOAN a Colin P. WEST. Relationship Between Clerical Burden and Characteristics of the Electronic Environment With Physician Burnout and Professional Satisfaction. *Mayo Clinic Proceedings* [online]. 2016, **91**(7), 836–848. ISSN 1942-5546. Dostupné z: doi:10.1016/j.mayocp.2016.05.007

* nelze dohledat plné křestní jméno autora/ů

12. Seznam zkratek

ACG - The American College of Gastroenterology
ACTH - Adrenokortikotropní hormon
AFP - Alfafetoprotein
AI - Artificial intelligence, umělá inteligence
ANS - Autonomní nervový systém
APC - Adenomatous polyposis coli
ASR - Age-standardised rate - věkově standardizovaná incidence
ATM - Ataxia-telangiectasia mutated kinase
AXIN2 - Axis inhibition protein 2
BBP - Benzylbutyl ftalát
BMI - Body mass index
BMPR1A - Bone Morphogenetic Protein Receptor Type 1A
BPA - Bisfenol-A
BRCA 1 - BReast CAncer 1
BRCA 2 - BReast CAncer 2
BRIP 1 - BRCA1 interacting protein 1
CA 125 - Cancer antigen 125
CDH1 - Cadherin 1
CDKN2A - Inhibitor cyklin-dependentní kinázy 2A
CEA - Karcinomembryonální antigen
cfDNA - Cell-free DNA, cirkulující nádorová DNA
CI - Confidence interval - interval spolehlivosti
CNS - Centrální nervový systém
COX 2 - Cyklooxygenáza 2
CRC - Kolorektální karcinom
CS - Cowdenův syndrom
CTCs - Circulating tumor cells - cirkulující nádorové buňky
DBP - Di-butyl ftalát
DEHP - Di-(2-ethylhexyl) ftalát
DIDP - Di-isodecylftalát
DINP - Di-isononyl ftalát
DNOP - Di(n-oktyl)-ftalát
DM - Diabetes mellitus
EBV - Virus Epstein-Barrové
ECCQ - European Cancer Consumer Quality Index
EKG - Elektrokardiografie
EMA - European Medicines Agency

ERN - European Reference Networks
ERSPC - The European Randomized study of Screening for Prostate Cancer
FAP - Familiární adenomatózní polypóza
FDA - Food and Drug Administration
FPC - Familiární polypóza coli
fPSA - Volná frakce PSA
FTND - Fagerströmův test závislosti na nikotinu
GWAS - Celogenomové asociační studie
HBOC - Hereditary breast and ovarian cancer syndrom
HBV - Virus hepatitidy B
HCC - Hepatocelulární karcinom
HCG - Lidský choriogonadotropin
HCV - Virus hepatitidy C
HHV-8 - Lidský Herpes Virus - 8
HIF - Hypoxií indukovatelný faktor
HIV - Virus lidského imunodeficitu
HNPCC - Hereditary non-polyposis colorectal carcinoma
HPV - Lidský papilomavirus
HR - Hazard ratio
HRV - Variabilita srdeční frekvence
HTLV-1 - Lidský T lymfotropní virus -1
CHEK2 - Checkpoint kinase 2
IGF-1 - Inzulin-like Growth Factor 1
IGFBP - Protein vážící růstový faktor podobný inzulinu
KRAS - Kirsten rat sarcoma viral oncogene
LDCT - Low dose CT - nízkodávkové CT plic
LFS - Li-Fraumeni syndrom
LSIL - Skvamózní intraepiteliální léze nízkého stupně
MALT - mucosa associated lymphoid tissue
MAX - MYC - Associated Factor X
MCC - Karcinom z Merkelových buněk
MCED - Multi-Cancer Early Detection, testy časně detekce více typů malignit
MCyP - Merkel Cell Polyomavirus
MET - Metabolic equivalent of task - metabolický ekvivalent
MG - Mammografie
miRNA - mikroRNA
MLH 1 - MutL protein homolog 1
MMR - Mismatch repair
MOÚ - Masarykův onkologický ústav
MP/g - Mikroplast na gram

MR - Magnetická rezonance
MSH 2 - MutS homolog 2
MSH 6 - MutS homolog 6
MSH 3 - MutS homolog 3
MT-sDNA - Multitargetové testování DNA ve stolici
mTOR - Mammalian target of rapamycin
MUTYH - MutY-homog
NF1 - Neurofibromatóza 1
NF2 - Neurofibromatóza 2
NK - Natural killer
NOC - Národní onkologické centrum
NPC - Nasofaryngeální karcinom
NTHL1 - Nth Like DNA Glycosylaza 1
8-OhdG - 8-hydroxy-2'-deoxyguanosin
ORL - Otorhinolaryngologie
PA - Pohybová aktivita
PAI 1 - Inhibitor aktivátoru plasminogenu 1
PAI 2 - Inhibitor aktivátoru plasminogenu 2
PAI 3 - Inhibitor aktivátoru plasminogenu 3
PAE - Estery kyseliny ftalové
PAGAC - Physical Activity Guidelines Advisory Committee
PALB 2 - Partner And Localizer Of BRCA2
PCA3 - Prostate cancer gene 3
PFAS - Per- a polyfluoroalkylované látky
PFHxS - Kyselina perfluorhexansulfonová
PFNA - Kyselina perfluorononanová
PFOA - Kyselina perfluoroktanová
PFOS - Perfluoroktansulfonan
PHTS - PTEN Hamartoma Tumor Syndrom
PMS 1 - PMS1 Homolog 1, komponenta mismatch repair systému
PMS 2 - PMS1 Homolog 2, komponenta mismatch repair systému
POLE - DNA polymeráza ϵ
POLD1 - DNA polymeráza δ 1
POPs - Perzistentní organické polutanty
PPAP - Polymerase proofreading-associated polyposis
PPV - Pozitivní prediktivní hodnota, positive predictive value
PSA - Prostatický specifický antigen
PTEN - Phosphatase And Tensin Homolog
PVC - Polyvinylchlorid
pVHL - Protein VHL

RR - Relativní riziko
SCP - Survivorship care plans - plán péče pro přeživší
SDHA, SDHB, SDHC, SDHD - Succinate Dehydrogenase Complex A,B,C,D
SDHAF2 - Succinate Dehydrogenase Complex Assembly Factor 2
SEER - Surveillance, Epidemiology, and End Results
SMAD4 - Mothers against decapentaplegic homolog 4
SO - Styren-7,8-oxid
SPF - Sun protection factor
SPM - Second primary malignancy, sekundární malignita
STK11 - Serin/threonin kináza 11
TDI - Tolerovatelný denní příjem
TNBC - Triple negativní karcinom prsu
TP53 - Tumor protein p53
tPA - Tkáňový aktivátor plasminogenu
TSC 1 a 2 - Tuberous sclerosis protein 1 a 2
TWI - Akceptovatelný týdenní příjem
uPA - Urokináza
uPAR - Receptor pro urokinázu
USA - Spojené státy americké
USPSTF - United States Preventive Services Task Force
UZ - Ultrazvuk
VHL - Von Hippel-Lindau
WBMR - Celotělové zobrazování magnetickou rezonancí

13. Seznam příloh

Příloha 1.

BOSSI, P, AT CHAN, L LICITRA, A TRAMA, E ORLANDI, EP HUI, J HALAMKOVA, S MATTHEIS, B BAUJAT, J HARDILLO, L SMEELE, C VAN HERPEN, A CASTRO, JP MACHIELS, ESMO GUIDELINES COMM, a EURACAN. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *ANNALS OF ONCOLOGY* [online]. 2021, **32**(4), 452–465. ISSN 0923-7534. Dostupné z: doi:[10.1016/j.annonc.2020.12.007](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.12.007)

Document Type: Article; IF = 51,769; Quartile by IF: ONCOLOGY Q1; Quartile by AIS: ONCOLOGY Q1

Příloha 2.

HALAMKOVA, J, T KAZDA, L PEHALOVA, R GONEC, S KOZAKOVA, L BOHOVICOVA, DA KRAKOROVA, O SLABY, R DEMLOVA, M SVOBODA a I KISS. Second primary malignancies in colorectal cancer patients. *SCIENTIFIC REPORTS* [online]. 2021, **11**(1). ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:[10.1038/s41598-021-82248-7](https://doi.org/10.1038/s41598-021-82248-7)

Document Type: Article; IF = 4, 997; Quartile by IF: MULTIDISCIPLINARY SCIENCES Q2; Quartile by AIS: MULTIDISCIPLINARY SCIENCES Q2

Příloha 3.

HALAMKOVA, J **(corresponding author)**, T KAZDA, L PEHALOVA, R GONEC, S KOZAKOVA, L BOHOVICOVA, O SLABY, R DEMLOVA, M SVOBODA a I KISS. The Impact of Diabetes Mellitus on the Second Primary Malignancies in Colorectal Cancer Patients. *FRONTIERS IN ONCOLOGY* [online]. 2021, **10**. ISSN 2234-943X. Dostupné z: doi:[10.3389/fonc.2020.573394](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.573394)

Document Type: Article; IF = 5,738; Quartile by IF: ONCOLOGY Q2; Quartile by AIS: ONCOLOGY Q2

Příloha 4.

HALAMKOVA, J, L BOHOVICOVA, L PEHALOVA, R GONEC, T STANEK, T KAZDA, L MOUKOVA, DA KRAKOROVA, S KOZAKOVA, M SVOBODA, R DEMLOVA a I KISS. Use of Hypolipidemic Drugs and the Risk of Second Primary Malignancy in Colorectal Cancer Patients. *CANCERS* [online]. 2022, **14**(7). ISSN 2072-6694. Dostupné z: doi:[10.3390/cancers14071699](https://doi.org/10.3390/cancers14071699)

Document Type: Article; IF = 6,575; Quartile by IF: ONCOLOGY Q1; Quartile by AIS: ONCOLOGY Q2 (data from 2021)

Příloha 5.

PEHALOVA, L, D KREJCI, J HALAMKOVA, L SMARDOVA, L SNAJDROVA a L DUSEK. Significant current epidemiological trend: Haematological malignancies as subsequent

primary tumours in cancer patients. *CANCER EPIDEMIOLOGY* [online]. 2021, **72**. ISSN 1877-7821. Dostupné z: doi:[10.1016/j.canep.2021.101929](https://doi.org/10.1016/j.canep.2021.101929)

Document Type: Article; IF = 2,89; Quartile by IF: ONCOLOGY Q4; Quartile by AIS: ONCOLOGY Q3

Příloha 6.

HALÁMKOVÁ, J. *(corresponding author)* a M. PENKA. Current recommendations for the prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Klinická Onkologie* [online]. 2017, **30**(2), 100–105. Dostupné z: doi:[10.14735/amko2017100](https://doi.org/10.14735/amko2017100)

Document Type: Review; Category: ONCOLOGY; SJR Q4

Příloha 7.

HALÁMKOVÁ, J. *(corresponding author), D. ADÁMKOVÁ KRÁKOROVÁ a R. DEMLOVÁ. Anisocoria as a side effect of paclitaxel treatment. *Klinická Onkologie* [online]. 2021, **34**(4), 306–308. Dostupné z: doi:[10.48095/ccko2021306](https://doi.org/10.48095/ccko2021306)

Document Type: Article; Category: ONCOLOGY; SJR Q4

Příloha 8.

HALAMKOVA, J *(corresponding author)*, T KAZDA, D ADAMKOVA-KRAKOROVA, S RYBNICKOVA, I KISS a R DEMLOVA. Everolimus-related unilateral abdominal lymphedema in a renal cancer patient A case report. *MEDICINE* [online]. 2020, **99**(42). ISSN 0025-7974. Dostupné z: doi:[10.1097/MD.00000000000022634](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022634)

Document Type: Article; IF = 1,889; Quartile by IF: MEDICINE, GENERAL & INTERNAL Q3; Quartile by AIS: MEDICINE, GENERAL & INTERNAL Q3

Příloha 9.

HALÁMKOVÁ, J. *(corresponding author)*, O. SLÁMA, D.A. KRÁKOROVÁ, R. DEMLOVÁ a J. KUŘE. Communication with cancer patient. *Vnitřní Lekarství*. 2019, **65**(5), 359–362.

Document Type: Article; Category: CARDIOLOGY + INTERNAL MEDICINE; SJR Q4

Příloha 10.

WIND, A, ED HARTMAN, RRJP VAN EEKEREN, RPWF WIJN, J HALAMKOVA, J MATTSON, S SIESLING a WH VAN HARTEN. Validating a generic cancer consumer quality index in eight European countries, patient reported experiences and the influence of cultural differences. *BMC CANCER* [online]. 2021, **21**(1). ISSN 1471-2407. Dostupné z: doi:[10.1186/s12885-021-07943-0](https://doi.org/10.1186/s12885-021-07943-0)

Document Type: Article; IF = 4,638; Quartile by IF: ONCOLOGY Q1; Quartile by AIS: ONCOLOGY Q2

Příloha 11.

HALAMKOVA, J *(corresponding author)*, I KISS, Z PAVLOVSKY, J JARKOVSKY, J TOMASEK, S TUCEK, L HANAKOVA, M MOULIS, Z CECH, J ZAVRELOVA a M PENKA. Clinical Relevance of uPA, uPAR, PAI 1 and PAI 2 Tissue Expression and Plasma PAI 1 Level in Colorectal Carcinoma Patients. *HEPATO-GASTROENTEROLOGY* [online]. 2011, **58**(112), 1918–1925. ISSN 0172-6390. Dostupné z: doi:[10.5754/hge10232](https://doi.org/10.5754/hge10232)

Document Type: Article; IF = 0,658; Quartile by IF: GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY Q4; Quartile by AIS: GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY 0

Příloha 12.

KRAKOROVA, DA, **J HALAMKOVA *(corresponding author)***, S TUCEK, O BILEK, J KRISTEK, T KAZDA, IS ZAMBO, R DEMLOVA a I KISS. Penis as a primary site of an extraskeletal Ewing sarcoma A case report. *MEDICINE* [online]. 2021, **100**(11). ISSN 0025-7974. Dostupné z: doi:[10.1097/MD.00000000000025074](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025074)

Document Type: Article; IF = 1,817; Quartile by IF: MEDICINE, GENERAL & INTERNAL Q3; Quartile by AIS: MEDICINE, GENERAL & INTERNAL Q3

14. Seznam obrázků

Obr. 1. Odhadovaný počet případů všech zhoubných nádorů v období 2020-2040 pro obě pohlaví, věk 0-85+ (podle GLOBOCAN)

Obr. 2. Odhadovaná věkově standardizovaná incidence (Svět) v roce 2020, obě pohlaví, všechny věkové kategorie (mimo nemelanomové zhoubné nádory kůže)(podle GLOBOCAN)

Obr. 3. Odhadovaná věkově standardizovaná incidence (Česká republika) v roce 2020, obě pohlaví, všechny věkové kategorie (mimo nemelanomové zhoubné nádory kůže) (podle GLOBOCAN)

Obr. 4. Kolem 50% procent všech nádorů by nevzniklo, při eliminaci všech preventabilních rizik (Podle Islami et al., 2018)

Obr. 5. Procento nejčastějších typů zhoubných nádorů, kterým by se dalo zabránit eliminací preventabilních rizik (Podle Islami et al., 2018)

15. Seznam tabulek

Tab. 1. Redukce rizika vzniku zhoubných nádorů v závislosti na fyzické aktivitě (Podle Physical Activity Guidelines Advisory Committee Evidence on Relationship between Physical Activity and Risk of Developing Invasive Cancer 2018)

Tab. 2. Redukce rizika úmrtí na nádorové onemocnění ve vztahu k fyzické aktivitě (Podle Physical Activity Guidelines Advisory Committee Evidence on Relationship Between Physical Activity and Mortality in Cancer Survivors 2018)

Tab. 3. Biologické markery spojené s prevencí zhoubných nádorů a fyzickou aktivitou (Podle Brown et al., 2012)

Tab. 4. Infekční agens s maligním potenciálem

SPECIAL ARTICLE

Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

P. Bossi^{1‡}, A. T. Chan^{2‡}, L. Licitra³, A. Trama⁴, E. Orlandi⁵, E. P. Hui², J. Halámková⁶, S. Mattheis⁷, B. Baujat⁸, J. Hardillo⁹, L. Smeele¹⁰, C. van Herpen¹¹, A. Castro¹² & J.-P. Machiels^{13,14}, on behalf of the ESMO Guidelines Committee* and EURACAN

¹Medical Oncology, Department of Medical and Surgical Specialties, Radiological Sciences and Public Health University of Brescia, ASST-Spedali Civili, Brescia, Italy; ²State Key Laboratory of Translational Oncology, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong, Special Administrative Region, People's Republic of China; ³Head and Neck Medical Oncology Department, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori and University of Milan, Milan; ⁴Department of Research, Evaluative Epidemiology Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milan; ⁵Radiation Oncology Clinical Department, National Center for Oncological Hadrontherapy (CNAO), Pavia, Italy; ⁶Department of Comprehensive Cancer Care, Masaryk Memorial Cancer Institute, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic; ⁷Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, University Hospital Essen, Essen, Germany; ⁸Sorbonne University, APHP, Department of ENT — Head and Neck Surgery, Tenon Hospital, Paris, France; ⁹Department of ENT — Head and Neck Surgery, Erasmus Medical Center Rotterdam, Rotterdam; ¹⁰Department of Head and Neck Oncology and Surgery, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam; ¹¹Department of Medical Oncology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, the Netherlands; ¹²Administration Board of Centro Hospitalar e Universitário do Algarve, Portugal; ¹³Institut Roi Albert II, Service d'Oncologie Médicale, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussels; ¹⁴Institut de Recherche Clinique et Expérimentale (POLE MIRO), Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium



Available online 25 December 2020

Key words: nasopharyngeal cancer, Clinical Practice Guidelines, diagnosis, treatment, follow-up

INCIDENCE AND EPIDEMIOLOGY

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a disease with unique epidemiological features. The distribution of the disease demonstrates a clear regional, racial and gender prevalence. In 2018, the global age-standardised incidence rates (ASIRs) varied from 2.1 to 0.4 per 100 000 in Asia and Europe, respectively.¹ The highest ASIRs per 100 000 were in East and South East Asia (e.g. seven in Singapore, the Maldives and Indonesia; six in Malaysia and Vietnam; three in China). There were more than 129 000 new cases of NPC reported in 2018, including more than 5000 in Europe.¹ In recent decades (1970–2007), the incidence of NPC has declined worldwide, with substantial reductions in South and East Asia, North America and the Nordic countries.²

NPC has several features that differ according to geographic area. For example, age distribution differs in low-incidence areas compared with endemic areas. In low-incidence areas, the incidence of NPC increases with age and has a bimodal peak: the first in adolescents and young adults and the second after 65 years of age, whereas in endemic areas, the incidence increases after 30 years of

age, peaks at 40–59 years and decreases thereafter. The male–female incidence ratio is 2.75.³

In Europe, during the period of 2000–2007, the 5-year survival rate for adults with NPC was 49% (www.rarecarenet.eu). Survival rates increased during 1999–2007 in Europe, except in Eastern Europe where it declined over time.⁴

In the USA, during the period of 2009–2015, the 5-year relative survival rate was 60%, with differences seen across ethnic groups.⁵ Asians seem to have a disease-specific survival advantage independent of gender, age at diagnosis, grade, TNM (tumour–node–metastasis) staging and treatment.⁶ In addition, the hazard rate patterns for NPC-related mortality appear significantly different between histological subtypes.⁷

The effect of age on survival is marked. Five-year survival rates were 72% in the youngest age group (15–45 years) and 36% in the oldest group of patients (65–74 years).⁸

In general, the prognosis is better for women than men.^{9,10}

DIAGNOSIS AND PATHOLOGY/MOLECULAR BIOLOGY

Diagnosis

Definitive diagnosis is made by endoscopic-guided biopsy of the primary nasopharyngeal tumour [II, A]. In case of no clinical primary tumour visible at endoscopy, biopsy of nasopharyngeal tissue positive at magnetic resonance imaging (MRI) or positron emission tomography (PET) is suggested.¹¹ Since the first sign of disease is often the

*Correspondence to: ESMO Guidelines Committee, ESMO Head Office, Via Ginevra 4, CH-6900 Lugano, Switzerland.

E-mail: clinicalguidelines@esmo.org (ESMO Guidelines Committee).

[†]Approved by the ESMO Guidelines Committee and EURACAN: October 2020. This publication supersedes the previously published version—*Ann Oncol.* 2012;23(Suppl 7):vii83–vii85.

[‡]Co-primary authors.

0923-7534/© 2020 European Society for Medical Oncology. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

appearance of neck nodes, it is frequent that patients undergo neck biopsy and/or neck nodal dissection. This procedure is not recommended since it may reduce the probability of cure and have an impact on late treatment sequelae. Nevertheless, if carried out (for example, if the primary tumour is not visible), node dissection without capsular effraction or ultrasonography-guided, transcutaneous tru-cut biopsy are the best options; node surgical biopsy should be avoided. Determination of Epstein-Barr virus (EBV) on the histological sample by *in situ* hybridisation (ISH) is indicated.

Pathology/molecular biology

The histological type should be classified according to the 4th edition of the World Health Organization (WHO) classification (Table 1).¹² The term 'nasopharyngeal carcinoma' refers to all squamous cell cancers which are categorised into keratinising, non-keratinising (subdivided into differentiated and undifferentiated) and basaloid carcinoma subtypes. Keratinising cancer is more frequent in non-endemic than endemic areas, whereas non-keratinising cancer comprises the vast majority of cases and is linked to EBV infection.

EBV expression. EBV is considered in 'Group 1' by the International Agency for Research on Cancer (IARC) in respect to NPC, i.e. a virus for which there is sufficient evidence of carcinogenicity in humans.^{13,14} EBV is identified by ISH by the presence of EBV-encoded RNAs in NPC tissue.

Latent EBV has been found in high-grade dysplasia and NPC cells but not in normal epithelium or low-grade dysplasia.¹⁵ EBV has also been identified in a clonal pattern in pre-invasive lesions of the nasopharynx that contain EBV RNAs characteristic of latent infection. EBV-infected cells express several latent proteins, both as EB nuclear antigens [EBNAs 1, 2, 3A, 3B and 3C and EBNA-leader proteins (LPs)] and as latent membrane proteins (LMPs 1, 2A and 2B).¹⁶ However, the EBV latent-gene expression in NPC is predominantly restricted to EBNA1, LMP2A and LMP2B. These viral proteins are considered as poorly immunogenic, partially explaining the way in which NPC may elude immune recognition.

The role of EBV genomic variants on NPC development has not been completely clarified; however, whole genome sequencing of EBV has revealed a high variability in many genomic regions of NPC biopsy specimens.¹⁷

EBV is almost always a necessary, even if not sufficiently causative, factor for non-keratinising NPC; its role in keratinising cancer is less pronounced.

Human papillomavirus expression. In regions where NPC is endemic, p16 positivity and human papillomavirus (HPV) expression (screened using RNA probes to detect 13 high-risk and 5 low-risk HPV types) is reported in up to 8% of non-keratinising undifferentiated carcinoma, and carries a better prognosis than its EBV counterpart.¹⁸ In non-endemic areas, the presence of HPV data are limited, with a higher frequency seen in keratinising cancer; however, an

Table 1. WHO classification of nasopharyngeal carcinomas

	ICD-O code
Non-keratinising squamous cell carcinoma	8072/3
Keratinising squamous cell carcinoma	8071/3
Basaloid squamous cell carcinoma	8083/3

ICD-O, International Classification of Diseases for Oncology; WHO, World Health Organization.

association with prognosis is not as clear.¹⁹ Whether HPV is involved in carcinogenesis and disease progression has yet to be established.

Molecular analysis. Although no actionable mutations in NPC have been identified, a role for gene signature discovery is increasing. Molecular deciphering is beyond the scope of this guideline. However, gene expression analysis may be useful in identifying patients at higher risk of developing distant metastases.²⁰ In addition, mutational signatures relevant to DNA repair pathways show prognostic value with potential clinical implications.²¹

Other risk factors. Genetic susceptibility plays a clear role in the development of NPC, as witnessed by the discovery of susceptibility loci and candidate genes in NPC patients or high-risk individuals.²² Environmental factors are also causal agents, mainly related to the consumption of salted fish, while there is less evidence to support other agents or dietary products.²³

Screening

In regions where NPC is endemic, the use of plasma EBV DNA with a primer/probe assay targeting the BamHI-W region of the EBV genome, carried out in duplicate (at least 4 weeks apart) and coupled with endoscopic examination and MRI, showed a sensitivity and specificity in screening NPC of 97.1% and 98.6%, respectively.²⁴ The number of subjects needed to be screened to detect one case was 593. Its use can therefore only be recommended for detecting early asymptomatic NPC in endemic areas and is limited to those considered at higher risk (i.e. males aged 40-62 years) [III, A]. Although overall survival (OS) data for the screened population are not available, the 3-year progression-free survival (PFS) was significantly improved compared with a matched historical cohort [97% versus 70%; hazard ratio (HR) 0.10; 95% confidence interval (CI) 0.05-0.18]. One of the issues related to plasma EBV DNA is the poor standardisation between the different assays used.

Recommendations

- Definitive diagnosis is made by endoscopic-guided biopsy of the primary nasopharyngeal tumour [II, A]; diagnostic neck biopsy and/or neck nodal dissection should be avoided.
- Determination of EBV on the histological specimen by ISH is indicated [III, B].

- In regions where NPC is endemic, the use of plasma EBV DNA, coupled with endoscopic examination and MRI, can be recommended for detecting early, asymptomatic NPC [III, A].

STAGING AND RISK ASSESSMENT

NPC is clinically staged according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging classification 8th edition (Supplementary Table S1, available at <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.12.007>).²⁵ Compared with the previous edition, the new classification better delineates the T2 stage to also include prevertebral muscle and medial or lateral pterygoid involvement, and the T4 stage now includes parotid gland and/or infiltration beyond the lateral surface of the lateral pterygoid muscle, thus eliminating other ambiguous terminology. Nodal extension to the supraclavicular fossa has been substituted by the limit of the caudal border of the cricoid cartilage and so better delineates the 'lower neck' extension; N3 definition includes both the previous N3a and N3b groups. Moreover, EBV-positive cervical nodes in cancer of unknown primary are staged according to the NPC classification.

Routine staging procedures (Table 2) include a medical history, physical examination (including cranial nerve examination), complete blood count (CBC), serum biochemistry [including liver and renal function tests and lactate dehydrogenase (LDH)], nasopharyngoscopy, computed tomography (CT) scan or MRI of the nasopharynx and base of the skull and neck (up to the clavicle) and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG)-PET/CT imaging. MRI is the most accurate way of defining local tumour staging as it is sensitive in depicting small mucosal thickening, parapharyngeal and masticatory space involvement and skull base and cranial nerve infiltration, and it should therefore be preferred whenever available and according to the centre's expertise [III, B]. Accuracy of nodal involvement detection is higher with MRI compared with CT; FDG-PET adds further accuracy in nodal staging [III, B]. The best imaging for detecting distant metastases is FDG-PET in terms of sensitivity and specificity, and it is recommended at least in locally

advanced disease [III, B].²⁶ Moreover, a systematic review and meta-analysis showed that baseline metabolic values of FDG-PET were able to predict survival outcomes for NPC patients.²⁷

Baseline audiometric testing, dental examination, nutritional status evaluation and ophthalmological and endocrine evaluation should be carried out as appropriate. Pre-treatment quality of life (QoL) scales [e.g. the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QoL Questionnaire (QLQ)-C30], mainly physical functioning, have been found to be a more accurate predictor of OS than performance status (PS).²⁸ Their application in clinical practice may better delineate the individual risk and prompt medical or physical support before the start of treatment [III, B].

Due to the variability in assessments between laboratories, EBV DNA measurement needs further harmonisation.²⁹ Both the pre- and post-treatment plasma/serum load of EBV DNA with a primer/probe set targeting the BamHI-W region of the EBV genome has shown prognostic value [III, B]. A pre-treatment cut-off value of between 1500 and 4000 copies/ml has been proposed in endemic areas.^{30,31} The prognostic role of pre-treatment EBV DNA has also been reported in non-endemic areas using PCR, which amplifies the gene coding for the EBNA-1 protein [IV, B].³² Incorporation of plasma EBV DNA both in the pre- and post-treatment setting may improve the prognostic capacity of the TNM staging system.^{33,34} At this time, however, plasma EBV DNA detection has no impact on treatment strategy.

Biomolecular signatures with gene expression and microRNA have been shown to add prognostic value to clinical and radiological staging.^{35,36} Several nomograms have also been proposed to better stratify patient prognosis in endemic regions using factors such as T and N stage, age, gender, body mass index, haemoglobin, LDH, plasma EBV DNA and C-reactive protein. They may help to determine prognosis, but data are limited to support their use in choosing a treatment strategy [IV, C]. No data in this regard exist for non-endemic areas.

Recommendations

- Routine staging procedures include a medical history, physical examination with cranial nerve examination, CBC, serum biochemistry (including liver and renal function tests and LDH), nasopharyngoscopy and radiological imaging.
- MRI is the most accurate way of defining local and nodal tumour staging and it should be preferred whenever available and according to the centre's expertise [III, B].
- FDG-PET adds further accuracy in nodal staging, is the best imaging method for detecting distant metastases and is recommended at least in locally advanced disease [III, B].
- Baseline audiometric testing, dental examination, nutritional status evaluation and ophthalmological and endocrine evaluation should be carried out as appropriate.

Table 2. Diagnostic work-up

1. Medical history and physical examination
2. CBC, serum biochemistry
3. Nasopharyngoscopy
4. Tumour biopsy (EBER by ISH [III, B])
5. CT scan or MRI of the nasopharynx and base of the skull and neck (to the clavicle) (MRI preferred [III, B])
6. ¹⁸ F-FDG-PET/CT imaging [III, B]
7. Baseline audiometric testing, dental examination, nutritional status evaluation, ophthalmological and endocrine evaluation
8. Plasma EBV DNA [III, B]
9. QoL assessment (e.g. EORTC QLQ-C30) [III, B]

¹⁸F-FDG, ¹⁸F-fluorodeoxyglucose; CBC, complete blood count; CT, computed tomography; EBER, Epstein-Barr virus-encoded RNA; EBV, Epstein-Barr virus; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ISH, *in situ* hybridisation; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography; QLQ, quality of life questionnaire; QoL, quality of life.

- Pre-treatment QoL scales may be suggested to better delineate the individual risk and to prompt medical or physical support before the start of treatment [III, B].
- Pre- and post-treatment plasma/serum load of EBV DNA has prognostic value [III, B].

TREATMENT

Management of local/locoregional disease

Efficacy data and consequent recommendations described here are derived largely from studies in the endemic setting, where non-keratinising, EBV-related carcinomas constitute most cases. Where the evidence is lower, these data will still be considered for non-endemic carcinomas.

The optimal treatment strategy for patients with advanced NPC should be discussed within a multidisciplinary team (MDT). Treatment of patients in high-volume facilities is recommended as this was reported as an independent prognostic factor for improved survival, at least in areas where the disease is endemic [IV, B].³⁷

A proposed treatment algorithm for local and locoregional NPC is shown in Figure 1. Radiotherapy (RT) is the mainstay of treatment and is an essential component of curative-intent treatment of non-disseminated NPC. Intensity-modulated RT (IMRT) is an important milestone in the management of NPC, providing enhanced outcomes and less severe late effects compared with previous RT techniques [conventional two-dimensional (2D) and three-dimensional (3D) by parallel improved dosimetric parameters]. Indeed, a meta-analysis showed a significant improvement in 5-year OS and 5-year local control (LC) favouring IMRT over other techniques [II, A].³⁸

Regarding late effects, a significant reduction in late xerostomia, trismus and temporal lobe injury was reported in favour of IMRT compared with older RT techniques [II, A].³⁸ The largest Asiatic series reported that 5.1% of patients had cranial nerve palsies, 7.1% had severe hearing loss, 3% had dysphagia requiring long-term tube feeding and 0.9% had symptomatic temporal lobe necrosis (TLN) at a median follow-up of 80 months [IV, A].³⁹ In addition, IMRT improved QoL for long-term survivors over time compared

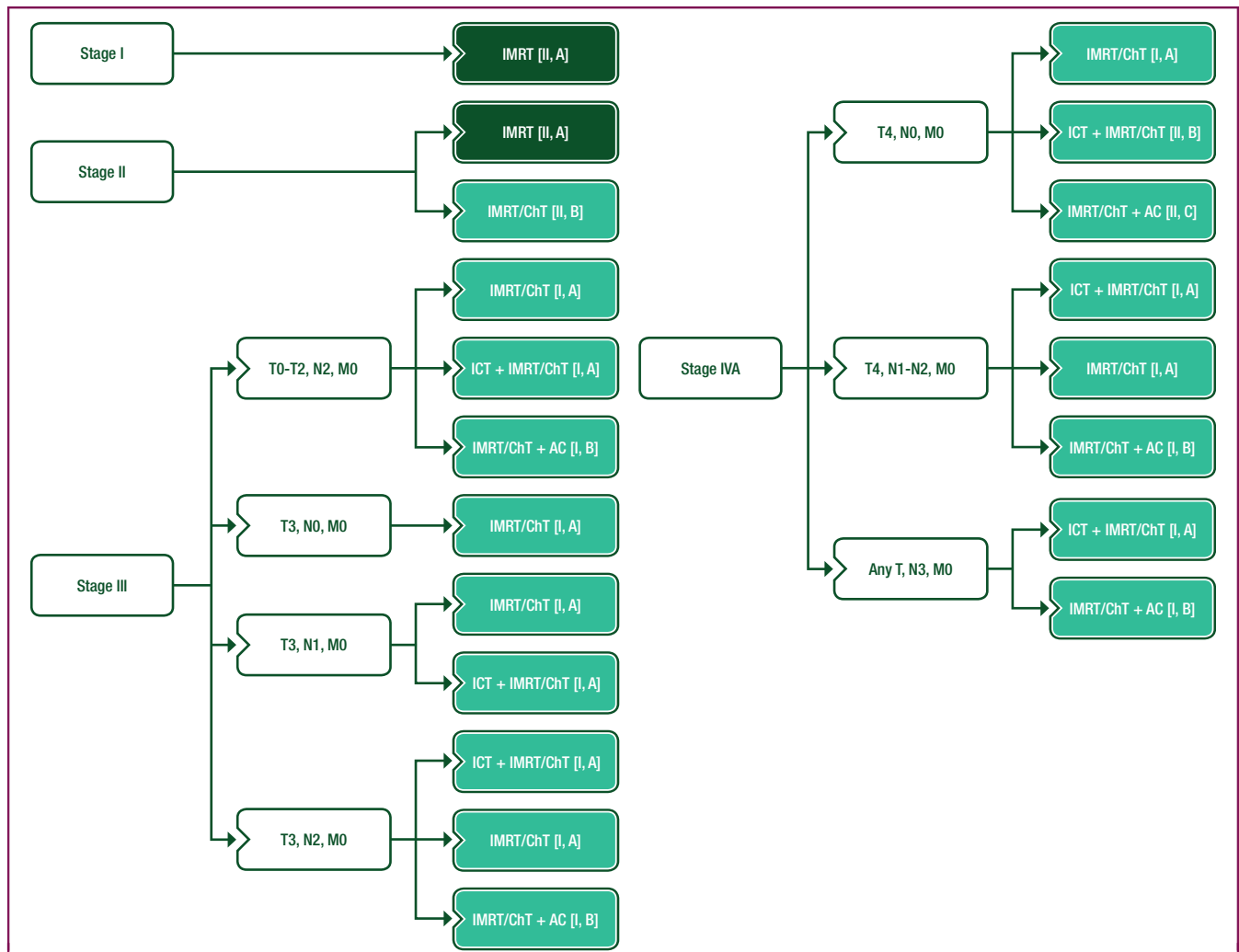


Figure 1. Treatment algorithm for stage I-IVA NPC.

AC, adjuvant chemotherapy; ChT, chemotherapy; ICT, induction chemotherapy; IMRT, intensity-modulated radiotherapy; M, metastasis; N, node; NPC, nasopharyngeal cancer; T, tumour.

with older techniques both in endemic and non-endemic regions [IV, A].^{40,41}

Although IMRT represents the current standard RT technique for NPC, particle therapy, including protons and carbon ions, is gaining popularity based on its physical and biological properties. In particular, to maintain a high RT dose and avoid neurological structures, proton therapy represents a promising approach for patients with locally advanced NPC. A few small studies with a relatively short follow-up have shown a benefit in terms of clinical outcome when proton therapy was added as a boost for locally advanced disease [III, C].⁴²⁻⁴⁴ In particular, significantly lower rates of severe (grade 3) mucositis and salivary dysfunctions were reported in NPC patients receiving IMRT followed by proton therapy boost (55.6% of whom had T4-stage disease) compared with patients receiving a full course of IMRT only (41.2% of whom had T4-stage disease).⁴²

Target volume definition represents a major issue during IMRT planning for NPC, as witnessed by the need for international guidelines for appropriate target contouring.⁴⁵ Overall, RT is targeted according to the primary tumour and pathological nodes, but also to the adjacent regions considered at risk of microscopic spread from the tumour and generally to both sides of the neck (levels II-V and retropharyngeal nodes) because of the high incidence of occult neck node involvement.⁴⁵ A total dose of 70 Gy is needed for the eradication of macroscopic disease and 50-60 Gy for the treatment of potential at-risk sites, usually by conventional or moderately accelerated RT.⁴⁶ IMRT may be applied using either a sequential boost or a simultaneous integrated boost (SIB). A recent randomised trial comparing these two techniques found no difference in terms of clinical outcome and toxicities. Due to the convenience of an SIB strategy, this approach can be considered the technique of choice for NPC treatment [II, B].⁴⁷

Recently, many trials have investigated the opportunity to reduce the extension of target volumes in order to reduce the toxicity burden. In node-negative NPC, upper versus whole-neck prophylactic RT led to a similar lower neck control rate, suggesting that a reduced nodal volume approach may be feasible [II, B].⁴⁸

When obtaining tumour shrinkage with induction chemotherapy (ICT), the strategy of planning IMRT with reduced primary gross tumour volume (GTV) based on post-chemotherapy (ChT) MRI scan volumes may be adopted. This approach—tested on a limited number of patients—appears not to show any detrimental effect on LC and survival if the pre-induction tumour areas received at least an intermediate dose (64 Gy); an improvement in QoL score was shown compared with planning of GTV based on pre-ChT MRI scans [II, B].^{49,50}

Planning optimisation in terms of prioritisation and dose constraints for target and radiosensitive structures is fundamental in order to avoid missing tumour coverage while maintaining organs at risk at their tolerance dose levels. International guidelines on dose prioritisation and acceptance criteria with IMRT for NPC have been recently established.⁵¹

Target volume definitions are shown in Table 3. IMRT dose prescription to target volumes and fractionation schemes are shown in Table 4. In most cases, conventional or moderate hypofractionation regimens are used to a total dose of 70 Gy in 33-35 fractions. A scheme used in a dose-escalation trial with a total dose to macroscopic primary disease of 76 Gy is also reported.⁵² However, extreme caution should be exercised when increasing the total dose due to the high risk of developing late toxicities (e.g. osteoradionecrosis, carotid pseudoaneurysm and neurological toxicities).

Stage I disease is treated by RT alone, whereas patients with stage II NPC benefit from concurrent chemoradiotherapy (CRT) with cisplatin 30 mg/m²/week when 2D-RT is used [II, B]⁵³; a non-significant difference in survival outcomes was shown for CRT versus RT alone when IMRT was adopted [II, B].⁵⁴

Stage III and IVA disease are treated by CRT [I, A]. The standard agent used is cisplatin [I, A].⁵⁵ This provides a benefit in terms of OS and both locoregional and distant control. The most commonly used regimen is cisplatin 100 mg/m² every 3 weeks with concomitant RT [I, A].⁵⁶ Weekly cisplatin (40 mg/m²/week) has also been shown to improve OS [II, A].⁵⁷ The optimal cumulative total dose of concurrent cisplatin should be higher than 200 mg/m² [IV, B].⁵⁸ Concurrent nedaplatin was found to be non-inferior to cisplatin in one randomised trial [II, B].⁵⁹ Concurrent carboplatin is considered an available option but the evidence is conflicting [II, C].^{60,61} The addition of bevacizumab to platinum-based ChT concurrently with RT showed a substantial rate of high-grade toxicities and is not recommended [III, D]⁶²; the role of anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) agents (such as nimotuzumab) concurrently with RT, in addition to or instead of ChT, requires further clarification as there are no unequivocal data in this setting.

The propensity of NPC to develop distant metastases is a major cause of treatment failure and death.⁶³ Intensification of the systemic treatment is therefore needed for stage III-IVA non-keratinising NPC. Adjuvant ChT (AC) is generally difficult to complete, with only ~60% of patients completing the planned treatment cycles and half of patients require a dose reduction.⁶⁴ In contrast, ICT offers the possibility of delivering an adequate dose intensity of ChT. However, as a prerequisite, ICT added to CRT should not hinder the subsequent delivery of full-dose CRT, and the time between the end of ICT and the start of RT should be kept as short as possible. Recently, a phase III trial comparing ICT with cisplatin and gemcitabine followed by CRT versus CRT alone in patients with stage III/IVB (according to AJCC 7th edition) NPC showed a benefit in favour of ICT in recurrence-free survival (RFS), OS and distant RFS, with higher acute but not late toxicities [I, A].⁶⁵ Importantly, 96.7% of patients randomised to the ICT arm completed the 3 cycles of cisplatin/gemcitabine and 92% received at least 2 cycles of cisplatin 100 mg/m² concomitantly with RT. In this study, patients with T3-4 N0 disease were excluded. Long-term results of a randomised trial of ICT with cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) followed by CRT versus CRT alone

Table 3. CTV delineation and anatomic boundaries according to International Guidelines^{45,102,103}

CTV definition		CTV delineation and anatomic boundaries	
Primary tumour	High-risk volume (full therapeutic dose)	CTVp1	GTVp + 5mm (± whole NP) GTVp + 1 mm if tumour in close proximity to brainstem and spinal cord
Node(s)	High-risk volume (full therapeutic dose)	CTVn1	GTVn + 5 mm (consider 10 mm if nodal ECE)
Primary tumour	Intermediate-risk volume (prophylactic dose)	CTVp2	GTVp + 10 mm + whole NP GTVp + 2 mm if tumour in close proximity to brainstem and spinal cord Nasal cavity – posterior part: at least 5 mm from choana Posterior maxillary sinuses: at least 5 mm from posterior wall (to ensure pterygopalatine fossae) coverage Posterior ethmoid sinus: include vomer Base of skull: cover foramina ovale, rotundum, lacerum and petrous tip Cavernous sinus: if T3/T4 (only involved side) Parapharyngeal spaces: full coverage Sphenoid sinus: inferior 1/2 if T1-2; whole if T3-4 Clivus: anterior 1/3 if no invasion; whole if invasion
Node(s)	Intermediate-risk volume (prophylactic dose)	CTVn2	Lymph nodes bilaterally: RP, II, III, VA, (IV, VB) for all T and N categories plus at least ipsilateral one level below the involved node levels Ipsilateral coverage of ipsilateral IB if: <ul style="list-style-type: none"> • IB level positive (include whole level) • Structures that drain to level IB as the first echelon site (oral cavity, anterior half of nasal cavity) • Involvement of submandibular gland • Ipsilateral level IIA LNs with ECE • Consider if ipsilateral level IIA LNs with maximum nodal axial diameter greater than 2 cm
Nodes	Low-risk volume (prophylactic dose)-optional	CTVn3	Levels IV and VB down to clavicle if VB: <ul style="list-style-type: none"> • If nodal involvement is confined to level II nodes only • Possible omission if N0 or N1 based solely on RP positivity

CTV, clinical target volume; CTVn, nodal clinical target volume; CTVp, primary tumour clinical target volume; ECE, extracapsular extension; GTVn, nodal gross target volume; GTVp, primary tumour gross target volume; LN, lymph node; NP, nasopharynx; RP, retropharyngeal.

Reproduced with permission.⁴⁵

confirmed the benefit of ICT on survival outcomes and the comparable late toxicities.⁶⁶ Moreover, a recent update of an individual patient data network meta-analysis (NMA) showed that ICT with taxanes followed by concomitant CRT ranked as the best treatment in terms of OS versus concurrent CRT alone or with AC.⁶⁷ Long-term data from a multicentre, randomised, factorial trial showed that shifting from the concurrent-adjuvant to the induction-concurrent sequence achieved significant improvements in PFS and marginal improvements in OS without an adverse impact on late toxicity [II, B].⁶⁸

The selection of patients to receive more ChT or immunotherapy in addition to CRT in the form of either ICT or AC is a therapeutic area that is being explored in ongoing

randomised, controlled trials (see later for individualised risk assessment).

Two NMAs have analysed the impact of different ChT regimens added to RT, although they do not include the most recent data from induction trials.^{69,70} In the first NMA, AC added to CRT proved to be the best approach for all clinical endpoints except distant control, where ICT followed by CRT was superior. In the second NMA, which was limited to studies with IMRT, ICT followed by CRT was superior for all clinical endpoints except locoregional RFS, where AC achieved better results.

Evaluating the risk profile of each patient is a key issue. Advanced nodal and primary stage, as well as high basal EBV DNA, have been proposed as a means to select patients

Table 4. Selected IMRT dose fractionation schedules

	High-risk CTV Td/df/nf (Gy)	Intermediate-risk CTV Td/df/nf (Gy)	Low-risk CTV-optional Td/df/nf (Gy)
International guidelines ⁵¹	70/2/35 69.96/2.12/33	63-60/1.8-1.7/35 63-59.4/1.9-1.8/33	56/1.6/35 54/1.63/33
RTOG ⁶²	69.96/2.12/33	59.4/1.8/33	54.12/1.64/33 50/2/25
PYNEH ⁴⁶	70/2.12/33 70/2/35	59.4/1.8/33 61.25/1.75/35	52.5/1.75/30
DAHANCA ¹⁰⁴	66/2/33	60/1.82/33	50/1.52/33
PWH ⁵²	70-76/2-2.17/35	60/2/35	NS
INT ¹⁰⁵	69.96/2.12/33	59.4/1.8/33	56.1/1.7/33

CTV, clinical target volume; DAHANCA, Danish Head and Neck Cancer Group; df, dose per fraction; IMRT, intensity-modulated radiotherapy; INT, National Cancer Institute, Milan; nf, number of fractions; NS, not specified; PWH, Prince of Wales Hospital; PYNEH, Pamela Youde Nethersole Eastern Hospital; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group; Td, total dose.

for ICT in order to improve the therapeutic ratio.⁷¹ Persistent EBV DNA at 6-8 weeks after completion of RT or CRT is a negative prognostic factor that has been used as an inclusion criterion for a randomised trial of AC versus observation. No improvement in RFS or OS has been seen with adjuvant cisplatin and gemcitabine in this high-risk population; therefore, this approach is not recommended in clinical practice [I, E].⁷² In case of persistent, high EBV DNA values after definitive treatment, a personalised approach with non-cross-resistant drugs or participation in a clinical trial is suggested [V, C].

Elderly patients have been under-represented in clinical trials testing the addition of ChT to RT. In the cited meta-analysis, unlike data from other non-nasopharyngeal subsites, no interaction was observed between treatment effect on OS and patient age, whereas for PFS, the benefit was dependent on the age range (HR 0.72; 95% CI 0.65-0.80 for patients <50 years and HR 0.84; 95% CI 0.70-1.01 for patients ≥60 years).⁵⁵ However, as a general principle, concurrent ChT is not tolerated as well in elderly patients compared with younger patients and consequently dose intensity is reduced; thus, patient selection is crucial.

Management of advanced/metastatic disease

Treatment of locoregional recurrences. Small local recurrences are potentially curable.⁷³ The main therapeutic options include nasopharyngectomy, brachytherapy, radio-surgery, stereotactic RT (SRT), IMRT or a combination of

surgery and RT, with or without concurrent ChT. No comparative trials have been carried out to compare re-irradiation versus a surgical approach. Treatment decisions are tailored to the specific situation of each individual case, taking into consideration the volume, location/extent of the recurrent tumour, previous treatments, disease-free interval (DFI), comorbidities and any pre-existing organ dysfunction [III, A].

A proposed treatment algorithm for recurrent and/or metastatic NPC is shown in Figure 2. For surgical salvage treatments, prognostic factors include T and N stage at recurrence, surgical approach (with a better outcome reported for endoscopic surgery) and feasibility of adjuvant re-irradiation [II, B].⁷⁴

Patients with local recurrences not invading the carotid artery and not extending intracranially are candidates for nasopharyngectomy; local recurrence stage rT1-rT3, might benefit more from endoscopic nasopharyngectomy than from IMRT [IV, B].⁷⁵

Lymphatic recurrences in the neck can be treated with neck dissection [III, A]. The extent of neck dissection depends on the nature of the recurrence (N stage and extracapsular extension) and can range from selective to radical neck dissection.

Pre-treatment circulating EBV DNA has been shown to be a prognostic factor for distant metastasis in candidates for surgery.⁷⁶

For re-irradiation, patient selection is crucial due to the high incidence of major late complications, even with modern RT

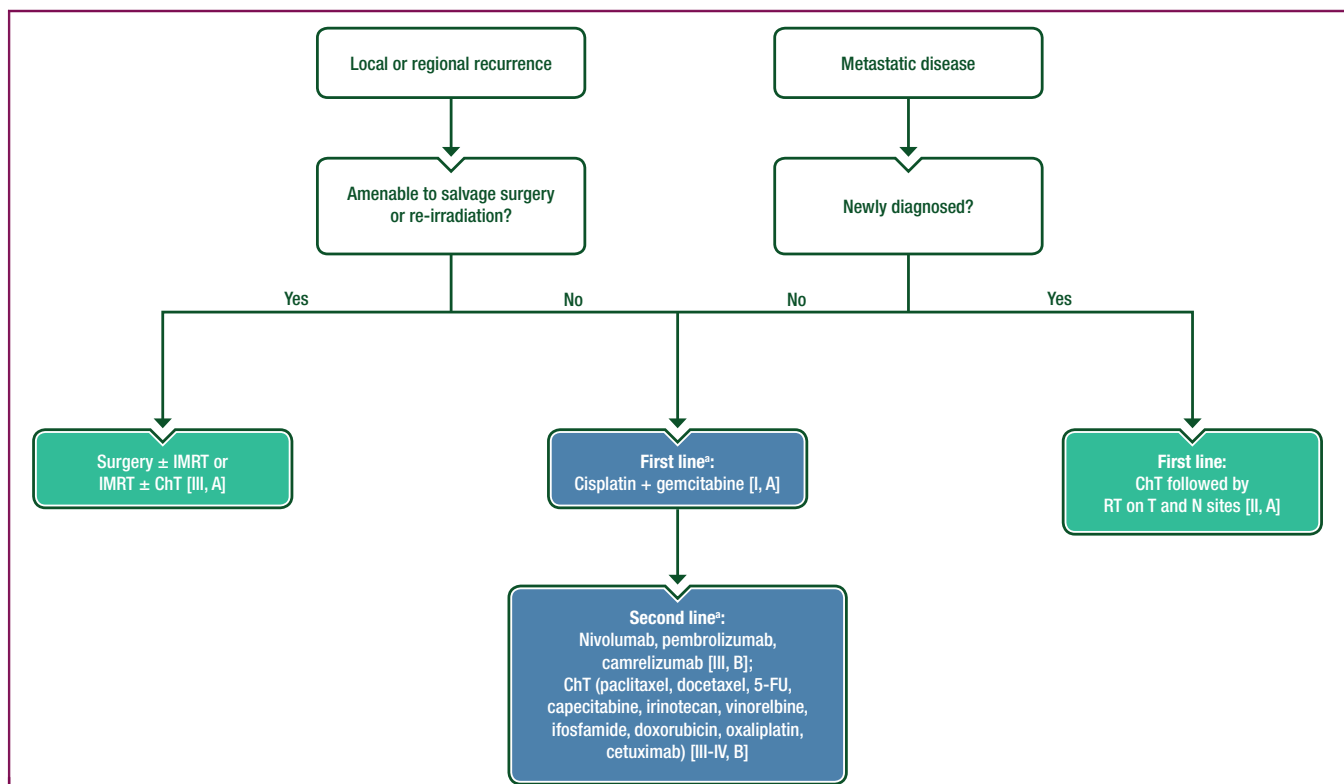


Figure 2. Treatment algorithm for recurrent and/or metastatic NPC.

5-FU, 5-fluorouracil; ChT, chemotherapy; IMRT, intensity-modulated radiotherapy; N, node; NPC, nasopharyngeal cancer; RT, radiotherapy; T, tumour.

^a Consider RT [III, B] or surgery [IV, C] on metastatic sites.

techniques. Disease- and treatment-related prognostic factors for re-irradiated patients are: T and N stage at recurrence, tumour volume, DFI, dosimetry calculations (recurrence within the previous fields of radiation or outside), dose to target and fractionation schedule, window dose for organs at risk and RT technique (IMRT, SRT) [IV, B].⁷⁷⁻⁷⁹

Preliminary results have shown activity and limited toxicity with proton and carbon ion therapy for locally recurrent NPC [IV, C].^{80,81}

Treatment of metastatic disease or locoregional recurrences not amenable to curative approaches. In metastatic NPC, palliative ChT should be considered for patients with an adequate PS. A treatment combination of cisplatin and gemcitabine is the first-line choice and improves OS [I, A].⁸² In patients with newly diagnosed metastatic NPC, the addition of locoregional RT to systemic therapy improves locoregional control and ultimately OS [II, A].⁸³

No standard second-line treatment exists. Active agents include paclitaxel, docetaxel, 5-FU, capecitabine, irinotecan, vinorelbine, ifosfamide, doxorubicin, oxaliplatin and cetuximab, which can be used as single agents or in selected combinations [III, B].⁸⁴ Poly-ChT is more active than monotherapy [overall response rate (ORR) of 64% versus 24%] at a cost of increased and cumulative toxicities. The estimated PFS and OS with second-line therapy are around 5 and 12 months, respectively.⁸⁴ In this context, treatment choice should be based on previous treatments, patient symptoms, PS, patient preference and the expected toxicity.

Immunotherapy represents a promising strategy in this disease, especially because of the causal role of EBV and the possibility to elicit a response against its antigens. To-date, no phase III trials have been published in NPC and available evidence is derived from phase II studies, mainly with checkpoint inhibitors targeting programmed cell death protein 1 (PD-1) or programmed death-ligand 1 (PD-L1), or adoptive immunotherapy. Nivolumab, pembrolizumab and camrelizumab have been shown to be safe and active as monotherapy for recurrent and/or metastatic NPC, with ORRs of 20%, 25% and 34%, respectively, with most of the best responses occurring at first radiological evaluation. However, their therapeutic positioning is still to be defined [III, B].⁸⁵⁻⁸⁷ Cytotoxic T-cell lymphocyte (CTL) adoptive immunotherapy has demonstrated activity in highly pretreated patients [III, B].^{88,89}

Oligometastatic patients may achieve long-term survival after aggressive treatment, including ChT, surgery or definitive RT to the metastases [III, B].^{90,91}

Pre-treatment plasma EBV DNA and clearance rates are prognostic factors in metastatic patients treated with first-line ChT [III, B].⁹²

Recommendations

- The optimal treatment strategy for patients with advanced NPC should be discussed in an MDT. Patients should be treated at high-volume facilities [IV, B].
- IMRT is the mainstay of treatment [II, A].
- Overall, RT is targeted according to the primary tumour, pathological nodes and adjacent regions considered at risk of microscopic spread from the tumour, and generally to both sides of the neck (levels II-V and retropharyngeal nodes).
- A total dose of 70 Gy is needed for the eradication of macroscopic disease and 50-60 Gy for the treatment of potential at-risk sites.
- Planning optimisation in terms of prioritisation and dose constraints for target and radiosensitive structures is fundamental.
- Stage I-II disease is treated by RT alone; for stage II disease, this approach is only used when IMRT is adopted [II, B].
- Stage III and IVA disease are treated by CRT [I, A]. The standard agent used is cisplatin [I, A].
- The most commonly used regimen is cisplatin 100 mg/m² every 3 weeks concomitantly to RT [I, A]. Weekly cisplatin (40 mg/m²/week) has also been shown to improve OS [II, A]. The optimal cumulative total dose of concurrent cisplatin should be higher than 200 mg/m² [IV, B].
- Concurrent nedaplatin was found to be non-inferior to concurrent cisplatin [II, B].
- Concurrent carboplatin is an available option but the evidence is conflicting [II, C].
- Intensification of the systemic treatment is needed for stage III-IVA non-keratinising NPC.
- ICT with cisplatin and gemcitabine followed by CRT for locally advanced NPC is associated with a benefit in RFS, OS and distant RFS, with more acute but not late toxicities versus CRT alone [I, A].
- The selection of patients to receive more ChT in addition to CRT in the form of either ICT or AC is a therapeutic area that is being explored in ongoing randomised, controlled trials.
- In cases of persistent, high EBV DNA values after definitive treatment, a personalised approach with non-cross-resistant drugs or participation in a clinical trial is suggested [V, C].
- Small, local recurrences are potentially curable. The main therapeutic options include nasopharyngectomy, brachytherapy, radiosurgery, SRT, IMRT or a combination of surgery and RT, with or without concurrent ChT [III, A].
- Patients with local recurrences not invading the carotid artery or extending intracranially are candidates for nasopharyngectomy; local recurrence stage rT1-rT3 might benefit more from endoscopic nasopharyngectomy than IMRT [IV, B].
- Lymphatic recurrences in the neck can be treated with neck dissection [III, A].
- In metastatic NPC, palliative ChT should be considered for patients with an adequate PS. A treatment combination of cisplatin and gemcitabine is the first-line choice and improves OS [I, A].
- In patients with newly diagnosed, metastatic NPC, the addition of locoregional RT to systemic therapy improves locoregional control and ultimately OS [II, A].

- No standard second-line treatment exists. Active agents include paclitaxel, docetaxel, 5-FU, capecitabine, irinotecan, vinorelbine, ifosfamide, doxorubicin, oxaliplatin and cetuximab, which can be used as single agents or in selected combinations [III, B].
- Immunotherapy represents a promising strategy in this setting but its therapeutic positioning is still to be defined [III, B].
- CTL adoptive immunotherapy has demonstrated activity in highly pre-treated patients [III, B].
- Oligometastatic patients may achieve long-term survival after aggressive treatment, including ChT, surgery or definitive RT to the metastases [III, B].

PERSONALISED MEDICINE

EBV infection is strongly associated with NPC. Plasma EBV DNA can be used to facilitate early diagnosis and recurrence monitoring and also has prognostic value, both before and just after the end of treatment (Table 5). However, more research is needed to refine the role of plasma EBV DNA in the management of NPC and to identify additional molecular markers which could lead to advances in personalised medicine in NPC.

FOLLOW-UP, LONG-TERM IMPLICATIONS AND SURVIVORSHIP

A proposed algorithm for follow-up after completion of curative treatment of NPC is shown in Figure 3.

Documentation of complete remission in the nasopharynx and neck through clinical and endoscopic examination and/or imaging studies is important. The first radiological imaging is suggested 3 months after treatment completion. Sensitivity of MRI and metabolic imaging (i.e. PET) are similar [II, B], whereas the specificity of PET is higher and so helps to differentiate between post-irradiation changes and recurrent tumours [II, B].⁹³ However, the cost and availability of PET should be taken into account and could prevent its widespread use. Delayed clinical complete responses to IMRT at 6-9 months do not jeopardise the patient's prognosis.⁹⁴

Risk of recurrence in the era of IMRT seems to have a bimodal behaviour: one after ~1.5 years following the end of treatment (mainly in cases of T3, T4 and N2, N3 diseases)

and one after 3.5 years (for all T stages and N2, N3 diseases).⁹⁵

Further follow-up for patients includes periodic (every 3 months in the first year, every 6 months in the second and third year and annually thereafter for the first 5 years) examination of the nasopharynx and neck, cranial nerve function and evaluation of systemic complaints to identify distant metastasis [V, B]. For T2-T4 tumours, MRI might be used on a 6-monthly basis to evaluate the nasopharynx and the base of the skull at least for the first 3 years after treatment [V, B]. PET imaging may be used in cases of equivocal imaging results. Plasma EBV DNA is a promising marker for the diagnosis of recurrence [II, B]⁹⁶ and should be evaluated at least every year [V, B]. Evaluation of thyroid function in patients who have received RT to the neck is recommended annually; pituitary function should also be evaluated periodically or in case of signs and/or symptoms [V, B].

Attention should be paid to the recognition of late treatment-related toxicities, mainly consisting of xerostomia, trismus, hearing impairment, TLN, cognitive impairment, cranial nerve injuries and second primary tumours possibly related to RT. The employment of IMRT instead of 2D-RT has substantially reduced these late events with the exception of TLN; significant factors affecting the risk of TLN include T stage, the addition of ChT and the maximal RT dose to the temporal lobe.⁹⁷

Long-term survivors after IMRT may experience a decline in cognitive function and in NPC-specific domains of QoL.⁹⁸

More specific considerations on survivorship care planning for head and neck cancer patients can be found in the American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline, which also endorsed the American Cancer Society Guideline.⁹⁹ In the future, adopting a risk-based follow-up could improve the early detection of relapse and allow for optimisation of resources.¹⁰⁰

Recommendations

- The first radiological imaging is suggested 3 months after completion of curative treatment. Sensitivity of MRI and PET are similar, whereas the specificity of PET is higher and so helps to differentiate between post-irradiation changes and recurrent tumours [II, B].

Biomarker	Methodology	Use	LoE, GoR
Plasma EBV DNA	PCR	Prognostic before curative treatment	III, B (IV, B ^a)
		Prognostic role of clearance during ICT and CRT	IV, B
		Prognostic 1-4 weeks after RT	II, B
		Early diagnosis of recurrence during follow-up	V, B
		Prognostic in recurrent and/or metastatic disease	III, B

CRT, chemoradiotherapy; EBV, Epstein-Barr virus; GoR, grade of recommendation; ICT, induction chemotherapy; LoE, level of evidence; RT, radiotherapy.

^a In non-endemic areas.

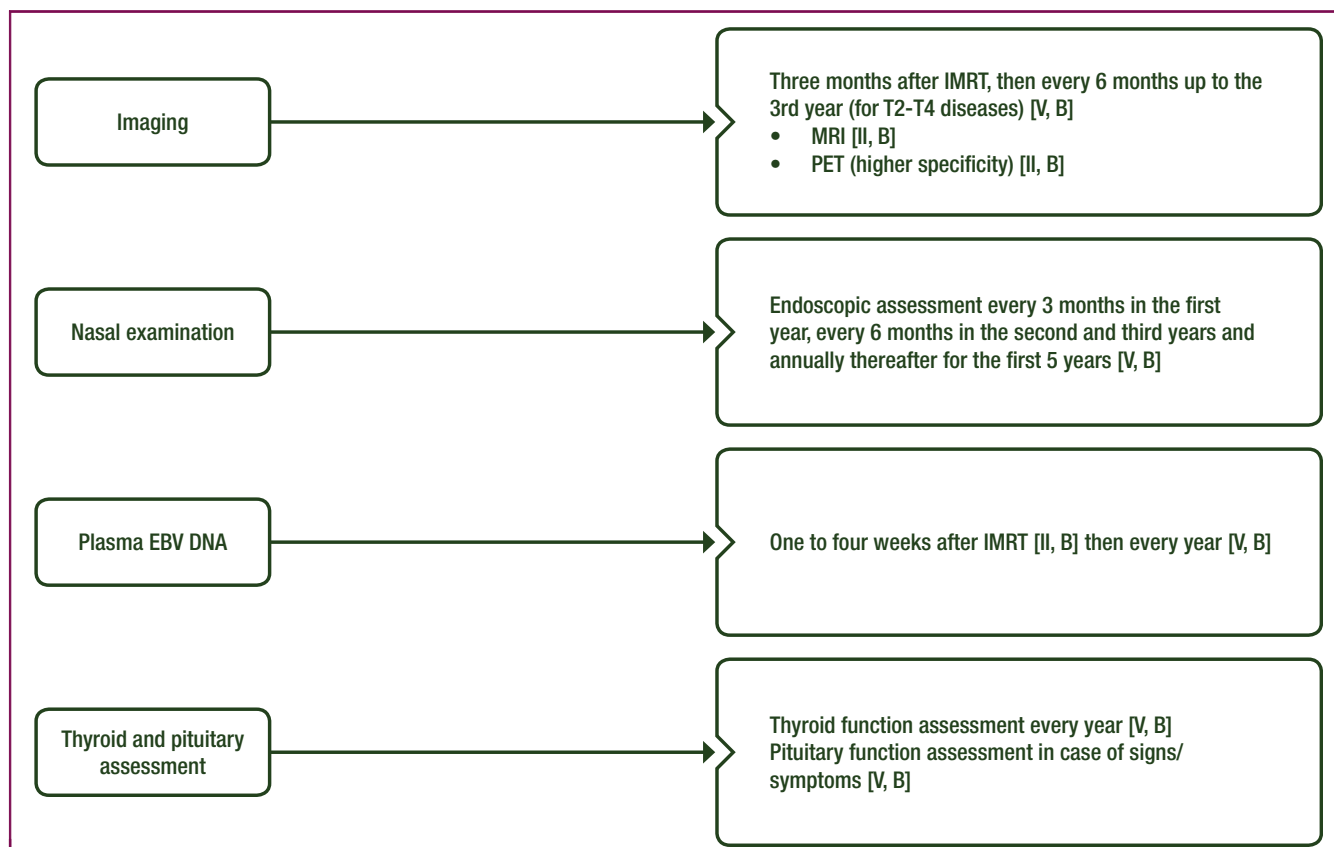


Figure 3. Follow-up algorithm after completion of curative treatment of NPC.

EBV, Epstein-Barr virus; IMRT, intensity-modulated radiotherapy; MRI, magnetic resonance imaging; NPC, nasopharyngeal cancer; PET, positron emission tomography.

- Further follow-up for patients includes periodic examination of the nasopharynx and neck, cranial nerve function and evaluation of systemic complaints to identify distant metastasis [V, B]. For T2-T4 tumours, MRI might be used on a 6-monthly basis for at least the first 3 years after treatment [V, B].
- Plasma EBV DNA is a promising marker for the diagnosis of recurrence [II, B] and should be evaluated at least every year [V, B].
- Evaluation of thyroid function in patients who have received RT to the neck is recommended annually; pituitary function should also be evaluated according to signs/symptoms [V, B].

METHODOLOGY

These Clinical Practice Guidelines have been produced by the European Society for Medical Oncology (ESMO) in partnership with EURACAN, the European Reference Network for rare adult solid cancers. These Clinical Practice Guidelines were developed in accordance with the ESMO standard operating procedures for Clinical Practice Guidelines development (<http://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines-Methodology>). They are conceived to provide a standard approach to diagnosis, treatment and survivorship of NPC. Recommended interventions are

intended to correspond to the 'standard' approaches, according to current consensus among the European multidisciplinary NPC community of experts. These are represented by the members of the ESMO NPC Faculty and experts appointed by all institutions belonging to the NPC domain of EURACAN. Experimental interventions considered to be beneficial are labelled as 'investigational'. Other non-standard approaches may be proposed to the single patient as 'options' for a shared patient-physician decision in conditions of uncertainty, as long as some supporting evidence (though not conclusive) is available. Algorithms accompany the text, covering the main typical presentations of disease, and are meant to guide the user throughout the text.

The relevant literature has been selected by the expert authors. Levels of evidence and grades of recommendation have been applied using the system shown in [Supplementary Table S2](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.12.007), available at <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.12.007>.¹⁰¹ Statements without grading were considered justified standard clinical practice by the experts.

ACKNOWLEDGEMENTS

Manuscript editing support was provided by Angela Corstorphine of Kstorfin Medical Communications Ltd; this support was funded by ESMO.

FUNDING

No external funding has been received for the preparation of these guidelines. Production costs have been covered by ESMO from central funds.

DISCLOSURE

PB reports receipt of advisory board or conference honoraria from Merck, Sanofi, Merck Sharp & Dohme, Sun Pharma, Angelini, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Helsinn, GlaxoSmithKline. ATC reports receipt of grants/research support from Pfizer, Eli Lilly, Novartis, Merck Serono, Merck Sharp & Dohme; receipt of honoraria for participation in an advisory board for Merck Sharp & Dohme; receipt of honoraria for the provision of consultancy services for Merck Serono, Merck Sharp & Dohme, Cullinan Management Inc. LL reports receipt of honoraria or consultancy fees (for public speaking/teaching in medical meetings and/or for expert opinion in advisory boards) from AstraZeneca, Bayer, Bristol Myers Squibb, Eisai, Merck Sharp & Dohme, Merck Serono, Boehringer Ingelheim, Novartis, Roche, Debiopharm International SA, Sobi, Ipsen, Incyte Biosciences Italy srl, Doxa Pharma, Amgen, Nanobiotics Sa and GlaxoSmithKline; receipt of grants/research support (funds received by the institution for clinical studies and research activities) from AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Celgene International, Debiopharm International SA, Eisai, Exelixis Inc., Hoffmann-La Roche Ltd, IRX Therapeutics Inc., Medpace Inc., Merck Serono, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer and Roche. EPH reports receipt of speaker's honoraria from Merck Sharp & Dohme and Merck Serono; participation in a scientific advisory board for Merck Sharp & Dohme. JHal reports receipt of research support to Masaryk Memorial Cancer Institute from the Ministry of Health of the Czech Republic, MZ ČR - RVO (MOÚ, 00209805) and CZECRIN LM2018128. BB reports receipt of honoraria for participation in scientific advisory boards for AstraZeneca, Merck Sharp & Dohme, Merck Serono. CvH reports receipt of grants/research support to their institution from AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Merck, Ipsen, Novartis and Sanofi; receipt of honoraria for participation in a scientific advisory board from Bayer, Bristol Myers Squibb, Ipsen, Merck Sharp & Dohme and Regeneron. AC reports receipt of grants/research support to their institution from Merck; participation in a sponsored speakers' bureau for Merck, Bristol Myers Squibb and Merck Sharp & Dohme; receipt of honoraria for participation in a scientific advisory board from Merck, Bristol Myers Squibb and Merck Sharp & Dohme; lecture fees from Bristol Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme and Merck. J-PM reports acting in an advisory role for Merck Serono and Merck Sharp & Dohme. AT, EO, SM, JHar and LS have declared no potential conflicts of interest.

REFERENCES

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2018. Available at: <https://gco.iarc.fr/today>. Accessed August 11, 2020.
2. Tang LL, Chen WQ, Xue WQ, et al. Global trends in incidence and mortality of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Lett*. 2016;374(1):22-30.
3. 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.
4. Gatta G, Botta L, Sánchez MJ, et al. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EURO CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer*. 2015;51(15):2130-2143.
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2019. based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017. Accessed December 2, 2020.
6. Zhou L, Shen N, Li G, et al. The racial disparity of nasopharyngeal carcinoma based on the database analysis. *Am J Otolaryngol*. 2019;40(6):102288.
7. Wu SG, Lian CL, Wang J, et al. The effect of histological subtypes on survival outcome in nasopharyngeal carcinoma after extensive follow up. *Ann Transl Med*. 2019;7(23):768.
8. Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*. 2016;387(10022):1012-1024.
9. OuYang PY, Zhang LN, Lan XW, et al. The significant survival advantage of female sex in nasopharyngeal carcinoma: a propensity-matched analysis. *Br J Cancer*. 2015;112(9):1554-1561.
10. Tang LQ, Li CF, Li J, et al. Establishment and validation of prognostic nomograms for endemic nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(1):djv291.
11. King AD, Woo JKS, Ai QY, et al. Complementary roles of MRI and endoscopic examination in the early detection of nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol*. 2019;30(6):977-982.
12. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, et al., eds. *WHO Classification of Head and Neck Tumours. WHO Classification of Tumours*. 4th Edition, Volume 9. Lyon: IARC Publications; 2017. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Head-And-Neck-Tumours-2017>.
13. Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens—Part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 2009;10(4):321-322.
14. de Martel C, Georges D, Bray F, et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e180-e190.
15. Pathmanathan R, Prasad U, Sadler R, et al. Clonal proliferations of cells infected with Epstein-Barr virus in preinvasive lesions related to nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med*. 1995;333(11):693-698.
16. Bruce JP, Yip K, Bratman SV, et al. Nasopharyngeal cancer: molecular landscape. *J Clin Oncol*. 2015;33(29):3346-3355.
17. Lin DC, Meng X, Hazawa M, et al. The genomic landscape of nasopharyngeal carcinoma. *Nat Genet*. 2014;46(8):866-871.
18. Huang WB, Chan JYW, Liu DL. Human papillomavirus and World Health Organization type III nasopharyngeal carcinoma: multicenter study from an endemic area in Southern China. *Cancer*. 2018;124(3):530-536.
19. Li H, Torabi SJ, Yarbrough WG, et al. Association of human papillomavirus status at head and neck carcinoma subsites with overall survival. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;144(6):519-525.
20. Tang XR, Li YQ, Liang SB, et al. Development and validation of a gene expression-based signature to predict distant metastasis in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):382-393.
21. Dai W, Chung DL, Chow LK, et al. Clinical outcome-related mutational signatures identified by integrative genomic analysis in nasopharyngeal carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2020;26(24):6494-6504.
22. Hildesheim A, Wang CP. Genetic predisposition factors and nasopharyngeal carcinoma risk: a review of epidemiological association studies, 2000-2011: Rosetta Stone for NPC: genetics, viral infection, and other environmental factors. *Semin Cancer Biol*. 2012;22(2):107-116.

23. Tsoo SW, Yip YL, Tsang CM, et al. Etiological factors of nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol.* 2014;50(5):330-338.
24. Chan KCA, Woo JKS, King A, et al. Analysis of plasma Epstein-Barr Virus DNA to screen for nasopharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(6):513-522.
25. Amin MB, Edge S, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017.
26. Chang MC, Chen JH, Liang JA, et al. Accuracy of whole-body FDG-PET and FDG-PET/CT in M staging of nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2013;82(2):366-373.
27. Lin J, Xie G, Liao G, et al. Prognostic value of 18F-FDG-PET/CT in patients with nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(20):33884-33896.
28. Fang FM, Tsai WL, Chien CY, et al. Pretreatment quality of life as a predictor of distant metastasis and survival for patients with nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2010;28(28):4384-4389.
29. Le QT, Zhang Q, Cao H, et al. An international collaboration to harmonize the quantitative plasma Epstein-Barr virus DNA assay for future biomarker-guided trials in nasopharyngeal carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2013;19(8):2208-2215.
30. Chan ATC, Lo YMD, Zee B, et al. Plasma Epstein-Barr Virus DNA and residual disease after radiotherapy for undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(21):1614-1619.
31. Lin JC, Wang WY, Chen KY, et al. Quantification of plasma Epstein-Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med.* 2004;350:2461-2470.
32. Alfieri S, Iacovelli NA, Marceglia S, et al. Circulating pre-treatment Epstein-Barr virus DNA as prognostic factor in locally-advanced nasopharyngeal cancer in a non-endemic area. *Oncotarget.* 2017;8(29):47780-47789.
33. Guo R, Tang LL, Mao YP, et al. Proposed modifications and incorporation of plasma Epstein-Barr virus DNA improve the TNM staging system for Epstein-Barr virus-related nasopharyngeal carcinoma. *Cancer.* 2019;125(1):79-89.
34. Hui EP, Li WF, Ma BB, et al. Integrating postradiotherapy plasma Epstein-Barr virus DNA and TNM stage for risk stratification of nasopharyngeal carcinoma to adjuvant therapy. *Ann Oncol.* 2020;31(6):769-779.
35. Wang HY, Sun BY, Zhu ZH, et al. Eight-signature classifier for prediction of nasopharyngeal [corrected] carcinoma survival. *J Clin Oncol.* 2011;29(34):4516-4525.
36. Liu N, Chen NY, Cui RX, et al. Prognostic value of a microRNA signature in nasopharyngeal carcinoma: a microRNA expression analysis. *Lancet Oncol.* 2012;13(6):633-641.
37. Yoshida EJ, Luu M, David JM, et al. Facility volume and survival in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;100(2):408-417.
38. Zhang B, Mo Z, Du W, et al. Intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT or 3D-CRT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2015;51(11):1041-1046.
39. Au KH, Ngan RKC, Ng AWY, et al. Treatment outcomes of nasopharyngeal carcinoma in modern era after intensity modulated radiotherapy (IMRT) in Hong Kong: a report of 3328 patients (HKNPCSG 1301 study). *Oral Oncol.* 2018;77:16-21.
40. Huang TL, Chien CY, Tsai WL, et al. Long-term late toxicities and quality of life for survivors of nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy versus non-intensity-modulated radiotherapy. *Head Neck.* 2016;38(suppl 1):E1026-E1032.
41. McDowell LJ, Rock K, Xu W, et al. Long-term late toxicity, quality of life, and emotional distress in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;102(2):340-352.
42. Alterio D, D'Ippolito E, Vischioni B, et al. Mixed-beam approach in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: IMRT followed by proton therapy boost versus IMRT-only. Evaluation of toxicity and efficacy. *Acta Oncol.* 2020;59(5):541-548.
43. Lewis GD, Holliday EB, Kocak-Uzel E, et al. Intensity-modulated proton therapy for nasopharyngeal carcinoma: decreased radiation dose to normal structures and encouraging clinical outcomes. *Head Neck.* 2016;38(suppl 1):E1886-E1895.
44. Beddok A, Feuvret L, Noël G, et al. Boost in proton for locally advanced nasopharyngeal carcinoma: A Curie Institute experience. *Cancer Radiother.* 2019;23(4):304-311.
45. Lee AW, Ng WT, Pan JJ, et al. International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol.* 2018;126(1):25-36.
46. Ng WT, Lee MC, Hung WM, et al. Clinical outcomes and patterns of failure after intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(2):420-428.
47. Lertbutsayanukul C, Prayongrat A, Kannarunimit D, et al. A randomized phase III study between sequential versus simultaneous integrated boost intensity-modulated radiation therapy in nasopharyngeal carcinoma. *Strahlenther Onkol.* 2018;194(5):375-385.
48. Li JG, Yuan X, Zhang LL, et al. A randomized clinical trial comparing prophylactic upper versus whole-neck irradiation in the treatment of patients with node-negative nasopharyngeal carcinoma. *Cancer.* 2013;119(17):3170-3176.
49. Zhao C, Miao JJ, Hua YJ, et al. Locoregional control and mild late toxicity after reducing target volumes and radiation doses in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with induction chemotherapy (IC) followed by concurrent chemoradiotherapy: 10-year results of a phase 2 Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;104(4):836-844.
50. Yang H, Chen X, Lin S, et al. Treatment outcomes after reduction of the target volume of intensity-modulated radiotherapy following induction chemotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a prospective, multi-center, randomized clinical trial. *Radiother Oncol.* 2018;126(1):37-42.
51. Lee AW, Ng WT, Pan JJ, et al. International guideline on dose prioritization and acceptance criteria in radiation therapy planning for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;105(3):567-580.
52. Kwong DL, Sham JS, Leung LH, et al. Preliminary results of radiation dose escalation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(2):374-381.
53. Chen QY, Wen YF, Guo L, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma: phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(23):1761-1770.
54. Xu C, Zhang LH, Chen YP, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma: a systemic review and meta-analysis of 2138 patients. *J Cancer.* 2017;8(2):287-297.
55. Blanchard P, Lee A, Marguet S, et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):645-655.
56. Lee AWM, Tung SY, Ng WT, et al. A multicenter, phase 3, randomized trial of concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus radiotherapy alone in patients with regionally advanced nasopharyngeal carcinoma: 10-year outcomes for efficacy and toxicity. *Cancer.* 2017;123(21):4147-4157.
57. Chan AT, Leung SF, Ngan RK, et al. Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(7):536-539.
58. Loong HH, Ma BB, Leung SF, et al. Prognostic significance of the total dose of cisplatin administered during concurrent chemoradiotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol.* 2012;104(3):300-304.
59. Tang LQ, Chen DP, Guo L, et al. Concurrent chemoradiotherapy with nedaplatin versus cisplatin in stage II-IVB nasopharyngeal carcinoma: an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(4):461-473.
60. Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P, et al. Chemoradiation comparing cisplatin versus carboplatin in locally advanced

- nasopharyngeal cancer: randomised, non-inferiority, open trial. *Eur J Cancer*. 2007;43(9):1399-1406.
61. Huang PY, Cao KJ, Guo X, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus induction chemotherapy plus radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol*. 2012;48(10):1038-1044.
 62. Lee NY, Zhang Q, Pfister DG, et al. Addition of bevacizumab to standard chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (RTOG 0615): a phase 2 multi-institutional trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(2):172-180.
 63. Lai SZ, Li WF, Chen L, et al. How does intensity-modulated radiotherapy versus conventional two-dimensional radiotherapy influence the treatment results in nasopharyngeal carcinoma patients? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(3):661-668.
 64. Chen L, Hu CS, Chen XZ, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(2):163-171.
 65. Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al. Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;381(12):1124-1135.
 66. Yang Q, Cao SM, Guo L, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: long-term results of a phase III multicentre randomised controlled trial. *Eur J Cancer*. 2019;119:87-96.
 67. Petit C, Lee AWM, Carmel A, et al. Network-meta-analysis of chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma (MAC-NPC): an update on 8,221 patients. *J Clin Oncol*. 2020;38(suppl 15):6523.
 68. Lee AWM, Ngan RKC, Ng WT, et al. NPC-0501 trial on the value of changing chemoradiotherapy sequence, replacing 5-fluorouracil with capecitabine, and altering fractionation for patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. 2020;126(16):3674-3688.
 69. Ribassin-Majed L, Marguet S, Lee AWM, et al. What is the best treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma? An individual patient data network meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35(5):498-505.
 70. You R, Cao YS, Huang PY, et al. The changing therapeutic role of chemo-radiotherapy for loco-regionally advanced nasopharyngeal carcinoma from two/three-dimensional radiotherapy to intensity-modulated radiotherapy: a network meta-analysis. *Theranostics*. 2017;7(19):4825-4835.
 71. Xu C, Zhang S, Li WF, et al. Selection and validation of induction chemotherapy beneficiaries among patients with T3N0, T3N1, T4N0 nasopharyngeal carcinoma using Epstein-Barr virus DNA: a joint analysis of real-world and clinical trial data. *Front Oncol*. 2019;9:1343.
 72. Chan ATC, Hui EP, Ngan RKC, et al. Analysis of plasma Epstein-Barr virus DNA in nasopharyngeal cancer after chemoradiation to identify high-risk patients for adjuvant chemotherapy: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(31):3091-3100.
 73. Lee AWM, Ng WT, Chan JYW, et al. Management of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2019;79:101890.
 74. Na'ara S, Amit M, Billan S, et al. Outcome of patients undergoing salvage surgery for recurrent nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(9):3056-3062.
 75. You R, Zou X, Hua YJ, et al. Salvage endoscopic nasopharyngectomy is superior to intensity-modulated radiation therapy for local recurrence of selected T1-T3 nasopharyngeal carcinoma — a case-matched comparison. *Radiother Oncol*. 2015;115(3):399-406.
 76. Chan JY, Wong ST. The role of plasma Epstein-Barr virus DNA in the management of recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope*. 2014;124(1):126-130.
 77. Tian YM, Tian YH, Zeng L, et al. Prognostic model for survival of local recurrent nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy. *Br J Cancer*. 2014;110(2):297-303.
 78. Hua YJ, Han F, Lu LX, et al. Long-term treatment outcome of recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with salvage intensity modulated radiotherapy. *Eur J Cancer*. 2012;48(18):3422-3428.
 79. Li YQ, Tian YM, Tan SH, et al. Prognostic model for stratification of radioresistant nasopharynx carcinoma to curative salvage radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2018;36(9):891-899.
 80. Leeman JE, Romesser PB, Zhou Y, et al. Proton therapy for head and neck cancer: expanding the therapeutic window. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):e254-e265.
 81. Hu J, Bao C, Gao J, et al. Salvage treatment using carbon ion radiation in patients with locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma: initial results. *Cancer*. 2018;124(11):2427-2437.
 82. Zhang L, Huang Y, Hong S, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10054):1883-1892.
 83. Chen M, You R, You-Ping L, et al. Chemotherapy plus local-regional radiotherapy versus chemotherapy alone in primary metastatic nasopharyngeal carcinoma: a randomized, open-label, phase 3 trial. *Ann Oncol*. 2019;30(suppl 5):v449-v474.
 84. Prawira A, Oosting SF, Chen TW, et al. Systemic therapies for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a systematic review. *Br J Cancer*. 2017;117(12):1743-1752.
 85. Ma BBY, Lim WT, Goh BC, et al. Antitumor activity of nivolumab in recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma: an international, multicenter study of the Mayo Clinic Phase 2 Consortium (NCI-9742). *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1412-1418.
 86. Hsu C, Lee SH, Ejadi S, et al. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in patients with programmed death-ligand 1-positive nasopharyngeal carcinoma: results of the KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(36):4050-4056.
 87. Fang W, Yang Y, Ma Y, et al. Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase 1 trials. *Lancet Oncol*. 2018;19(10):1338-1350.
 88. Comoli P, Pedrazzoli P, Maccario R, et al. Cell therapy of stage IV nasopharyngeal carcinoma with autologous Epstein-Barr virus-targeted cytotoxic T lymphocytes. *J Clin Oncol*. 2005;23(35):8942-8949.
 89. Straathof KC, Bollard CM, Papat U, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with Epstein-Barr virus-specific T lymphocytes. *Blood*. 2005;105(5):1898-1904.
 90. Fandi A, Bachouchi M, Azli N, et al. Long-term disease-free survivors in metastatic undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type. *J Clin Oncol*. 2000;18(6):1324-1330.
 91. Tian YH, Zou WH, Xiao WW, et al. Oligometastases in AJCC stage IVc nasopharyngeal carcinoma: a subset with better overall survival. *Head Neck*. 2016;38(8):1152-1157.
 92. Hsu CL, Chang KP, Lin CY, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA concentration and clearance rate as novel prognostic factors for metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck*. 2012;34(8):1064-1070.
 93. Wei J, Pei S, Zhu X. Comparison of 18F-FDG PET/CT, MRI and SPECT in the diagnosis of local residual/recurrent nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *Oral Oncol*. 2016;52:11-17.
 94. Li WF, Zhang Y, Liu X, et al. Delayed clinical complete response to intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol*. 2017;75:120-126.
 95. Xu T, Zhou X, Shen C, et al. Suggestions for surveillance and radiation strategy in nasopharyngeal carcinoma treated with IMRT: based on hazard-rate and patterns of recurrence. *Oral Oncol*. 2018;76:61-67.
 96. Peng H, Li Z, Long Y, et al. Clinical value of a plasma Epstein-Barr virus DNA assay in the diagnosis of recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2019;39(9):BSR20190691.
 97. Zeng L, Tian YM, Sun XM, et al. Late toxicities after intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: patient and treatment-related risk factors. *Br J Cancer*. 2014;110(1):49-54.

98. Kiang A, Weinberg VK, Cheung KH, et al. Long-term disease-specific and cognitive quality of life after intensity-modulated radiation therapy: a cross-sectional survey of nasopharyngeal carcinoma survivors. *Radiat Oncol*. 2016;11(1):127.
99. Nekhlyudov L, Lacchetti C, Davis NB, et al. Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the American Cancer Society Guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(14):1606-1621.
100. Zhou GQ, Wu CF, Deng B, et al. An optimal posttreatment surveillance strategy for cancer survivors based on an individualized risk-based approach. *Nat Commun*. 2020;11(1):3872.
101. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2001;33(2):139-144 (adapted from: Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 1994;18:421).
102. Grégoire V, Ang K, Budach W, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol*. 2014;110(1):172-181.
103. Grégoire V, Levendag P, Ang KK, et al. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol*. 2003;69(3):227-236.
104. DAHANCA. Radiotherapy guidelines 2020. Danish head and neck cancer group. Available at: https://www.dahanca.dk/CA_Adm_Web_Page?WebPageMenu=1&CA_Web_TabNummer=0; 2020. Accessed December 7, 2020.
105. Iacovelli NA, Cicchetti A, Cavallo A, et al. Role of IMRT/VMAT-based dose and volume parameters in predicting 5-year local control and survival in nasopharyngeal cancer patients. *Front Oncol*. 2020;10(1832):518110.



OPEN

Second primary malignancies in colorectal cancer patients

Jana Halamkova^{1,2,3}, Tomas Kazda^{4,5}✉, Lucie Pehalova^{6,7}, Roman Gonec^{8,9}, Sarka Kozakova⁸, Lucia Bohovicova¹, Dagmar Adamkova Krakorova¹, Ondrej Slaby^{1,2,10}, Regina Demlova^{11,12}, Marek Svoboda^{1,2} & Igor Kiss^{1,2}

The prevalence of second primary malignancies (SPMs) in the western world is continually increasing with the risk of a new primary cancer in patients with previously diagnosed carcinoma at about 20%. The aim of this retrospective analysis is to identify SPMs in colorectal cancer patients in a single-institution cohort, describe the most frequent SPMs in colorectal cancer patients, and discover the time period to occurrence of second primary tumors. We identified 1174 patients diagnosed with colorectal cancer in the period 2003–2013, with follow-up till 31.12.2018, and median follow-up of 10.1 years, (median age 63 years, 724 men). A second primary neoplasm was diagnosed in 234 patients (19.9%). Older age patients, those with early-stage disease and those with no relapse have a higher risk of secondary cancer development. The median time from cancer diagnosis to development of CRC was 8.9 years for breast cancer and 3.4 years for prostate cancer. For the most common cancer diagnosis after primary CRC, the median time to development was 0–5.2 years, depending on the type of malignancy. Patients with a diagnosis of breast, prostate, or kidney cancer, or melanoma should be regularly screened for CRC. CRC patients should also be screened for additional CRC as well as cancers of the breast, prostate, kidney, and bladder. The screening of cancer patients for the most frequent malignancies along with systematic patient education in this field should be the standard of surveillance for colorectal cancer patients.

Colorectal cancer (CRC) is the second most common cause of cancer death in the United States. It is estimated that in 2020 there will be 147,950 patients diagnosed and 53,200 will die from the disease¹. The prevalence of second primary malignancies in the western world is continually increasing². Due to screening programs and the success of personalized therapy, the mortality rate from this disease has decreased. In 2015, CRC prevalence in the Czech Republic (population 10.5 mil in 2015) reached 64,126 patients (6107/mil inhabitants). This is in comparison with 2005 (population 10.2 mil in 2005), there were 46,053 patients (4515/mil inhabitants) which was an increase of almost 40%³.

As the survival rates of cancer patients improves, those patients are more likely to develop SPMs. The type of SPMs and the frequency of occurrence is important in the field of cancer surveillance. The risk of a new primary cancer in patients with previously diagnosed carcinoma is about 20%, and more than one other cancer is diagnosed in approximately 30% of cancer survivors aged > 60 years^{4,5}. As the number of cancer survivors increases, the occurrence of multiple primary cancers is also likely to rise. The most common subsequent cancers in the western world are nonmelanoma skin cancer, colorectal cancer, and breast cancer². Primary and secondary malignancies are associated with lifestyle, environmental risk factors, host factors and hereditary susceptibility⁶. In secondary tumors, the late toxicity from previous anticancer therapy is also significant. Patients with SPMs after primary CRC have a worse prognosis than those with only a CRC diagnosis⁷.

¹Department of Comprehensive Cancer Care, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic. ²Department of Comprehensive Cancer Care, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic. ³Department of Medical Ethics, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic. ⁴Department of Radiation Oncology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Zlutý kopec 7, Brno 625 00, Czech Republic. ⁵Department of Radiation Oncology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic. ⁶Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic, Prague, Czech Republic. ⁷Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic. ⁸Department of Pharmacy, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic. ⁹Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Masaryk University, Brno, Czech Republic. ¹⁰Central European Institute of Technology, Brno, Czech Republic. ¹¹Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic. ¹²Clinical Trial Unit, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic. ✉email: tomas.kazda@mou.cz

Follow-up of CRC survivors was developed on the basis of limited resources, irrespective of the higher incidence of secondary malignancies. High-quality surveillance with the determination of duration, frequency, and method for the screening of SPMs is still missing.

The aim of this retrospective analysis is to identify SPMs in colorectal cancer patients in a single-institution cohort, describe the most frequent SPMs in colorectal cancer patients, and discover the time period to occurrence of second primary tumors.

Material and methods

Patient selection. After approval by the ethics committee (number 2019/1827/MOU), patients with CRC diagnosed in the period 2003–2013 and followed-up by the end of 2018 at the Masaryk Memorial Cancer Institute (MMCI) in Brno, Czech Republic, were screened for eligibility after gaining their written informed consent for dealing with personal data in regard to the research. Data of those meeting the following criteria were retrieved from electronic medical records: adult patients aged ≥ 18 years with a CRC diagnosis confirmed by positive histology. Exclusion criteria were: (1) CRC diagnosed at autopsy, (2) patients lost to follow-up, (3) patients with a high risk of development SPMs due to hereditary cancer syndrome (e.g. BRCA 1, 2, Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis (FAP)). We included cases of carcinoma in situ and clinically localized, regionally advanced, and metastatic disease.

Second primary malignancies. Multiple primaries are defined as more than one synchronous or metachronous cancer in the same individual. For epidemiological studies, tumors are considered multiple primary malignancies if they arise in different sites and/or are of a different histology or morphological group⁸. For the definition of site of the tumor in our study, criteria according to the SEER definition of multiple primary tumors was used, i.e. multiple primaries are: (1) tumors with ICD-O-3 histology codes that are different to the first, second or third number; (2) tumors with ICD-O-3 topography codes that are different at the second and/or third characters⁹.

Synchronicity was qualified according to the rules of the International Agency for Research on Cancer (IARC) which suggest the registration of synchronous tumours diagnosed in an interval of fewer than 6 months (or metachronous if more than 6 months) if arising in different sites¹⁰.

Statistical analysis. Comparisons of basic characteristics between the patients with SPM and the patients without SPM were summarized with counts and frequencies and tested with the Fisher exact test and Mann–Whitney test in case of categorical characteristics and continuous characteristics, respectively. Considering the sidedness of CRC, the International Classification of Diseases for Oncology coding scheme was used to categorize by the primary site as either: right colon (cecum, ascending colon, hepatic flexure), left colon (splenic flexure, descending colon, sigmoid colon), or rectum (rectosigmoid, rectum). The transverse colon (C18.4) was excluded from the laterality assessment (45 patients), as it was only possible by ICD-O-3 topography codes to define assignment to the right or left colon.

Logistic regression models were used to determine predictors of occurrence of SPM in patients with CRC. The following covariates were examined: gender, age at CRC diagnosis, clinical stage, status of relapse and sidedness of CRC. Grade and KRAS status were not examined due to the large number of missing records. Patients with an unknown clinical stage and a diagnosis of transverse colon (C18.4) were removed from the analysis (91 patients). Each covariate was fit univariately in separate logistic regression models. One overall multivariate logistic model including all covariates was used to assess independent effects.

Occurrences of SPMs by the site of diagnosis were described by counts and frequencies. SPMs with an unknown date of diagnosis were not included in this analysis (7 SPMs). The national cancer registry of the Czech Republic (NOR)¹¹ was used to compare the frequencies of sites of diagnosis in our study with the frequencies in the entire Czech population.

The time from the diagnosis of previous neoplasm to the diagnosis of the first colorectal cancer and the time from the diagnosis of the first colorectal cancer to the diagnosis of subsequent neoplasm were described by mean and median. SPMs with an unknown date of diagnosis were not included in this analysis (7 SPMs).

Kaplan–Meier curves were utilized to display the survival of the patients with colorectal cancer stratified by the occurrence of an SPM. The primary endpoint used was 15-year survival. Observations with 15 or more years of follow-up were censored at 15 years. The Breslow test was used to compare the differences in survival between defined groups of patients with respect to the occurrence of a SPM. The hazard ratio (HR) with corresponding 95% confidence interval was determined based on the Cox proportional hazards model, adjusted to gender, age at diagnosis, clinical stage, status of relapse and sidedness of CRC. The relationship between the occurrence of SPMs and presence of radiotherapy/chemotherapy was tested by the Fisher exact test.

Ethics approval. We confirm that this manuscript has not been published elsewhere and is not under consideration by another journal. All authors have contributed significantly and are in agreement with the content of the manuscript. This retrospective chart review study involving human participants was in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The Institutional review Board of Masaryk Memorial Cancer Institute approved this study (number 2019/1827/MOU).

	No SPM (N=940) Count (%)	With SPM (N= 234) Count (%)	<i>p</i> value
Gender			
Men	590 (62.8)	134 (57.3)	0.133 ¹
Women	350 (37.2)	100 (42.7)	
Age at CRC diagnosis			
0–44	79 (8.4)	14 (6.0)	0.001 ¹
45–54	153 (16.3)	21 (9.0)	
55–64	296 (31.5)	58 (24.8)	
65–74	278 (29.6)	93 (39.7)	
75+	134 (14.3)	48 (20.5)	
Median (5%–95% percentile)	63 (55–70)	67 (60–73)	<0.001 ²
Clinical stage			
Complete records	906 (96.4)	221 (94.4)	0.012 ¹
Stage I + in situ	249 (27.5)	68 (30.8)	
Stage II	218 (24.1)	67 (30.3)	
Stage III	260 (28.7)	61 (27.6)	
Stage IV	179 (19.8)	25 (11.3)	
Not available	34 (3.6)	13 (5.6)	
Grade			
Complete records	616 (65.5)	180 (76.9)	0.464 ¹
1	162 (26.3)	45 (25.0)	
2	344 (55.8)	109 (60.6)	
3	110 (17.9)	26 (14.4)	
Not available	324 (34.5)	54 (23.1)	
Relapse			
Yes	314 (33.4)	44 (18.8)	<0.001 ¹
No	626 (66.6)	190 (81.2)	
KRAS			
Complete records	222 (23.6)	28 (12.0)	0.418 ¹
Positive	91 (41.0)	9 (32.1)	
Negative	131 (59.0)	19 (67.9)	
Not available	717 (76.3)	176 (75.2)	

Table 1. Characteristics of colorectal cancer patients (C18–C20) stratified by occurrence of second primary malignancies. ¹Fischer exact test. ²Mann–Whitney test. SPM, second primary malignancy; CRC, colorectal cancer. ³K ras status was performed in the surgical specimen in non-metastatic patients or in the case of surgical treatment and biopsy specimen in metastatic patients without any surgery. ⁴The transverse colon (C18.4) was excluded from the laterality assessment, as it was only possible by ICD-O-3 topography codes to define assignment to the right or left colon (45 patients).

Results

Patients selection. In total, 1174 CRC patients diagnosed in the period from 1.1.2003 till 31.12.2013 were identified and enrolled in this study. Follow-up was continued till 31.12.2018, with median follow-up of 10.1 years, (median age 63 years, 724 men). The baseline patient characteristics are summarized in Table 1.

Second primary malignancies. We did not find any statistically significant difference between patients with and without an SPM with respect to gender, the grade of the tumor, or KRAS status. However, for age at diagnosis, clinical stage, and status of relapse significant differences were revealed (Table 1). Considering sidedness of CRC, it was evident that patients with rectal cancer are less likely to have SPMs than patients with colon cancer, however, the *p* value for sidedness did not reach statistical significance. NRAS as well as BRAF status was not assessed as this information was missed in the majority of patients due to the evaluated time period.

Based on univariate logistic models it was shown that patients aged 65 and over are approximately two times more likely to develop SPM than patients under 45 years (Table 2). Similarly, increased odds were detected in patients without relapse. In contrast, a significantly lower chance of SPM was demonstrated for clinical stage IV compared to stage I (OR = 0.49, *p* = 0.006) and localization in rectum compared to right colon (OR = 0.66, *p* = 0.039). In the multivariate model, after considering the effect of all variables analyzed, a statistically increased chance of SPM was reported only for patients without relapse (OR = 1.79; *p* = 0.004). Age at diagnosis over 65 years and clinical stage IV did not reach statistical significance in the multivariate model, however, the detected OR values were still very different from 1.

	Univariate		Multivariate	
	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Gender				
Men	1.00		1.00	
Women	1.30 (0.96–1.76)	0.097	1.21 (0.88–1.65)	0.243
Age at CRC diagnosis				
0–44	1.00		1.00	
45–54	0.86 (0.40–1.85)	0.695	0.89 (0.41–1.94)	0.768
55–64	1.14 (0.58–2.25)	0.708	1.13 (0.57–2.25)	0.720
65–74	1.89 (0.98–3.66)	0.058	1.80 (0.92–3.50)	0.086
75+	2.14 (1.07–4.31)	0.033	1.80 (0.88–3.66)	0.106
Clinical stage				
Stage I + in situ	1.00		1.00	
Stage II	1.07 (0.72–1.58)	0.749	0.99 (0.66–1.49)	0.968
Stage III	0.81 (0.55–1.20)	0.298	0.86 (0.57–1.31)	0.488
Stage IV	0.49 (0.30–0.82)	0.006	0.63 (0.36–1.09)	0.096
Relapse				
Yes	1.00		1.00	
No	2.20 (1.52–3.18)	<0.001	1.79 (1.20–2.67)	0.004
Laterality				
Right colon (C18.0–C18.3)	1.00		1.00	
Left colon (C18.5–C19)	0.81 (0.53–1.24)	0.328	0.98 (0.63–1.51)	0.921
Rectum (C20)	0.66 (0.45–0.98)	0.039	0.77 (0.51–1.17)	0.219

Table 2. Odds ratios for occurrence of second primary malignancies derived from the logistic regression models (N = 1083). CRC, colorectal cancer; OR, odds ratio; CI, confidence interval. Patients with an unknown clinical stage and a diagnosis of transverse colon (C18.4) were removed from the analysis (91 patients).

	Men		Women		Total	
	Number of patients (%) (N = 724)	Number of SPM (N = 160)	Number of patients (%) (N = 450)	Number of SPM (N = 126)	Number of patients (%) (N = 1174)	Number of SPM (N = 286)
No SPM	590 (81.5)	–	350 (77.8)	–	940 (80.1)	–
With SPM	134 (18.5)	160	100 (22.2)	126	234 (19.9)	286
Before ¹ the first CRC	40 (5.5)	44	54 (12.0)	60	94 (8.0)	104
Synchronously ² with the first CRC	52 (7.2)	58	27 (6.0)	28	79 (6.7)	86
After ³ the first CRC	48 (6.6)	51	35 (7.8)	38	83 (7.1)	89
Date of SPM diagnosis NA	6 (0.8)	7	0 (0.0)	0	6 (0.5)	7
With SPM	134 (18.5)		100 (22.2)		234 (19.9)	
One secondary neoplasm	112 (15.5)		78 (17.3)		190 (16.2)	
Two secondary neoplasms	18 (2.5)		18 (4.0)		36 (3.1)	
Three secondary neoplasms	4 (0.6)		4 (0.9)		8 (0.7)	

Table 3. Occurrence of second primary malignancy with respect to the first colorectal cancer (C18–C20) in the patient. Number of secondary neoplasm is presented as well. ¹Diagnosed 6 or more months before the first CRC in the patient. ²Diagnosed within 6 months before or after the first CRC in the patient. ³Diagnosed 6 or more months after the first CRC in the patient. SPM, second primary malignancy; CRC, colorectal cancer; NA, not available.

A second primary neoplasm was diagnosed in 234 patients (Table 3), one secondary neoplasm was found overall in 190 (16.2%), 36 (3.1%) patients suffered from two SPMs, and 8 (0.7%) were treated with three SPMs. Among SPMs, colorectal cancer (21.1%), breast cancer (17.6%) and prostate cancer (10.0%) were the most represented diagnoses (Table 4). Considering the relatively high proportion of men (62%) in our study, the incidence of prostate cancer is only slightly increased compared to general population, while the incidence of breast cancer is even more pronounced and indicates a significant risk of CRC occurrence. The description of the occurrence of multiple primary neoplasms diagnosed before, synchronously, or after diagnosis of CRC is listed in Table 3. The majority of breast cancer and almost half of melanoma cases preceded the CRC diagnosis as well as a diagnosis of prostate cancer, where the distribution of patients over time is more homogenous. Renal cancer was diagnosed

	SPM before ¹ the first CRC (%) (N=104)	SPM synchronously ² with the first CRC (%) (N=86)	SPM after ³ the first CRC (%) (N=89)	Total SPM (%) (N=279)	All malignant neoplasms according to NOR (%) (N=2 367 973)
Oral cavity and pharynx (C00–C14)	3 (2.9)	1 (1.2)	3 (3.4)	7 (2.5)	47 097 (2.0)
Esophagus (C15)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.4)	16 943 (0.7)
Stomach (C16)	1 (1.0)	2 (2.3)	3 (3.4)	6 (2.2)	84 738 (3.6)
Colon and rectum (C18–C20)	0 (0.0)	41 (47.7)	18 (20.2)	59 (21.1)	268 753 (11.3)
Liver and intrahepatic bile ducts (C22)	0 (0.0)	2 (2.3)	2 (2.2)	4 (1.4)	30 775 (1.3)
Gallbladder and biliary tract (C23, C24)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	39 697 (1.7)
Pancreas (C25)	1 (1.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.7)	65 789 (2.8)
Larynx (C32)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	21 055 (0.9)
Lung, bronchus and trachea (C33, C34)	2 (1.9)	2 (2.3)	5 (5.6)	9 (3.2)	249 926 (10.6)
Malignant melanoma of skin (C43)	6 (5.8)	3 (3.5)	4 (4.5)	13 (4.7)	56 372 (2.4)
Other malignant neoplasms of skin (C44)	2 (1.9)	3 (3.5)	2 (2.2)	7 (2.5)	532 199 (22.5)
Soft tissues (C47, C49)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	10 358 (0.4)
Breast (C50)	34 (32.7)	6 (7.0)	9 (10.1)	49 (17.6)	199 562 (8.4)
Cervix uteri (C53)	6 (5.8)	1 (1.2)	0 (0.0)	7 (2.5)	43 373 (1.8)
Uterus (C54, C55)	5 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.1)	6 (2.2)	66 192 (2.8)
Ovary (C56)	1 (1.0)	0 (0.0)	4 (4.5)	5 (1.8)	42 593 (1.8)
Prostate (C61)	13 (12.5)	7 (8.1)	8 (9.0)	28 (10.0)	142 994 (6.0)
Testis (C62)	4 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.4)	14 440 (0.6)
Kidney (C64)	2 (1.9)	11 (12.8)	12 (13.5)	25 (9.0)	85 270 (3.6)
Bladder (C67)	3 (2.9)	3 (3.5)	8 (9.0)	14 (5.0)	69 826 (2.9)
Central nervous system (C70–C72)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 516 (1.2)
Thyroid gland (C73)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	4 (1.4)	23 545 (1.0)
Hodgkin's disease (C81)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	12 082 (0.5)
Non-Hodgkin's lymphoma (C82–C86)	5 (4.8)	1 (1.2)	0 (0.0)	6 (2.2)	41 122 (1.7)
Multiple myeloma (C90)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	17 252 (0.7)
Leukemia (C91–C95)	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (3.4)	6 (2.2)	46 717 (2.0)
Other malignant neoplasms	7 (6.7)	2 (2.3)	3 (3.4)	12 (4.3)	111 787 (4.7)

Table 4. Second primary malignancies by the site of diagnosis. Only SPMs with known date of diagnosis were considered (date of diagnosis was not available for 7 SPMs). ¹Diagnosed 6 or more months before the first CRC in the patient. ²Diagnosed within 6 months before or after the first CRC in the patient. ³ diagnosed 6 or more months after the first CRC in the patient. SPM, second primary malignancy; CRC, colorectal cancer, NOR, national cancer registry (1977–2017).

predominantly synchronously and after CRC diagnosis, as well as bladder cancer, where two-thirds of cases were diagnosed after CRC (Table 4; Fig. 1). The total number of secondary tumors was homogeneously stratified over time, approximately one third of the secondary tumors were diagnosed before, 1/3 synchronously, and 1/3 after the diagnosis of CRC. Table 5 summarizes the time from the previous neoplasm to the diagnosis of the SPMs. The median time from diagnosis to the development of CRC is 8.9 years for breast cancer and 3.4 years for prostate cancer. The time to second colorectal cancer is shown only for the site of diagnosis with the number of previous primary neoplasms greater than 10.

As indicated in Table 5, the most common cancer diagnosis was found to be a median of 0–5.2 years after primary CRC. As well as the previous, the time to subsequent colorectal cancer is shown only for the site of diagnosis with the number of subsequent primary neoplasms greater than 10, for the reason of possible bias using small numbers of patients in a particular diagnosis.

The Kaplan–Meier curves of 15-year survival among colorectal cancer patients stratified by the occurrence of multiple primary neoplasms show better OS for patients with SPMs in the first 6 years and therefore OS was lower (Fig. 2), but this difference is not statistically significant. The differences in the clinical stages are shown in Fig. 3. Patients with SPM showed significantly worse survival in earlier clinical stages (stages I and II) compared with patients without SPM. In contrast, in advanced metastatic disease (grade IV), patients with SPM showed better survival than patients without SPM. In stage III, survival was comparable between the two groups of patients. Patients with early stages of CRC stay alive longer and have a greater chance of developing SPM, their prognosis is limited by SPM, not by the diagnosis of CRC, in contrast to stage IV, where is limiting CRC, not

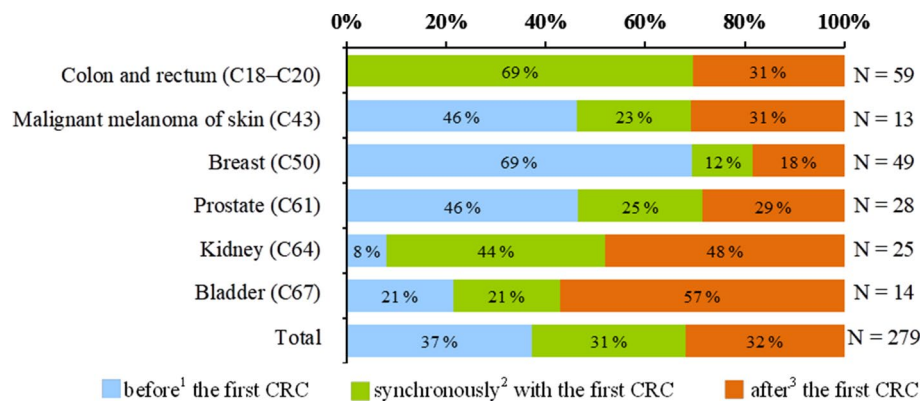


Figure 1. Occurrence of second primary malignancies by the time of diagnosis. Only SPMs with known date of diagnosis were considered (date of diagnosis was not available for 7 SPMs). Only sites of diagnosis with total SPMs greater than 10 are shown. ¹Diagnosed 6 or more months before the first CRC in the patient. ²Diagnosed within 6 months before or after the first CRC in the patient. ³Diagnosed 6 or more months after the first CRC in the patient. SPM, multiple primary neoplasm; CRC, colorectal cancer.

SPM. According to the Cox proportional hazards model adjusted to gender, age at diagnosis, clinical stage, status of relapse and sidedness, the risk of death from CRC with SPM was significantly higher than that from CRC without SPM (HR: 1.24, 95% CI: 1.02–1.51, $p = 0.029$).

We did not find prone to develop secondary malignancies in rectosigmoid and rectal cancer patients treated by radiotherapy (Table 6), neither chemotherapy administration in our cohort of patients (Table 6) (patients diagnosed before and synchronously with the first CRC were not included).

Discussion

The screening and personalized therapy of CRC leads to prolonged survival of these patients; however, it carries a higher chance for the development of SPMs. In this analysis, we have presented a large cohort of CRC patients treated in a single institution, with extended follow-up.

Different types of second primary malignancies in a particular type of tumor have been described¹². Cancer of the lung, head and neck, and the genitourinary tract is associated with NSCLC¹³. Anal cancer has been increasingly associated with tumors of the oral cavity and pharynx, rectum and anal canal, larynx, lung and bronchus, ovary, vagina, and vulva, Kaposi's sarcoma and hematological malignancies¹⁴. Gastric cancer patients suffer more malignant tumors of the head and neck, esophagus, colon and rectum, bones and soft tissues, ovaries, bladder, or kidneys, as well as non-Hodgkin's lymphoma¹⁵. Patients with bladder carcinoma are the most frequently diagnosed with SPMs and the most described second malignancy is lung cancer¹⁶. Compared to the general population, patients with CRC have a higher incidence of a second CRC¹⁷, as described in this study. Breast cancer is among the most common type of second primary malignancy in our cohort of CRC patients. As previously described, patients with breast cancer are at higher risk of developing colorectal cancer^{18,19}, and they should be frequently screened for CRC, as well as patients with prostate cancer^{20,21} and malignant melanoma, where the high incidence of CRC after malignant melanoma was described by Caini et al.²². The incidence of gynecological cancer was similar in our patient cohort compared to the general Czech population, contrary to a Korean study²³, but the total numbers are small overall.

For most cancers, the main risk period for the development of secondary malignancies is during the 3 years after initial diagnosis of the first tumor²⁴. The highest risk of SPMs after Hodgkin's lymphoma treatment is at 5–10 years²⁵, but in solid tumors this period has not been well described. In a large Swiss study, 40% of patients developed SPMs between 1 and 5 years after the first cancer, and approximately one-third of them were diagnosed 5–10 years later¹². In our analysis, the median time period to develop CRC after breast cancer diagnosis was 8.9 years and 3.4 years after prostate cancer diagnosis. In our data set, the median time to development of subsequent tumors was 1.7–5.2 years for the most frequent malignancies, depending on the specific diagnosis. It seems that after the first cancer diagnosis, patients should be screened for at least 5–10 years for SPMs, but this period remains unclear.

The influence of sidedness of CRC on SPMs was described in Jia et al. and Liu et al.^{17,26}. The difference in the incidence of SPMs between the right and left colon was supported by Broman et al.²⁷. The prognosis is better for left-sided than right-sided colon cancer²⁸, and if patients survive longer, the probability of SPMs is higher for the left-side of the colon. Even so, we did not find any difference between right and left colon cancer. The high incidence of SPMs in colon cancer is in contrast with rectal cancer. According to our results, patients with rectal cancer are less likely to develop SPM than patients with right colon. This is probably not related to survival, although the prognosis of colon cancer patients is better at the early stage, but survival at advanced stages of rectal cancer is longer than colon cancer²⁹.

Rectal and rectosigmoid cancer patients are often treated by radiotherapy, which has been described as a risk factor for SPMs, particularly in the pelvis, but it was not a cause of a higher incidence of SPMs in our cohort of patients^{30,31}. We have not found any relationship in the occurrence of SPMs and adjuvant or neoadjuvant

	Number of previous ¹ primary neoplasms (%)	Time from the previous ¹ neoplasm to the diagnosis of the first CRC		Number of second ² primary malignancy (%)	Time from the first CRC diagnosis to second ² SPM	
		Mean (years)	Median (years)		Mean (years)	Median (years)
Oral cavity and pharynx (C00–C14)	4 (3.0)	–	–	3 (2.1)	–	–
Stomach (C16)	3 (2.2)	–	–	3 (2.1)	–	–
Esophagus (C15)	–	–	–	1 (0.7)	–	–
Colon and rectum (C18–C20)	–	–	–	59 (41.0)	1.7	0.0
Liver and intrahepatic bile ducts (C22)	2 (1.5)	–	–	2 (1.4)	–	–
Pancreas (C25)	2 (1.5)	–	–	–	–	–
Larynx (C32)	2 (1.5)	–	–	–	–	–
Lung, bronchus and trachea (C33, C34)	3 (2.2)	–	–	6 (4.2)	–	–
Malignant melanoma of skin (C43)	9 (6.7)	–	–	4 (2.8)	–	–
Other malignant neoplasms of skin (C44)	5 (3.7)	–	–	2 (1.4)	–	–
Soft tissues (C47, C49)	1 (0.7)	–	–	–	–	–
Breast (C50)	37 (27.4)	8.4	8.9	12 (8.3)	4.7	4.4
Cervix uteri (C53)	7 (5.2)	–	–	–	–	–
Uterus (C54, C55)	5 (3.7)	–	–	1 (0.7)	–	–
Ovary (C56)	1 (0.7)	–	–	4 (2.8)	–	–
Prostate (C61)	16 (11.9)	5.7	3.4	12 (8.3)	3.9	5.2
Testis (C62)	4 (3.0)	–	–	–	–	–
Kidney (C64)	9 (6.7)	–	–	16 (11.1)	3.9	2.0
Bladder (C67)	4 (3.0)	–	–	10 (6.9)	2.8	2.5
Thyroid gland (C73)	1 (0.7)	–	–	3 (2.1)	–	–
Hodgkin's disease (C81)	1 (0.7)	–	–	–	–	–
Non-Hodgkin's lymphoma (C82–C86)	6 (4.4)	–	–	–	–	–
Multiple myeloma (C90)	1 (0.7)	–	–	–	–	–
Leukemia (C91–C95)	3 (2.2)	–	–	3 (2.1)	–	–
Other malignant neoplasms	9 (6.7)	–	–	3 (2.1)	–	–
Total	135 (100.0)	7.3	3.3	144 (100.0)	3.1	1.4

Table 5. Previous neoplasms before second colorectal cancer. Second primary malignancy after colorectal cancer diagnosis. Only neoplasms with known date of diagnosis were considered. Time to second colorectal cancer is shown only for site of diagnosis with number of previous primary neoplasms greater than 10. ¹Diagnosed before the first CRC in the patient (both synchronous (within 6 months before the first CRC) and metachronous (more than 6 months before the first CRC) second neoplasms were considered). CRC, colorectal cancer. ²Diagnosed the same day or after the first CRC (both synchronous (within 6 months after the first CRC) and metachronous (more than 6 months after the first CRC) second neoplasms were considered). SPM, second primary malignancy; CRC, colorectal cancer.

radiotherapy. Chemotherapy is described as a persistent risk factor for carcinogenesis^{32,33}. Nevertheless, in our study, its administration was not associated with the risk of development of a SPM and patients with development of SPMs before chemotherapy/radiotherapy, and synchronously, were excluded.

Our results concord with Jia et al. which demonstrated that CRC patients with SPMs have better overall survival (OS) in the first 10 years and thereafter, have worse survival than patients without SPMs. In our study, OS was better in the first 6 years for CRC patients with SPMs, and thereafter was worse than in CRC patients without SPM. Nevertheless, the relationship between the year from CRC diagnosis and the occurrence of SPM was not statistically significant according to the logistic model ($p = 0.306$). The addition of an adjustment for the year of diagnosis to the Cox regression model also did not show significant changes in the results. An explanation of cross curve in survival analysis can also be found in the prognosis of the underlying CRC disease. Patients with a better prognosis have a higher probability of SPMs than patients with a worse prognosis, but finding the differences in OS of these patients require longer follow-up. Recently, an online competing-risk nomogram was

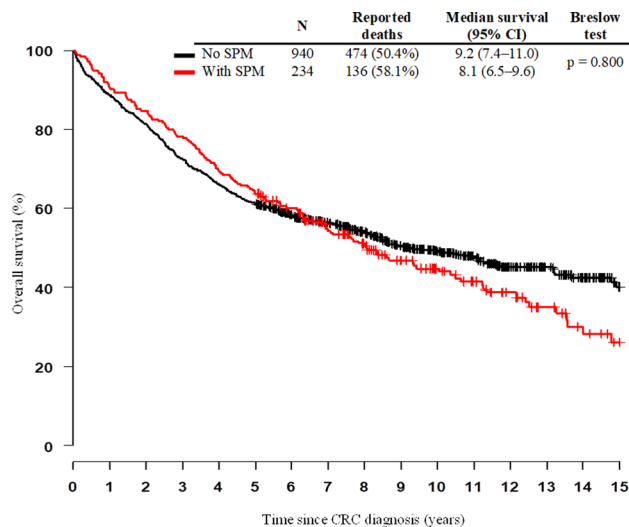


Figure 2. Kaplan–Meier curves of 15-year survival among colorectal cancer patients (C18–C20) stratified by occurrence of second primary malignancy. SPM, second primary malignancy; CRC, colorectal cancer, CI, confidence interval.

released: Predicting Probabilities of Developing a Second Primary Malignancy for Colorectal Cancer Patients (<http://biostat.fudan.edu.cn/crc>)²⁶.

An inherent limitation of this study is related to its retrospective nature, which is similar to all other studies dealing with this issue. The same reason limits availability of some other data which may be related to the risk of a SPM such as obesity, which increases the risk of malignancy³⁴ as well as information on smoking, alcohol use, diet, sports activity and lifestyle^{35,36}, which have a significant impact on cancer development, and data about these were not available for the majority of our patient cohort.

The strengths of our study include the use of a large population-based cohort of CRC patients, the patients' characteristics and treatment, detailed information on the incidence of SPMs in CRC patients from source documentation, review of medical charts, and long follow-up.

Previous studies have indicated no effect of more frequent specialized follow-up on the survival of CRC patients, but for some patients their prognosis could be limited by the occurrence of SPMs. The screening of cancer patients for the most frequent malignancies and their systematic education about risk reduction strategies should be standard in surveillance for all cancer patients, not just colorectal cancer patients.

We realize that the results from this analysis should be interpreted with caution and further studies in other centers are needed to confirm our outcomes. Understanding the risk of patients with a history of colorectal cancer would help to identify appropriate prevention strategies. Early detection of a second primary tumor should be the focus of healthcare providers as well as health insurance companies. It is imperative that professionals note that 20% of all cancer patients develop during their lives second primary tumors³⁷.

Conclusion

Patients with a diagnosis of breast cancer, prostate cancer, kidney cancer, or melanoma should be regularly screened for CRC. As well, colorectal cancer patients should also be screened for additional cancers, namely colon, breast, prostate, kidney, and bladder cancer. We recommend that CRC patients in the early stages should be screened for second primary malignancies more often than the standard population, the duration of the screening should be at least 5–10 years though intervals remain unclear. Inexpensive and noninvasive methods should be used for early detection of the most frequent SPMs. Using standard screening methods for the general population (colonoscopy or fecal occult blood test, mammography, low-dose CT of the chest under certain conditions), enriched with abdominal ultrasound, and clinical examination, we can detect the early-stage of a secondary malignancy and hopefully prolong the overall survival of CRC patients.

The early detection of cancer, whether primary or second primary, leads to lives being saved as well as economic cost savings for healthcare systems. Our goal, as professionals in healthcare is to create a screening process for SPMs that will identify the most frequent primary tumors and will be focused on the most frequent second primary malignancies bound to specific tumors, and which can prolong survival of not only colorectal cancer patients, but all cancer patients.

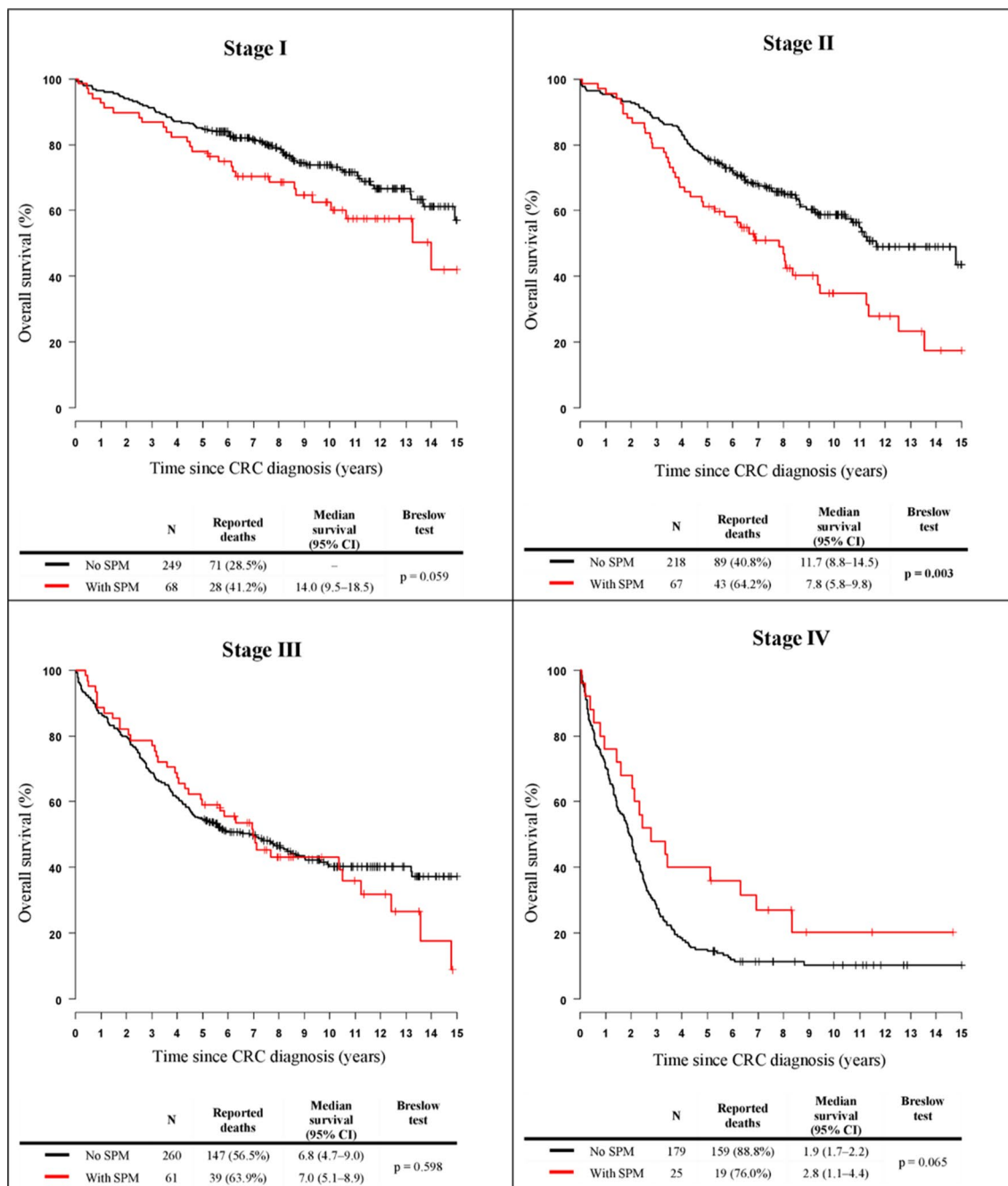


Figure 3. Kaplan–Meier curves of 15-year survival among colorectal cancer patients (C18–C20) stratified by occurrence of second primary malignancy, depending on the stage of the disease. SPM, second primary malignancy; CRC, colorectal cancer, CI, confidence interval.

	No SPM (N = 681) Count (%)	With SPM** (N = 52) Count (%)	p value
Neoadjuvant radiotherapy			
No	392 (93.1)	29 (6.9)	0.884
Yes	289 (92.6)	23 (7.4)	
Adjuvant radiotherapy			
No	594 (93.0)	45 (7.0)	0.831
Yes	87 (92.6)	7 (7.4)	
Radiotherapy*			
No	305 (93.3)	22 (6.7)	0.774
Yes	376 (92.6)	30 (7.4)	
	No SPM (N = 1047) Count (%)	With SPM** (N = 126) Count (%)	p value
Neoadjuvant chemotherapy			
No	787 (92.9)	60 (7.1)	1.000
Yes	303 (92.9)	23 (7.1)	
Adjuvant chemotherapy			
No	558 (92.4)	46 (7.6)	0.495
Yes	532 (93.5)	37 (6.5)	
Chemotherapy*			
No	417 (92.7)	33 (7.3)	0.815
Yes	673 (93.1)	50 (6.9)	

Table 6. Relationship of radiotherapy and occurrence of second primary malignancy in patients with malignant neoplasm of rectosigmoid junction (C19) or rectum (C20). Relationship of chemotherapy and occurrence of second primary malignancy in patients with colorectal cancer (C18–C20). SPM, second primary malignancy. *Both neoadjuvant and adjuvant chemotherapy or radiotherapy were considered. **Patients diagnosed before and synchronously with the first CRC were not included. One patient with non-standard treatment was not considered.

Data availability

The datasets generated and analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Received: 7 August 2020; Accepted: 18 January 2021

Published online: 02 February 2021

References

- Siegel, R. L. *et al.* Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J. Clin.* **70**(3), 145–164. <https://doi.org/10.3322/caac.21601> (2020).
- Liu, L. *et al.* Prevalence of multiple malignancies in the Netherlands in 2007. *Int. J. Cancer* **128**(7), 1659–1667. <https://doi.org/10.1002/ijc.25480> (2011).
- Dusek, L. *et al.* Estimating cancer incidence, prevalence, and the number of cancer patients treated with antitumor therapy in 2015 and 2020—Analysis of the Czech National Cancer Registry. *Klin. Onkol.* **28**(1), 30–43. <https://doi.org/10.14735/amko201530> (2015).
- Soerjomataram, I. & Coebergh, J. W. Epidemiology of multiple primary cancers. *Methods Mol. Biol.* **471**, 85–105. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-416-2_5 (2009).
- Koubková, L., Hrstka, R., Dobes, P., Vojtesek, B. & Vyzula, R. Second primary cancers—Causes, incidence and the future. *Klin. Onkol.* **27**(1), 11–17. <https://doi.org/10.14735/amko201411> (2014).
- Anand, P. *et al.* Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm. Res.* **25**(9), 2097–2116. <https://doi.org/10.1007/s11095-008-9661-9> (2008).
- Chen, Q. *et al.* Do patients with second primary colorectal cancer hold the similar prognosis and therapeutic benefits as those with initial primary colorectal cancer?. *Biomed. Res. Int.* **2018**(6172670), 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/6172670>. *eCollection* **n** (2018).
- Vogt, A. *et al.* Multiple primary tumours: Challenges and approaches, a review. *ESMO Open* **2**(2), e000172. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-00017> (2017) (*eCollection* 2017).
- SEER Training Modules, Multiple primary neoplasms. U. S. National Institutes of Health, National Cancer Institute. Cit 15.5.2020. <https://training.seer.cancer.gov/>.
- Working Group Report. International rules for multiple primary cancers (ICD-0 third edition). *Eur. J. Cancer Prev.* **14**(4), 307–308. <https://doi.org/10.1097/00008469-200508000-00002> (2005).
- Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic. *National Health Information System (NHIS), Czech National Cancer Registry (CNCR)*. <http://www.uzis.cz/en/czech-nationalcancer-registry-cncr>.
- Feller, A. *et al.* The relative risk of second primary cancers in Switzerland: A population-based retrospective cohort study. *BMC Cancer* **20**(1), 51. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6452-0> (2020).
- Duchateau, C. S. & Stokkel, M. P. Second primary tumors involving non-small cell lung cancer: Prevalence and its influence on survival. *Chest* **127**(4), 1152–1158. <https://doi.org/10.1378/chest.127.4.1152> (2005).
- Shah, B. K. & Budhathoki, N. Second primary malignancy in anal carcinoma—A US population-based study. *Anticancer Res.* **35**(7), 4131–4134 (2015).

15. Chen, S. C. *et al.* Second primary malignancy risk among patients with gastric cancer: A nationwide population-based study in Taiwan. *Gastric Cancer* **19**(2), 490–497. <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0482-3> (2016).
16. Donin, N. *et al.* Risk of second primary malignancies among cancer survivors in the United States, 1992 through 2008. *Cancer* **122**(19), 3075–3086. <https://doi.org/10.1002/cncr.30164> (2016).
17. Liu, L. *et al.* Second primary cancers in subsites of colon and rectum in patients with previous colorectal cancer. *Dis. Colon Rectum* **56**(2), 158–168. <https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e318279eb30> (2013).
18. Soerjomataram, I. *et al.* Primary malignancy after primary female breast cancer in the south of the Netherlands, 1972–2001. *Breast Cancer Res. Treat.* **93**(1), 91–95. <https://doi.org/10.1007/s10549-005-4016-2> (2005).
19. La Francis, I. E. & Cooper, R. B. Second primary malignancies associated with primary female breast cancer: A review of the Danbury Hospital experience. *Conn. Med.* **56**(8), 411–414 (1992).
20. Saltus, C. W. *et al.* Incidence of second primary malignancies in patients with castration-resistant prostate cancer: An observational retrospective cohort study in the United States. *Prostate Cancer*. **2019**(4387415), 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/4387415.eCollection> (2019).
21. Chattopadhyay, S. *et al.* Prostate cancer survivors: Risk and mortality in second primary cancers. *Cancer Med.* **7**(11), 5752–5759. <https://doi.org/10.1002/cam4.1764> (2018).
22. Caini, S. *et al.* The risk of developing a second primary cancer in melanoma patients: A comprehensive review of the literature and meta-analysis. *J. Dermatol. Sci.* **75**(1), 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2014.02.007> (2014).
23. Shin, D. W. *et al.* Secondary breast, ovarian, and uterine cancers after colorectal cancer: A nationwide population-based cohort study in Korea. *Dis. Colon Rectum* **61**(11), 1250–1257. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001203> (2018).
24. Rasmussen, L. A. *et al.* Time from incident primary cancer until recurrence or second primary cancer: Risk factors and impact in general practice. *Eur. J. Cancer Care (Engl.)* **28**(5), e13123. <https://doi.org/10.1111/ecc.13123> (2019).
25. Schaapveld, M. *et al.* Second cancer risk up to 40 years after treatment for Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **373**(26), 2499–2511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal505949> (2015).
26. Jia, H., Li, Q., Yuan, J., Sun, X. & Wu, Z. Second primary malignancies in patients with colorectal cancer: A population-based analysis. *Oncologist* **25**(4), e644–e650. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0266> (2020).
27. Broman, K. K., Bailey, C. E. & Parikh, A. A. Sidedness of colorectal cancer impacts risk of second primary gastrointestinal malignancy. *Ann. Surg. Oncol.* **26**(7), 2037–2043. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07326-7> (2019).
28. Petrelli, F. *et al.* Prognostic survival associated with left-sided vs right-sided colon cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* **3**(2), 211–219. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.4227> (2017).
29. Lee, Y. C., Lee, Y. L., Chuang, J. P. & Lee, J. C. Differences in survival between colon and rectal cancer from SEER data. *PLoS ONE* **8**(11), e78709. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078709> (2013) (eCollection 2013).
30. Warschkow, R. *et al.* Secondary malignancies after rectal cancer resection with and without radiation therapy: A propensity-adjusted, population-based SEER analysis. *Radiother. Oncol.* **123**(1), 139–146. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.02.007> (2017).
31. Dracham, C. B., Shankar, A. & Madan, R. Radiation induced secondary malignancies: A review article. *Radiat. Oncol. J.* **36**(2), 85–94. <https://doi.org/10.3857/roj.2018.00290> (2018).
32. Liang, F., Zhang, S., Xue, H. & Chen, Q. Risk of second primary cancers in cancer patients treated with cisplatin: A systematic review and meta-analysis of randomized studies. *BMC Cancer* **17**(1), 871. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3902-4> (2017).
33. Boffetta, P. & Kaldor, J. M. Secondary malignancies following cancer chemotherapy. *Acta Oncol.* **33**(6), 591–598. <https://doi.org/10.3109/02841869409121767> (1994).
34. Gibson, T. M. *et al.* Body mass index and risk of second obesity-associated cancers after colorectal cancer: A pooled analysis of prospective cohort studies. *J. Clin. Oncol.* **32**(35), 4004–4011. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.8444> (2014).
35. Morais, S. *et al.* Second primary cancers and survival in patients with gastric cancer: Association with prediagnosis lifestyles. *Eur. J. Cancer Prev.* **28**(3), 159–166. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000447> (2019).
36. Wood, M. E. *et al.* Second malignant neoplasms: Assessment and strategies for risk reduction. *J. Clin. Oncol.* **30**(30), 3734–3745. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.41.8681> (2012).
37. Berrington de Gonzalez, A. *et al.* Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: A cohort study in the US SEER cancer registries. *Lancet Oncol.* **12**(4), 353–360. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70061-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70061-4) (2011).

Acknowledgements

Supported by the Ministry of Health of the Czech Republic, MZ CR—DRO (MMCI, 00209805) and by Ministry of Education, Youth and Sports, MSMT—Czech Clinical Research Infrastructure (CZECRIN) LM2018128 and BBMRI-CZ LM2018125.

Author contributions

Conceptualization, J.H., M.S.; Data curation, J.H., L.P.; Formal analysis, J.H., L.P., T.K., L.B.; Funding acquisition, J.H., R.D., R.G., S.K., T.K.; Investigation, J.H.; Methodology, J.H., O.S., I.K., L.P.; Project administration, J.H.; Writing—original draft, J.H., T.K., L.P.; Writing—review & editing, J.H., T.K., R.D., O.S., I.K., M.S., D.A.K. Supervision, M.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Correspondence and requests for materials should be addressed to T.K.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2021



The Impact of Diabetes Mellitus on the Second Primary Malignancies in Colorectal Cancer Patients

Jana Halamkova^{1,2,3}, Tomas Kazda^{4,5*}, Lucie Pehalova^{6,7}, Roman Gonec⁸, Sarka Kozakova⁹, Lucia Bohovicova¹, Ondrej Slaby^{1,2,9}, Regina Demlova^{10,11}, Marek Svoboda^{1,2} and Igor Kiss^{1,2}

¹ Department of Comprehensive Cancer Care, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czechia, ² Department of Comprehensive Cancer Care, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czechia, ³ Department of Medical Ethics, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czechia, ⁴ Department of Radiation Oncology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czechia, ⁵ Department of Radiation Oncology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czechia, ⁶ Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic, Prague, Czechia, ⁷ Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czechia, ⁸ Department of Pharmacy, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czechia, ⁹ Central European Institute of Technology, Molecular Oncology II-Solid Cancer, Masaryk University, Brno, Czechia, ¹⁰ Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czechia, ¹¹ Clinical Trial Unit, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czechia

OPEN ACCESS

Edited by:

Alireza Sadjadi,
Tehran University of Medical Sciences,
Iran

Reviewed by:

Hamidullah Khan,
University of Wisconsin-Madison,
United States
Sudabeh Alatab,
Tehran University of Medical Sciences,
Iran

*Correspondence:

Tomas Kazda
tomas.kazda@mou.cz

Specialty section:

This article was submitted to
Cancer Epidemiology and Prevention,
a section of the journal
Frontiers in Oncology

Received: 16 June 2020

Accepted: 09 December 2020

Published: 28 January 2021

Citation:

Halamkova J, Kazda T, Pehalova L,
Gonec R, Kozakova S, Bohovicova L,
Slaby O, Demlova R, Svoboda M and
Kiss I (2021) The Impact of Diabetes
Mellitus on the Second Primary
Malignancies in Colorectal
Cancer Patients.
Front. Oncol. 10:573394.
doi: 10.3389/fonc.2020.573394

Introduction: All colorectal cancer (CRC) survivors have an increased risk of developing second primary malignancies (SPMs). The association between diabetes mellitus (DM) and the risk of cancer is well known. However, the role of DM and its therapy in the development of SPMs in CRC patients is not well described.

Methods: In this single-institutional retrospective analysis we identified 1,174 colorectal carcinoma patients, median follow-up 10.1 years, (median age 63 years, 724 men). All patients over 18 years with histologically confirmed CRC who were admitted in the period 1.1. 2003- 31.12.2013 and followed-up till 31.12. 2018 at the Masaryk Memorial Cancer Institute (MMCI) were screened for eligibility. The exclusion criteria were CRC diagnosed at autopsy, lost to follow-up and high risk of development of SPMs due to hereditary cancer syndrome. Tumours are considered multiple primary malignancies if arising in different sites and/or are of a different histology or morphology group. Comparisons of the basic characteristics between the patients with SPM and the patients without SPM were performed as well as comparison of the occurrence of SPMs by the site of diagnosis between the DM and non-DM cohorts and survival analyses.

Results: A SPM was diagnosed in 234 (20%) patients, DM in 183 (15%) patients. DM was diagnosed in 22.6% of those with SPM vs. in 13.8% of those without SPM ($p=0.001$). The most common types of SPMs in DM patients were other CRC, kidney, lung, bladder and nonmelanoma skin cancer, but only carcinoma of the liver and bile duct tracts was significantly more common than in the group without DM. Although breast cancer was the second most common in the group with DM, its incidence was lower than in the group without DM, as well as prostate cancer. A significantly higher incidence of SPMs was found in older CRC patients (≥ 65 years) and in those with lower stage colon cancer and DM. No significant difference in DM treatment between those with and without a SPM was observed including analysis of type of insulin.

Conclusion: CRC patients with diabetes mellitus, especially those with older age, and early stages of colon cancer, should be screened for second primary malignancies more often than the standard population. Patients without DM have longer survival. According to the occurrence of the most common second malignancies, a clinical examination, blood count, and ultrasound of the abdomen is appropriate, together with standard breast and colorectal cancer screening, and lung cancer screening under certain conditions, and should be recommended in CRC survivors especially in patients with intercurrent DM, however the necessary frequency of screening remains unclear.

Keywords: diabetes mellitus, second primary malignancies, second primary neoplasms, multiple primary neoplasms, colorectal cancer, cancer survivors

INTRODUCTION

Colorectal carcinoma (CRC) is one of the most common malignant tumors in all western countries. Due to the success of personalized therapy and screening, mortality from this disease has been reduced in recent times. In 2015, its prevalence in the Czech Republic (third rank in incidence within Europe) reached 64 126 persons and increased by almost 40% in comparison with 2005 (1). However, the increasing number of people being cured carries the risk of development of another type of cancer. In Western countries, 17% of all cancer patients experience second primary malignancy (SPM) during their lifetime (2). CRC patients after curative resection are thought to have an additional tumor risk of up to 40% (3). For this reason, it is necessary to focus attention on the early diagnosis of other malignancies in patients with complete remission and adapt the type and timing of screening for SPMs. Primary malignancies are associated with lifestyle, environmental risk factors, and hereditary factors, in secondary tumours, treatment of previous cancer is additionally added.

The associations between diabetes mellitus (DM) and the risk of cancer is well known (4), nevertheless, the factors responsible for this relationship remain unclear. Insulin is a growth factor and major regulator of cell metabolism. Stimulation of growth is facilitated by the insulin receptor which is expressed on cancer cells in an A isoform, known by its predominant mitogenic effect which can stimulate neoplastic proliferation (5). Other factors responsible for cancer development are hyperglycemia accompanying insulin resistance leading to hyperinsulinemia, insulin-like growth factor 1, oxidative stress, and inflammation (6). Obesity which is linked to diabetes mellitus type II is responsible for an increased risk of cancer as well (7). It is hypothesized, that the type of DM treatment also plays an important role in the development of cancer (8, 9). Peroral antidiabetics (PADs) and insulin are long-term standards of care for patients with diabetes mellitus. Previously used animal insulin is currently replaced by recombinant human insulins produced by recombinant DNA technology, which use *Escherichia Coli* or *Saccharomyces cerevisiae*. In recent years, insulin glargine has acquired much attention in cancer patients. Insulin glargine (GlyA21, ArgB31, ArgB32 human insulin) is insulin produced by recombinant DNA technology using *E. coli*, substituting asparagine at position 21 in the A chain with glycine and

adding two arginine residues to the B chain at positions 31 and 32 (10). In a large German study, a higher cancer incidence was associated with administration of glargine compared to human insulin. On the other hand, the opposite was described in other retrospective trials and a metaanalysis (11–16). It seems that observational studies describing insulin glargine as a risk factor for developing cancer have important methodological bias (17) and, thus, the importance of insulin glargine in the development of cancer remains unclear (18, 19). There is no robust evidence describing the influence of the type of production of insulin on the development of SPMs or risk of cancer.

In addition to insulin, oral antidiabetic drugs (PAD) are also used to treat diabetes with metformin being one of the most commonly prescribed. Metformin is an antihyperglycemic drug with a hypoglycemic effect without hyperglycemia, it improves insulin resistance (20) and decreases circulating insulin levels through activation of the adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) pathway (21). Antiproliferative potential is demonstrated by reduced prevalence and number of metachronous adenomas or polyps after polypectomy (22) and, thus, it is considered as a protective factor in colorectal adenomas and subsequent carcinomas (23). In multiple studies, metformin has also been identified as a drug with anticancer activity, especially in CRC (24–30).

A metaanalysis of 24 metformin studies demonstrates that metformin usage decreases cancer risk in diabetes mellitus type II patients (8) and that metformin could have a protective effect (29, 31). However, no large studies evaluating the risk of development of SPMs and type of treatment of diabetes mellitus in CRC patients are currently available.

The aim of this single-institutional retrospective analysis is the identification of SPMs in colorectal cancer patients and description of the potential relationship between the occurrence of DM, its treatment and the development of SPMs.

MATERIAL AND METHODS

Patients Selection

After approval by the institutional ethics committee (2019/1827/MOU), all patients over 18 years with histologically confirmed

CRC who were admitted in the period 1.1. 2003- 31.12.2013 and followed-up till 31.12. 2018 at the Masaryk Memorial Cancer Institute (MMCI) in Brno, Czech Republic, were screened for eligibility after signing their informed consent enabling use of their personal data in the research. All patients who did not meet the exclusion criteria were included. The exclusion criteria were as follows: CRC diagnosed at autopsy, lost to follow-up and high risk of development of SPMs due to hereditary cancer syndrome (e.g., BRCA1,2, Lynch syndrome, or familial adenomatous polyposis). Basic diagnostic and treatment data including the laterality of CRC were retrieved from electronic medical records. Additional data about the type of DM, type of treatment of DM, and type of PAD or insulin therapy were obtained in patients with a diagnosis of DM. The diagnosis of DM had to precede the first malignancy.

Second Primary Malignancies

For epidemiological studies, tumors are considered multiple primary malignancies if arising in different sites and/or are of a different histology or morphology group (32). In our study, criteria according to the SEER definition of multiple primary tumors were used: 1) tumors with ICD-O-3 histology codes that are different at the first, second or third number are multiple primaries; 2) tumors with ICD-O-3 topography codes that are different at the second and/or third characters are multiple primaries (33).

Synchronicity and multiplicity were qualified according to the rules of the International Agency for Research on Cancer (IARC) which suggest synchronous tumours to be diagnosed in an interval of less than 6 months (or metachronous if more than 6 months) and if arising in different sites (34).

Statistical Analysis

Comparisons of the basic characteristics between the patients with SPM and the patients without SPM were summarized with counts and frequencies and tested with the Fisher exact test in case of categorical characteristics. For continuous characteristics median, 5%–95% percentile and the Mann-Whitney test was used. The Fisher exact test was also used to test the relationship between the occurrence of SPMs on one side and the presence of DM, DM therapy, and the laterality of colorectal cancer on the other side.

Comparison of the occurrence of SPMs by the site of diagnosis between the DM and non-DM cohorts was performed by the N-1 chi-squared test. SPMs with an unknown date of diagnosis were not included in the analysis (7 cases). The national cancer registry of the Czech Republic (35) was used to compare the frequencies of sites of diagnosis in our study with the frequencies in the entire Czech population.

Kaplan-Meier curves were utilized to display the survival of the patients with colorectal cancer stratified by the occurrence of SPM and DM. 15-year survival was used as the primary endpoint. Observations with 15 or more years of follow-up were censored at 15 years. The Breslow test was used to compare the differences in

survival between defined groups of patients with respect to the presence of DM and the occurrence of SPM.

RESULTS

Second Primary Malignancies

In total, 1174 patients were identified and enrolled in this study. The median follow-up was 10.1 years, median age 63 years and 724 of the patients were men (62%). The other basic characteristics are summarized in **Table 1** in respect to occurrence of SPM, which was diagnosed in 234 (20%) patients (**Table 2**). One secondary neoplasm was found overall in 190 (16.2%) patients, 36 (3.1%) patients suffered from two SPMs and 8 (0.7%) were treated with three SPMs (**Table 2**). A significantly higher incidence of SPMs was observed in older CRC patients and also in patients with a lower stage of CRC reflecting their better overall survival.

Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus was diagnosed in 183 (15.5%) patients. DM was diagnosed in 22.6% of those with SPM vs. in 13.8% of those without SPM (p=0.001). The type of DM treatment is summarized in **Table 3**. Oral antidiabetic drugs (PADs) alone or in combination with insulin were taken by 127 patients. No significant difference in DM treatment between those with and without SPM was observed including analysis of type of insulin and its production.

CRC patients with diabetes mellitus had a higher incidence of SPMs than those without DM, especially another CRC, liver and intrahepatic bile ducts, lung, nonmelanoma tumors of the skin, kidney, bladder, non-Hodgkin disease, and leukemia (**Table 4**),

TABLE 1 | Characteristics of colorectal cancer patients (C18–C20) stratified by the occurrence of second primary malignancies.

	No SPM (N = 940)	With SPM (N = 234)	p-value
Gender			
Men	590 (62.8%)	134 (57.3%)	0.133 ¹
Women	350 (37.2%)	100 (42.7%)	
Age at CRC diagnosis			
0–44	79 (8.4%)	14 (6.0%)	0.001 ¹
45–54	153 (16.3%)	21 (9.0%)	
55–64	296 (31.5%)	58 (24.8%)	
65–74	278 (29.6%)	93 (39.7%)	
75+	134 (14.3%)	48 (20.5%)	
Median (5%–95% percentile)	63 (55–70)	67 (60–73)	< 0.001 ²
Clinical stage			
Complete records	906 (96.4%)	221 (94.4%)	0.012 ¹
Stage I + in situ	249 (27.5%)	68 (30.8%)	
Stage II	218 (24.1%)	67 (30.3%)	
Stage III	260 (28.7%)	61 (27.6%)	
Stage IV	179 (19.8%)	25 (11.3%)	
Occurrence of DM			
No	810 (86.2%)	181 (77.4%)	0.001
Yes	130 (13.8%)	53 (22.6%)	

¹Fischer exact test; ²Mann-Whitney test; SPM, second primary malignancy; CRC, colorectal cancer.

TABLE 2 | Second primary malignancies in patients with colorectal cancer (C18–C20).

Patients with CRC	Men (N = 724)	Women (N = 450)	Total (N = 1 174)
No SPM	590 (81.5%) ¹	350 (77.8%) ¹	940 (80.1%)
With SPM	134 (18.5%) ¹	100 (22.2%) ¹	234 (19.9%)
Two primary neoplasms	112 (15.5%)	78 (17.3%)	190 (16.2%)
Three primary neoplasms	18 (2.5%)	18 (4.0%)	36 (3.1%)
Four primary neoplasms	4 (0.6%)	4 (0.9%)	8 (0.7%)

¹p-value of Fisher exact test: 0,133. SPM, second primary malignancy; CRC, colorectal cancer.

but except for liver and intrahepatic bile duct cancer (4.6% with DM vs. 0.5% without DM, p=0.014), a higher incidence of other SPMs was not statistically significant (Figure 1). Although breast cancer is the second most common in the group with DM, its incidence is lower than in the group without DM, as well as prostate cancer. Statistical significance of a group of other malignant neoplasms is biased by multiple diagnostic units and is listed in Table 5.

According to the date of diagnosis of SPMs, patients were divided into three groups (before the development of CRC, synchronous and metachronous SPM). These and individual SPMs according to DM are summarized in Table 6. In patients with DM, there was a statistically significant difference in laterality of initial CRC cancer between the SPM and non-SPM groups (Table 7). In the SPM group, a higher proportion of cancer of the right colon and left colon and, conversely, a lower proportion of rectal cancer compared to the group without SPM was observed (p= 0.014). Patients with rectal cancer and DM had the smallest probability of developing SPM. The transverse colon (C18.4) was excluded from the laterality assessment, due to the difficult assignment into the group for the right or left colon, only by ICD-O-3 topography codes.

Overall survival (OS) differed according to the occurrence of SPM and DM (Breslow test p=0.001). Patients without SPMs and with DM have shorter OS (median 4.7 years) than patients with SPMs and DM (median 7.8 years). Patients without SPMs have shorter survival, probably because of the poor prognosis of primary CRC in combination with DM than those with SPMs and DM, who have early stages of CRC, longer survival, and a

higher probability of development SPMs. Patients without DM have longer survival, than those with DM. DM seems to be an important factor for survival. Patients without DM have a similar survival estimation for both groups (with or without SPMs) during the first 5 years, after which patients without diabetes and SPMs live longer (Figure 2 and Table 8).

DISCUSSION

In patients with CRC and a history of DM, a higher incidence of second primary malignancies compared with CRC patients without DM was observed in this large retrospective study with more than a 10 year follow up. Identifying the group of patients with CRC at higher risk of developing a SPM, and analyzing their type and timing is essential for clinical practice and development of long-term management, especially with increasing prevalence associated with better treatment and screening programmes. This group of patients with SPMs is usually excluded from clinical trials, and available information about their OS or other related factors are limited. Recently, an online competing-risk nomogram was released (<http://biostat.fudan.edu.cn/crc>) (36), however, without DM listed as a risk factor.

Considering the general biology of carcinogenesis, each primary malignancy is associated with the occurrence of secondary malignancies, but the type of SPMs does not have to be the same. For example, breast cancer survivors often developed secondary breast cancer and colorectal cancer (37) and lung cancer is associated with the occurrence of other tumors of the lung, head and neck and the genitourinary tract (38). According to Jia et al., CRC survivors with an older age, male sex, with localized disease, and treatment with surgery are at high risk of developing SPMs (36, 39). A high incidence of the SPM in older patients is probably due to the long exposition of toxic substances in the environment during the longer life of these people. Also in patients with DM there was a higher incidence of SPMs, and DM was an independent risk factor for the occurrence of SPMs in gastric cancer patients (40). The higher incidence of liver and intrahepatic bile duct cancer in our analysis is in contrast with Broman et al’s. study, where the incidence of these tumors was lower than expected, it is probably

TABLE 3 | Relationship between treatment of diabetes mellitus and risk of second primary malignancy in patients with colorectal cancer (C18–C20).

Therapy of DM	No SPM (N = 130)	With SPM (N = 53)	p-value
Diet	32 (24.6%)	12 (22.6%)	0.737
PAD	65 (50.0%)	30 (56.6%)	
PAD/Insulin	25 (19.2%)	7 (13.2%)	
Insulin	8 (6.2%)	4 (7.5%)	
Therapy of DM - PAD	No SPM (N = 90)	With SPM (N = 37)	p-value
Metformin	74 (82.2%)	33 (89.2%)	0.427
Other PAD	16 (17.8%)	4 (10.8%)	
Therapy of DM - insulin	No SPM (N = 33)	With SPM (N = 11)	p-value
Glargine	6 (18.2%)	2 (18.2%)	1.000
Other insulin	27 (81.8%)	9 (81.8%)	
Insulin made by recombinant DNA technology in <i>Escherichia coli</i>	8 (24.2%)	2 (18.2%)	1.000
Insulin made by recombinant DNA technology in <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	25 (75.8%)	9 (81.8%)	

SPM, second primary malignancy; DM, diabetes mellitus; PAD, oral antidiabetics.

TABLE 4 | Second primary malignancies by the site of diagnosis stratified by the occurrence of diabetes mellitus.

	No diabetes mellitus (N = 214)	With diabetes mellitus (N = 65)	All malignant neoplasms according to NOR (N = 2,367,973)
Oral cavity and pharynx (C00–C14)	6 (2.8%)	1 (1.5%)	47,097 (2.0%)
Esophagus (C15)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	16,943 (0.7%)
Stomach (C16)	5 (2.3%)	1 (1.5%)	84,738 (3.6%)
Colon and rectum (C18–C20)	42 (19.6%)	17 (26.2%)	268,753 (11.3%)
Liver and intrahepatic bile ducts (C22)	1 (0.5%)	3 (4.6%)	30,775 (1.3%)
Gallbladder and biliary tract (C23, C24)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	39,697 (1.7%)
Pancreas (C25)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	65,789 (2.8%)
Larynx (C32)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	21,055 (0.9%)
Lung, bronchus and trachea (C33, C34)	5 (2.3%)	4 (6.2%)	249,926 (10.6%)
Malignant melanoma of skin (C43)	12 (5.6%)	1 (1.5%)	56,372 (2.4%)
Other malignant neoplasms of skin (C44)	4 (1.9%)	3 (4.6%)	532,199 (22.5%)
Soft tissues (C47, C49)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	10,358 (0.4%)
Breast (C50)	41 (19.2%)	8 (12.3%)	199,562 (8.4%)
Cervix uteri (C53)	7 (3.3%)	0 (0.0%)	43,373 (1.8%)
Uterus (C54, C55)	5 (2.3%)	1 (1.5%)	66,192 (2.8%)
Ovary (C56)	5 (2.3%)	0 (0.0%)	42,593 (1.8%)
Prostate (C61)	24 (11.2%)	4 (6.2%)	142,994 (6.0%)
Testis (C62)	4 (1.9%)	0 (0.0%)	14,440 (0.6%)
Kidney (C64)	18 (8.4%)	7 (10.8%)	85,270 (3.6%)
Bladder (C67)	10 (4.7%)	4 (6.2%)	69,826 (2.9%)
Central nervous system (C70–C72)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	27,516 (1.2%)
Thyroid gland (C73)	4 (1.9%)	0 (0.0%)	23,545 (1.0%)
Hodgkin's disease (C81)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	12,082 (0.5%)
Non-Hodgkin's lymphoma (C82–C86)	4 (1.9%)	2 (3.1%)	41,122 (1.7%)
Multiple myeloma (C90)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	17,252 (0.7%)
Leukemia (C91–C95)	4 (1.9%)	2 (3.1%)	46,717 (2.0%)
Other malignant neoplasms	6 (2.8%)	6 (9.2%)	111,787 (4.7%)

Only SPMs with known date of diagnosis were considered (date of diagnosis was not available for seven SPMs).

SPM, second primary malignancy; CRC, colorectal cancer, NOR, national cancer registry (1977–2017).

due to our detailed information from source documentation, where hepatic lesions are well diagnosed which is not the case in Broman's analysis, where possible misclassification of primary liver tumors as colorectal metastases in patients with a history of CRC were admitted (41). Relationship between diabetes and risk of second primary contralateral breast cancer was described in the study Li et al. Women with DM had a 2.2-fold increased risk of contralateral breast cancer than non-diabetics patients (42). Diabetes mellitus was identified as a potential risk factor for development of SPMs in cholangiocarcinoma patients (43).

The risk of development of a SPM is inherently associated with survival after treatment of a primary malignancy which is limited in a more advanced local tumor or even in primarily metastatic disease. In concordance with our results, an analysis by Jia et al. (36) shows that patients with SPMs have better OS in the first 10 years and thereafter, they had worse survival than patients without SPMs. In our study OS was better in the first 7 years for patients with SPMs and DM but, thereafter was worse than SPMs without DM, patients without SPMs and with DM had the worst OS.

In addition to DM itself, its treatment, antidiabetic therapy, was described as a risk factor for developing cancer and it seems that antidiabetic treatment may also play a role in carcinogenesis. In previously published literature, insulin use has been associated with increased and metformin with decreased incidence of colorectal cancer (44). Among insulin users, an increased risk of breast cancer was reported (45). Patients treated with metformin

have no lower probability of SPMs incidence in our group of patients. In concordance with our results, in head and neck cancer metformin does not show a protective effect on the development of SPMs (46), on the other hand, in the development of primary pancreatic cancer this relationship was significant (47). Although long-term use of metformin appears to have the effect of reducing the incidence of CRC and its progression (48), it appears to have no effect on the incidence of secondary malignancies in CRC patients, as we have shown. In one previous study users of insulin glargine and users of other insulin analogs had a lower risk of cancer in general than those using human insulin (49), but on the other hand, an increased risk of breast cancer in users of insulin glargine in comparison with users of human insulin was found (50). For users of glargine insulin compared to users of non-glargine insulin, a decreased risk of colon cancer, as well as a marginally significant increased risk of breast cancer and prostate cancer, was observed (9, 51). However, in some studies, the effect on cancer development has not been confirmed (14). It has even been previously described that serum of patients treated by insulin glargine is more mitogenic to a breast cancer cell than those treated by other types of insulins (52). Recently, a higher risk of development of cancer was not found in a patient treated by insulin glargine or detemir compared with human insulin (53) and according to our results, insulin glargine was not associated with a higher risk of SPMs in our group of patients.

An inherent limitation of this study is related to its retrospective nature, which is similar to all other studies dealing with this issue.

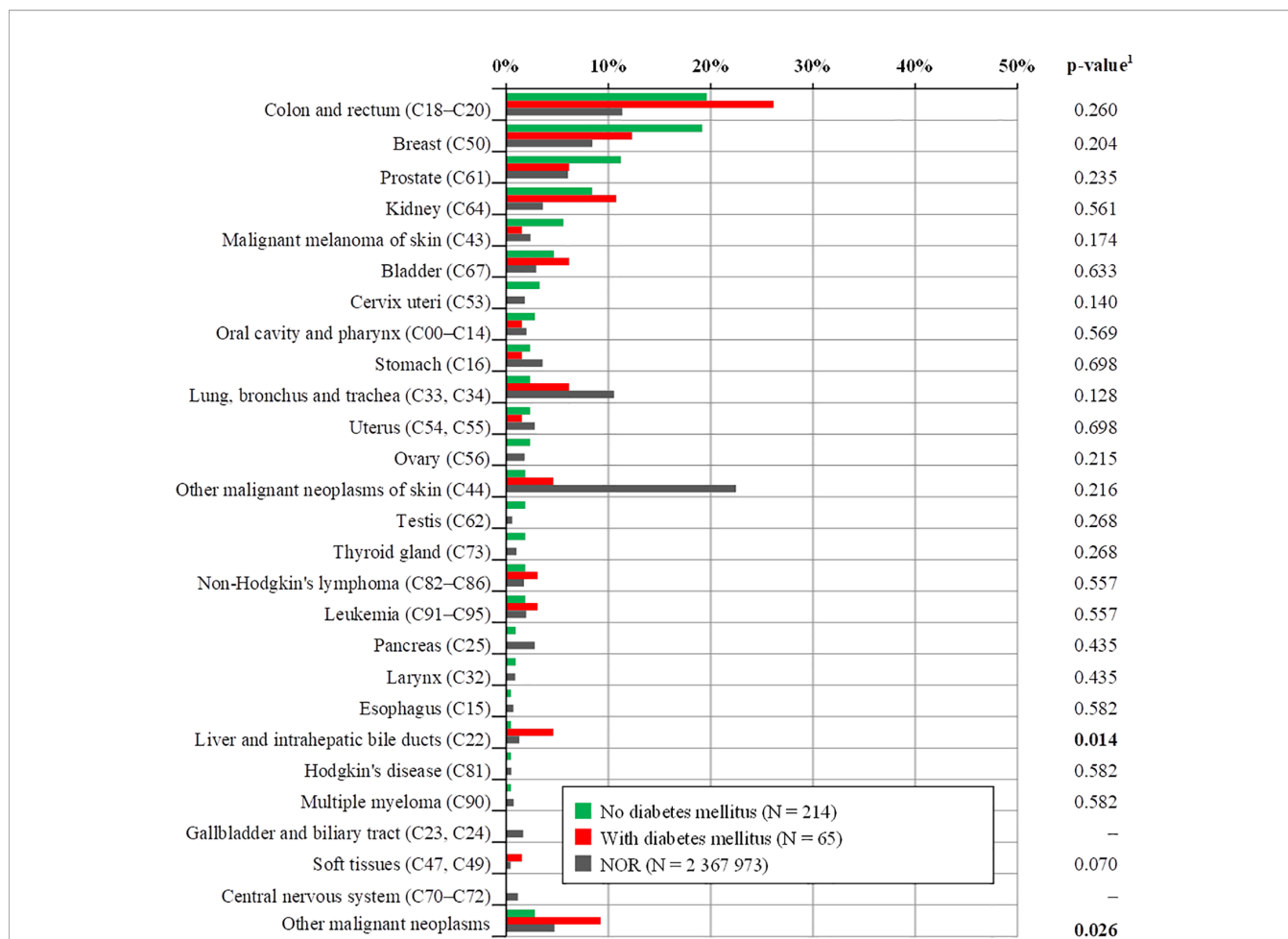


FIGURE 1 | Comparison of the occurrence of total second primary malignancies with respect to diabetes mellitus. Only SPMs with known date of diagnosis were considered (date of diagnosis was not available for seven SPMs). ¹p-value of N-1 Chi-squared test for group no diabetes mellitus and group with diabetes mellitus. SPMs, second primary malignancies; CRC, colorectal cancer, NOR, national cancer registry (1977–2017).

The same reason limits availability of some other data which may be related to the risk of SPM, such as obesity, which increases the risk of malignancy (54) as well as information on alcohol use, smoking, diet, sports activity, and lifestyle (55, 56). Although one may assume that patients with DM have mostly uniform diet, this and other information was not available for the majority of our patient’s cohort and has a significant impact on cancer development. Due to the length of follow-up and changes in the treatment strategy for

both CRC and diabetes mellitus, patients with a more recent diagnosis of CRC could survive longer, and their SPMs may not have been detected yet, despite the long follow-up of our group of patients. The strengths of our study include use of a well-characterized and population-based cohort of CRC survivors, patient characteristics, and treatment with extensive follow-up, detailed information on the incidence of SPMs in CRC patients from the source documentation, review of medical charts, and detailed information about antidiabetic medication of patients.

The better identification of risk groups of patients is important for clinicians, health care providers, and health insurance companies. From our analysis it has arisen that CRC patients stage I or II with diabetes mellitus have a higher incidence of SPMs, especially second colon and rectal cancer, liver and intrahepatic bile ducts, lung, nonmelanoma tumors of the skin, kidney, bladder, non-Hodgkin lymphoma, and leukemia. Liver and intrahepatic bile duct cancer is even more common than in the group without DM. On the other hand, although breast cancer is the second most common in the group with DM, its incidence is lower than in the group without DM, as well as prostate cancer.

TABLE 5 | Other malignant neoplasms as second primary malignancies in detail.

	No diabetes mellitus (N = 6)	With diabetes mellitus (N = 6)
Small intestine (C17)	2 (33.3%)	3 (50.0%)
Anus and anal canal (C21)	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Thymus (C37)	0 (0.0%)	1 (16.7%)
Penis (C60)	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Eye and adnexa (C69)	1 (16.7%)	0 (0.0%)
Malignant immunoproliferative diseases (C88)	1 (16.7%)	0 (0.0%)

TABLE 6 | Second primary malignancies by the site of diagnosis stratified by the occurrence of diabetes mellitus.

	No diabetes mellitus (N = 214)				With diabetes mellitus (N = 65)				All malignant neoplasms according to NOR (N = 2,367,973)
	SPM before ¹ the first CRC (N = 82)	SPM synchronously ² with the first CRC (N = 59)	SPM after ³ the first CRC (N = 73)	Total SPM (N = 214)	SPM before ¹ the first CRC (N = 22)	SPM synchronously ² with the first CRC (N = 27)	SPM after ³ the first CRC (N = 16)	Total SPM (N = 65)	
Oral cavity and pharynx (C00–C14)	3 (3,7%)	1 (1,7%)	2 (2,7%)	6 (2,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (6,3%)	1 (1,5%)	47,097 (2.0%)
Esophagus (C15)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	16,943 (0.7%)
Stomach (C16)	1 (1,2%)	1 (1,7%)	3 (4,1%)	5 (2,3%)	0 (0,0%)	1 (3,7%)	0 (0,0%)	1 (1,5%)	84,738 (3.6%)
Colon and rectum (C18–C20)	0 (0,0%)	28 (47,5%)	14 (19,2%)	42 (19,6%)	0 (0,0%)	13 (48,1%)	4 (25,0%)	17 (26,2%)	268,753 (11.3%)
Liver and intrahepatic bile ducts (C22)	0 (0,0%)	1 (1,7%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (3,7%)	2 (12,5%)	3 (4,6%)	30,775 (1.3%)
Gallbladder and biliary tract (C23, C24)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	39,697 (1.7%)
Pancreas (C25)	1 (1,2%)	1 (1,7%)	0 (0,0%)	2 (0,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	65,789 (2.8%)
Larynx (C32)	2 (2,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	21,055 (0.9%)
Lung, bronchus and trachea (C33, C34)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (6,8%)	5 (2,3%)	2 (9,1%)	2 (7,4%)	0 (0,0%)	4 (6,2%)	249,926 (10.6%)
Malignant melanoma of skin (C43)	5 (6,1%)	3 (5,1%)	4 (5,5%)	12 (5,6%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,5%)	56,372 (2.4%)
Other malignant neoplasms of skin (C44)	2 (2,4%)	1 (1,7%)	1 (1,4%)	4 (1,9%)	0 (0,0%)	2 (7,4%)	1 (6,3%)	3 (4,6%)	532,199 (22.5%)
Soft tissues (C47, C49)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,5%)	10,358 (0.4%)
Breast (C50)	26 (31,7%)	6 (10,2%)	9 (12,3%)	41 (19,2%)	8 (36,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	8 (12,3%)	199,562 (8.4%)
Cervix uteri (C53)	6 (7,3%)	1 (1,7%)	0 (0,0%)	7 (3,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	43,373 (1.8%)
Uterus (C54, C55)	4 (4,9%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)	5 (2,3%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,5%)	66,192 (2.8%)
Ovary (C56)	1 (1,2%)	0 (0,0%)	4 (5,5%)	5 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	42,593 (1.8%)
Prostate (C61)	12 (14,6%)	6 (10,2%)	6 (8,2%)	24 (11,2%)	1 (4,5%)	1 (3,7%)	2 (12,5%)	4 (6,2%)	142,994 (6.0%)
Testis (C62)	4 (4,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (1,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	14,440 (0.6%)
Kidney (C64)	1 (1,2%)	8 (13,6%)	9 (12,3%)	18 (8,4%)	1 (4,5%)	3 (11,1%)	3 (18,8%)	7 (10,8%)	85,270 (3.6%)
Bladder (C67)	2 (2,4%)	1 (1,7%)	7 (9,6%)	10 (4,7%)	1 (4,5%)	2 (7,4%)	1 (6,3%)	4 (6,2%)	69,826 (2.9%)
Central nervous system (C70–C72)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	27,516 (1.2%)
Thyroid gland (C73)	1 (1,2%)	0 (0,0%)	3 (4,1%)	4 (1,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	23,545 (1.0%)
Hodgkin's disease (C81)	1 (1,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	12,082 (0.5%)
Non-Hodgkin's lymphoma (C82–C86)	3 (3,7%)	1 (1,7%)	0 (0,0%)	4 (1,9%)	2 (9,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (3,1%)	41,122 (1.7%)
Multiple myeloma (C90)	1 (1,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	17,252 (0.7%)
Leukemia (C91–C95)	2 (2,4%)	0 (0,0%)	2 (2,7%)	4 (1,9%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	1 (6,3%)	2 (3,1%)	46,717 (2.0%)
Other malignant neoplasms	4 (4,9%)	0 (0,0%)	2 (2,7%)	6 (2,8%)	3 (13,6%)	2 (7,4%)	1 (6,3%)	6 (9,2%)	111,787 (4.7%)

Only SPMs with known date of diagnosis were considered (date of diagnosis was not available for seven SPMs).

¹diagnosed 6 or more months before the first CRC in the patient.

²diagnosed within 6 months before or after the first CRC in the patient.

³diagnosed 6 or more months after the first CRC in the patient.

SPM, second primary malignancy; CRC, colorectal cancer, NOR, national cancer registry (1977–2017).

TABLE 7 | Relationship between second primary malignancies and laterality of colorectal cancer stratified by the occurrence of diabetes mellitus excluding patients with C18.4 (transverse colon).

Laterality	No diabetes mellitus (N = 955)			With diabetes mellitus (N = 174)		
	No SPM (N = 810)	With SPM (N = 181)	p-value of Fisher exact test	No SPM (N = 130)	With SPM (N = 53)	p-value of Fisher exact test
Right colon (C18.0–C18.3)	137 (17.5%)	35 (20.2%)	0.651	19 (15.3%)	15 (30.0%)	0.014
Left colon (C18.5–C19)	216 (27.6%)	48 (27.7%)		34 (27.4%)	18 (36.0%)	
Rectum (C20)	429 (54.9%)	90 (52.0%)		71 (57.3%)	17 (34.0%)	

SPM, second primary malignancy.
 Bold values emphasize statistical significance.

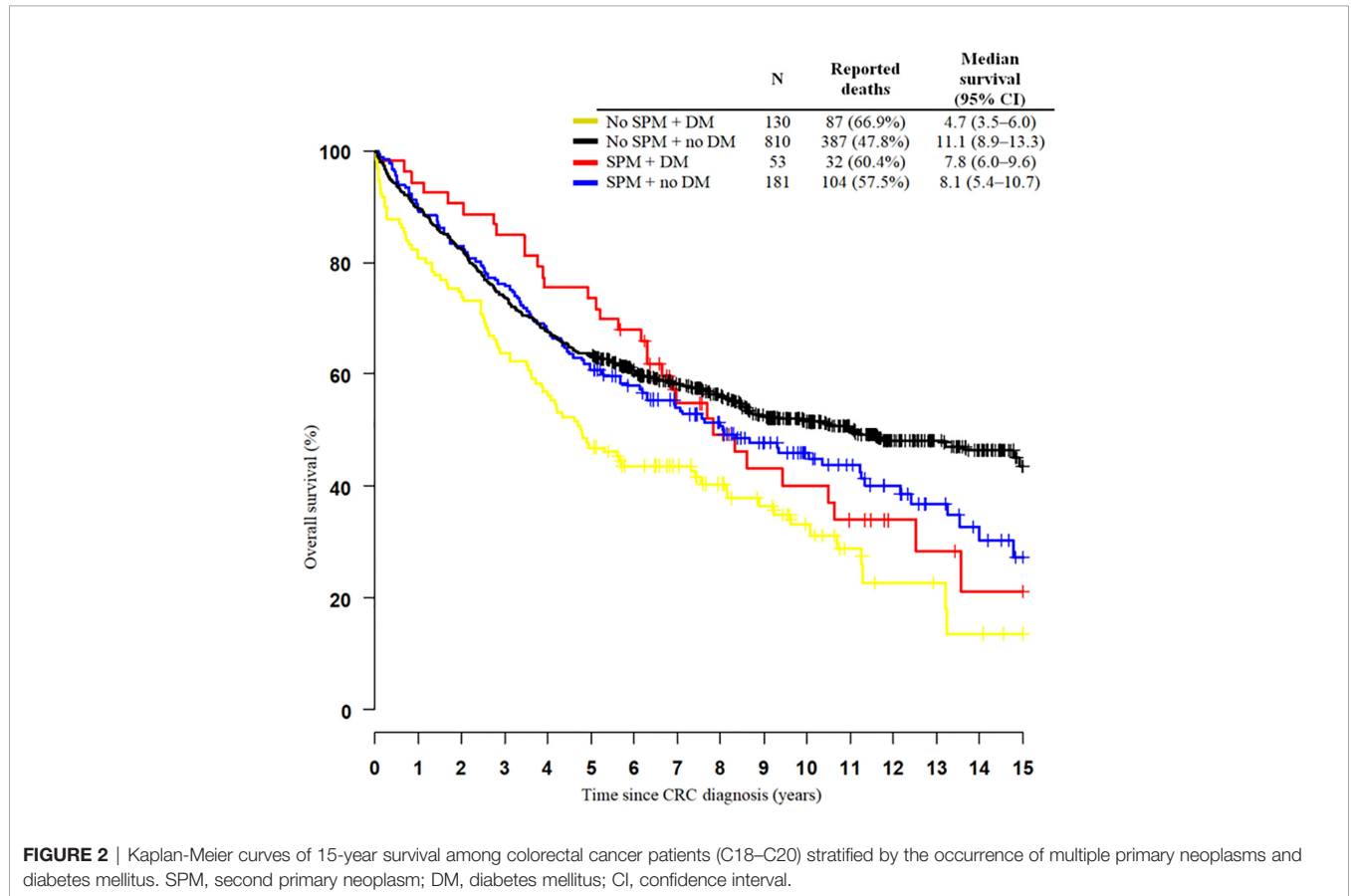


FIGURE 2 | Kaplan-Meier curves of 15-year survival among colorectal cancer patients (C18–C20) stratified by the occurrence of multiple primary neoplasms and diabetes mellitus. SPM, second primary neoplasm; DM, diabetes mellitus; CI, confidence interval.

TABLE 8 | P-values of Breslow test for colorectal cancer patients (C18–C20) stratified by the occurrence of second primary malignancy and diabetes mellitus.

	No SPM + DM	No SPM + no DM	SPM + DM	SPM + no DM	Overall comparison
No SPM + DM	–	<0.001	0.009	0.007	0.001
No SPM + no DM	<0.001	–	0.721	0.468	
SPM + DM	0.009	0.721	–	0.438	
SPM + no DM	0.007	0.468	0.438	–	

SPM, second primary malignancy; DM, diabetes mellitus.
 Bold values emphasize statistical significance.

CONCLUSION

In conclusion, this single-institution population-based study shows that CRC patients in complete remission have an increased risk of development of SPMs, especially patients ≥65years of age, with stage

I and II primary colon cancer and those with diabetes mellitus. These patients should be frequently and regularly screened for second primary malignancies. This screening should be cheap and without increased radiation load. According to the occurrence of the most common second malignancies, clinical examination, blood

count, and ultrasound of the abdomen are appropriate, together with standard breast and colorectal cancer screening, and lung cancer screening under certain conditions, but the frequency of the screening remains unclear.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Ethics committee of Masaryk Memorial Cancer Institute. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

REFERENCES

- Dusek L, Pavlík T, Májek O, Büchler T, Muzik J, Maluskova D, et al. Estimating Cancer Incidence, Prevalence, and the Number of Cancer Patients Treated With Antitumor Therapy in 2015 and 2020 - Analysis of the Czech National Cancer Registry. *Klin Onkol* (2015) 28(1):30–43. doi: 10.14735/amko201530
- Donin N, Filson C, Drakaki A, Tan HJ, Castillo A, Kwan L, et al. Risk of Second Primary Malignancies Among Cancer Survivors in the United States, 1992 Through 2008. *Cancer* (2016) 122(19):3075–86. doi: 10.1002/cncr.30164
- Raj KP, Taylor TH, Wray C, Stamos MJ, Zell JA. Risk of Second Primary Colorectal Cancer Among Colorectal Cancer Cases: A Population-Based Analysis. *J Carcinog* (2011) 10:6. doi: 10.4103/1477-3163.78114
- Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and Cancer. *Endocr Relat Cancer* (2009) 16(4):1103–23. doi: 10.1677/ERC-09-0087
- Vigneri R, Goldfine ID, Frittitta L. Insulin, Insulin Receptors, and Cancer. *J Endocrinol Invest* (2016) 39(12):1365–76. doi: 10.1007/s40618-016-0508-7
- Home P. Insulin Therapy and Cancer. *Diabetes Care* (2013) 36 Suppl 2(Suppl 2):S240–4. doi: 10.2337/dcS13-2002
- Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiol Rev* (2015) 95(3):727–48. doi: 10.1152/physrev.00030.2014
- Thakkar B, Aronis KN, Vamvini MT, Shields K, Mantzoros CS. Metformin and Sulfonylureas in Relation to Cancer Risk in Type II Diabetes Patients: A Meta-Analysis Using Primary Data of Published Studies. *Metabolism* (2013) 62(7):922–34. doi: 10.1016/j.metabol.2013.01.014
- Colmers IN, Bowker SL, Tjosvold LA, Johnson JA. Insulin Use and Cancer Risk in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Diabetes Metab* (2012) 38(6):485–506. doi: 10.1016/j.diabet.2012.08.011
- Vajo Z, Fawcett J, Duckworth WC. Recombinant DNA Technology in the Treatment of Diabetes: Insulin Analogs. *Endocr Rev* (2001) 22(5):706–17. doi: 10.1210/edrv.22.5.0442
- Bordeleau L, Yakubovich N, Dagenais GR, Rosenstock J, Probstfield J, Chang Yu P, et al. The Association of Basal Insulin Glargine and/or n-3 Fatty Acids With Incident Cancers in Patients With Dysglycemia. *Diabetes Care* (2014) 37(5):1360–6. doi: 10.2337/dcl3-1468
- Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Hallé JP, Hramiak I, et al. Similar Risk of Malignancy With Insulin Glargine and Neutral Protamine Hagedorn (NPH) Insulin in Patients With Type 2 Diabetes: Findings From a 5 Year Randomised, Open-Label Study. *Diabetologia* (2009) 52(9):1971–3. doi: 10.1007/s00125-009-1452-2
- Fagot JP, Blotière PO, Ricordeau P, Weill A, Alla F, Allemand H. Does Insulin Glargine Increase the Risk of Cancer Compared With Other Basal Insulins?: A

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization: JH and MS. Data curation: JH and LP. Formal analysis: JH, LP, and TK. Funding acquisition: JH, RD, RG, SK, and TK. Investigation: JH. Methodology: JH, OS, IK, LP, and LB. Project administration: JH. Writing—original draft: JH, TK, and LP. Writing—review and editing: JH, TK, RD, OS, IK, and MS. Supervision, MS. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

FUNDING

Supported by Ministry of the Health of the Czech Republic, MZ ČR - DRO (MMCI, 00209805) and RI CZECRIN LM2018128 and BBMRI-CZ LM2018125.

- French Nationwide Cohort Study Based on National Administrative Databases. *Diabetes Care* (2013) 36(2):294–301. doi: 10.2337/dc12-0506
- Peeters PJ, Bazelier MT, Leufkens HG, Auvinen A, van Staa TP, de Vries F, et al. Insulin Glargine Use and Breast Cancer Risk: Associations With Cumulative Exposure. *Acta Oncol* (2016) 55(7):851–8. doi: 10.3109/0284186X.2016.1155736
- Ghosal S, Stephens J, Van Deventer A, Mital V, Jayasinghe P, Khan M, et al. Critical Appraisal of the Recent Data Published on the Link Between Insulin and Cancer. *Diabetes Metab Syndr* (2011) 5(4):211–3. doi: 10.1016/j.dsx.2012.03.004
- Home PD, Lagarenne P. Combined Randomised Controlled Trial Experience of Malignancies in Studies Using Insulin Glargine. *Diabetologia* (2009) 52(12):2499–506. doi: 10.1007/s00125-009-1530-5
- Wu JW, Filion KB, Azoulay L, Doll MK, Suissa S. Effect of Long-Acting Insulin Analogs on the Risk of Cancer: A Systematic Review of Observational Studies. *Diabetes Care* (2016) 39(3):486–94. doi: 10.2337/dc15-1816
- Rendell M, Akturk HK, Tella SH. Glargine Safety, Diabetes and Cancer. *Expert Opin Drug Saf* (2013) 12(2):247–63. doi: 10.1517/14740338.2013.770469
- Sciacca L, Vella V, Frittitta L, Tumminia A, Manzella L, Squatrito S, et al. Long-acting Insulin Analogs and Cancer. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* (2018) 28(5):436–43. doi: 10.1016/j.numecd.2018.02.010
- Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin: An Overview. *Clin Sci (Lond)* (2012) 122(6):253–70. doi: 10.1042/CS20110386
- Gonzalez-Angulo AM, Meric-Bernstam F. Metformin: A Therapeutic Opportunity in Breast Cancer. *Clin Cancer Res* (2010) 16(6):1695–700. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1805
- Higurashi T, Hosono K, Takahashi H, Komiya Y, Umezawa S, Sakai E, et al. Metformin for Chemoprevention of Metachronous Colorectal Adenoma or Polyps in Post-Polypectomy Patients Without Diabetes: A Multicentre Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised Phase 3 Trial. *Lancet Oncol* (2016) 17(4):475–83. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00565-3
- Kim YH, Noh R, Cho SY, Park SJ, Jeon SM, Shin HD, et al. Inhibitory Effect of Metformin Therapy on the Incidence of Colorectal Advanced Adenomas in Patients With Diabetes. *Intest Res* (2015) 13(2):145–52. doi: 10.5217/ir.2015.13.2.145
- Najafi M, Cheki M, Rezapoor S, Geraily G, Motevaseli E, Carnovale C, et al. Metformin: Prevention of Genomic Instability and Cancer: A Review. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* (2018) 827:1–8. doi: 10.1016/j.mrgentox.2018.01.007
- Alcuskay M, Keith SW, Karagiannis T, Rabinowitz C, Louis DZ, Maio V. Metformin Exposure and Survival in Head and Neck Cancer: A Large Population-Based Cohort Study. *J Clin Pharm Ther* (2019) 44(4):588–94. doi: 10.1111/jcpt.12820


26. Tseng CH. Metformin and Lung Cancer Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Oncotarget* (2017) 8(25):41132–42. doi: 10.18632/oncotarget.17066
27. Tseng CH. Use of Metformin and Risk of Kidney Cancer in Patients With Type 2 Diabetes. *Eur J Cancer* (2016) 52:19–25. doi: 10.1016/j.ejca.2015.09.027
28. Liu F, Yan L, Wang Z, Lu Y, Chu Y, Li X, et al. Metformin Therapy and Risk of Colorectal Adenomas and Colorectal Cancer in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncotarget* (2017) 8(9):16017–26. doi: 10.18632/oncotarget.13762
29. Coyle C, Cafferty FH, Vale C, Langley RE. Metformin as an Adjuvant Treatment for Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Oncol* (2016) 27(12):2184–95. doi: 10.1093/annonc/mdw410
30. Ding L, Liang G, Yao Z, Zhang J, Liu R, Chen H, et al. Metformin Prevents Cancer Metastasis by Inhibiting M2-like Polarization of Tumor Associated Macrophages. *Oncotarget* (2015) 6(34):36441–55. doi: 10.18632/oncotarget.5541
31. Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, Cazzaniga M, Gennari A, Bonanni B, et al. Metformin and Cancer Risk in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* (2010) 3(11):1451–61. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0157
32. Vogt A, Schmid S, Heinmann K, Frick H, Herrmann C, Cerny T, et al. Multiple Primary Tumours: Challenges and Approaches, a Review. *ESMO Open* (2017) 2(2):e000172. doi: 10.1136/esmoopen-2017-000172. eCollection 2017.
33. SEER Training Modules. *Multiple primary neoplasms*. U. S. National Institutes of Health: National Cancer Institute. Available at: <https://training.seer.cancer.gov/>. [Retrieved June 10, 2020]
34. Working Group Report. International Rules for Multiple Primary Cancers (ICD-0 Third Edition). *Eur J Cancer Prev* (2005) 14(4):307–8. doi: 10.1097/00008469-200508000-00002
35. Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic. National Health Information System (NHIS), Czech National Cancer Registry (CNCR). <http://www.uzis.cz/en/czech-nationalcancer-registry-cnrc>. [Retrieved June 10, 2020]
36. Jia H, Li Q, Yuan J, Sun X, Wu Z. Second Primary Malignancies in Patients With Colorectal Cancer: A Population-Based Analysis. *Oncologist* (2020) 25(4):e644–50. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0266
37. La Francis IE, Cooper RB. Second Primary Malignancies Associated With Primary Female Breast Cancer: A Review of the Danbury Hospital Experience. *Conn Med* (1992) 56(8):411–4.
38. Duchateau CS, Stokkel MP. Second Primary Tumors Involving Non-Small Cell Lung Cancer: Prevalence and Its Influence on Survival. *Chest* (2005) 127(4):1152–8. doi: 10.1378/chest.127.4.1152
39. Lee YT, Liu CJ, Hu YW, Teng CJ, Tzeng CH, Yeh CM, et al. Incidence of Second Primary Malignancies Following Colorectal Cancer: A Distinct Pattern of Occurrence Between Colon and Rectal Cancers and Association of Co-Morbidity With Second Primary Malignancies in a Population-Based Cohort of 98,876 Patients in Taiwan. *Medicine (Baltimore)* (2015) 94(26):e1079. doi: 10.1097/MD.0000000000001079
40. Takeuchi D, Koide N, Komatsu D, Okumura M, Suzuki A, Miyagawa S. Relationships of Obesity and Diabetes Mellitus to Other Primary Cancers in Surgically Treated Gastric Cancer Patients. *Int J Surg* (2014) 12(6):587–93. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.04.012
41. Broman KK, Bailey CE, Parikh AA. Sidedness of Colorectal Cancer Impacts Risk of Second Primary Gastrointestinal Malignancy. *Ann Surg Oncol* (2019) 26(7):2037–43. doi: 10.1245/s10434-019-07326-7
42. Li CI, Daling JR, Tang MT, Malone KE. Relationship between diabetes and risk of second primary contralateral breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* (2011) 125(2):545–51. doi: 10.1007/s10549-010-1035-4
43. Zhuang L, Yan X, Meng Z. Second primary malignancy in patients with cholangiocarcinoma: a population-based study. *Cancer Manag Res* (2019) 11:1969–83. doi: 10.2147/CMAR.S187614
44. González N, Prieto I, Del Puerto-Nevedo L, Portal-Nuñez S, Ardura JA, Corton M, et al. 2017 Update on the Relationship Between Diabetes and Colorectal Cancer: Epidemiology, Potential Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Oncotarget* (2017) 8(11):18456–85. doi: 10.18632/oncotarget.14472
45. Morden NE, Liu SK, Smith J, Mackenzie TA, Skinner J, Korc M. Further Exploration of the Relationship Between Insulin Glargine and Incident Cancer: A Retrospective Cohort Study of Older Medicare Patients. *Diabetes Care* (2011) 34(9):1965–71. doi: 10.2337/dc11-0699
46. Kwon M, Roh JL, Song J, Lee SW, Kim SB, Choi SH, et al. Effect of Metformin on Progression of Head and Neck Cancers, Occurrence of Second Primary Cancers, and Cause-Specific Survival. *Oncologist* (2015) 20(5):546–53. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0426
47. Zhou PT, Li B, Liu FR, Zhang MC, Wang Q, Li YY, et al. Metformin Is Associated With Survival Benefit in Pancreatic Cancer Patients With Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncotarget* (2017) 8(15):25242–50. doi: 10.18632/oncotarget.15692
48. Bradley MC, Ferrara A, Achacoso N, Ehrlich SF, Quesenberry CP Jr, Habel LA. A Cohort Study of Metformin and Colorectal Cancer Risk Among Patients With Diabetes Mellitus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (2018) 27(5):525–30. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0424
49. Dankner R, Balicer R, Boffetta P, Boker LK, Wallenstein S, Freedman L, et al. Diabetes, Glucose Control, Glucose Lowering Medications, and Cancer Risk: A 10-year Population-Based Historical Cohort. *BMC Cancer* (2012) 12:364. doi: 10.1186/1471-2407-12-364
50. Ruiter R, Visser LE, van Herk-Sukel MP, Coebergh JW, Haak HR, Geelhoed-Duijvestijn PH, et al. Risk of cancer in patients on insulin glargine and other insulin analogs in comparison with those on human insulin: results from a large population-based follow-up study. *Diabetologia* (2012) 55:51–62. doi: 10.1007/s00125-011-2312-4
51. Karlstad O, Starup-Linde J, Vestergaard P, Hjellvik V, Bazelier MT, Schmidt MK, et al. Use of Insulin and Insulin Analogs and Risk of Cancer - Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Curr Drug Saf* (2013) 8(5):333–48. doi: 10.2174/15680266113136660067
52. Mayer D, Chantelau E. Treatment With Insulin Glargine (Lantus) Increases the Proliferative Potency of the Serum of Patients With type-1 Diabetes: A Pilot Study on MCF-7 Breast Cancer Cells. *Arch Physiol Biochem* (2010) 116(2):73–8. doi: 10.3109/13813451003631439
53. But A, De Bruin ML, Bazelier MT, Hjellvik V, Andersen M, Auvinen A, et al. Cancer Risk Among Insulin Users: Comparing Analogues With Human Insulin in the CARING Five-Country Cohort Study. *Diabetologia* (2017) 60(9):1691–703. doi: 10.1007/s00125-017-4312-5
54. Gibson TM, Park Y, Robien K, Shiels MS, Black A, Sampson JN, et al. Body Mass Index and Risk of Second Obesity-Associated Cancers After Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Clin Oncol* (2014) 32(35):4004–11. doi: 10.1200/JCO.2014.56.8444
55. Morais S, Castro C, Antunes L, Peleteiro B, Bento MJ, Lunet N. Second Primary Cancers and Survival in Patients With Gastric Cancer: Association With Prediagnosis Lifestyles. *Eur J Cancer Prev* (2019) 28(3):159–66. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000447
56. Wood ME, Vogel V, Ng A, Foxhall L, Goodwin P, Travis LB. Second Malignant Neoplasms: Assessment and Strategies for Risk Reduction. *J Clin Oncol* (2012) 30(30):3734–45. doi: 10.1200/JCO.2012.41.8681

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2021 Halamkova, Kazda, Pehalova, Gonce, Kozakova, Bohovicova, Slaby, Demlova, Svoboda and Kiss. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Article

Use of Hypolipidemic Drugs and the Risk of Second Primary Malignancy in Colorectal Cancer Patients

Jana Halámková ^{1,2,3}, Lucia Bohovicová ^{1,2}, Lucie Pehalová ^{4,5}, Roman Goněc ⁶, Teodor Staněk ^{7,8}, Tomáš Kazda ^{9,10} , Lucie Mouková ⁷, Dagmar Adámková Krákorová ¹, Šárka Kozáková ^{11,12}, Marek Svoboda ^{1,2}, Regina Demlová ^{12,13,*} and Igor Kiss ^{1,2}

- ¹ Department of Comprehensive Cancer Care, Masaryk Memorial Cancer Institute, 656 53 Brno, Czech Republic; jana.halamkova@mou.cz (J.H.); lucia.bohovicova@mou.cz (L.B.); dadamkova@mou.cz (D.A.K.); msvoboda@mou.cz (M.S.); kiss@mou.cz (I.K.)
- ² Department of Comprehensive Cancer Care, Faculty of Medicine, Masaryk University, 625 00 Brno, Czech Republic
- ³ Department of Medical Ethics, Faculty of Medicine, Masaryk University, 625 00 Brno, Czech Republic
- ⁴ Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic, 128 01 Prague, Czech Republic; pehalova@iba.muni.cz
- ⁵ Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine, Masaryk University, 625 00 Brno, Czech Republic
- ⁶ Department of Pharmacy, Masaryk Memorial Cancer Institute, 656 53 Brno, Czech Republic; roman.gonec@mou.cz
- ⁷ Department of Surgical Oncology, Masaryk Memorial Cancer Institute, 656 53 Brno, Czech Republic; teodor.stanek@mou.cz (T.S.); moukova@mou.cz (L.M.)
- ⁸ Department of Surgical Oncology, Faculty of Medicine, Masaryk University, 625 00 Brno, Czech Republic
- ⁹ Department of Radiation Oncology, Masaryk Memorial Cancer Institute, 656 53 Brno, Czech Republic; tomas.kazda@mou.cz
- ¹⁰ Department of Radiation Oncology, Faculty of Medicine, Masaryk University, 625 00 Brno, Czech Republic
- ¹¹ Department of Pharmacy, University Hospital Brno, 625 00 Brno, Czech Republic; kozakova.sarka@fnbrno.cz
- ¹² Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Masaryk University, 625 00 Brno, Czech Republic
- ¹³ Clinical Trial Unit, Masaryk Memorial Cancer Institute, 656 53 Brno, Czech Republic
- * Correspondence: demlova@mou.cz



Citation: Halámková, J.; Bohovicová, L.; Pehalová, L.; Goněc, R.; Staněk, T.; Kazda, T.; Mouková, L.; Krákorová, D.A.; Kozáková, Š.; Svoboda, M.; et al. Use of Hypolipidemic Drugs and the Risk of Second Primary Malignancy in Colorectal Cancer Patients. *Cancers* **2022**, *14*, 1699.

<https://doi.org/10.3390/cancers14071699>

Academic Editors: Sung Eun Kim, Arun Dharmarajan and Paula Guedes De Pinho

Received: 6 February 2022

Accepted: 24 March 2022

Published: 27 March 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Simple Summary: Hypolipidemic drugs are among the most frequently prescribed medications in the Western world. Since many studies have indicated their role in carcinogenesis, this work aimed to investigate their association with the occurrence of a second primary malignancy in colorectal cancer survivors. The overall incidence of a second neoplasm was not linked to hypolipidemic medication; however, a subgroup analysis revealed a lower incidence of secondary neoplasia in statin users. When stratified by cancer types, a significant increase in gastric and bladder cancer was detected among colorectal cancer patients using hypolipidemic drugs. Survival outcomes in patients with early-stage colorectal carcinoma who suffered second cancer were significantly worse if treated with hypolipidemic drugs. Although our results do not provide evidence for a causative relationship between hypolipidemic medication and carcinogenesis, these correlations might steer the direction of tertiary prevention care towards specific risk factors shared between cardiovascular diseases and cancer.

Abstract: An increasing number of studies has brought evidence of the protective role of statin use against different types of cancer. However, data on their association with second primary malignancies (SPMs) are lacking. The purpose of this study was to determine the role of hypolipidemic treatment in the prevention of second primary cancer in colorectal cancer (CRC) survivors. We conducted a retrospective single-institution study of 1401 patients with newly diagnosed colorectal cancer from January 2003 to December 2016, with follow-up until December 2020. An SPM was detected in 301 patients (21%), and the incidence was significantly lower in patients with statin medication. However, stratification by cancer types revealed an increased incidence of bladder and gastric cancer in hypolipidemic users. A Kaplan–Meier analysis of early-stage CRC survivors with an SPM showed a significant survival benefit in patients without a history of hypolipidemic treatment. Despite the protective role of statins on overall second cancer incidence, these data indicate that CRC

survivors treated with hypolipidemic drugs should be screened more cautiously for SPMs, especially for gastric and bladder cancer.

Keywords: hypolipidemic agents; statins; second primary malignancies; second primary cancers; multiple primary neoplasms; colorectal cancer; cancer survivors

1. Introduction

Colorectal carcinoma (CRC) belongs to the most prevalent cancer diagnoses in Western countries. In the Czech Republic, with more than 10 million inhabitants, the prevalence of people with a history of colorectal cancer reached 59,166 cases in the year 2018 [1].

There is an increasing amount of literature indicating that carcinogenesis may be affected by impairments in cholesterol metabolism. Cholesterol plays crucial roles in various intracellular processes that regulate cell metabolism and maintain homeostasis [2]. Moreover, it is a vitamin D precursor and a substrate for the synthesis of hormones, including estrogens, androgens, progestogens, and corticosteroids that may be involved in the progression of specific cancers [3]. Cholesterol supply, which is necessary for the production of cellular membranes, may also act as a limiting factor for the proliferation of cancer cells.

Statins are lipid-lowering drugs that are widely used in the management of cardio- and cerebrovascular diseases. By inhibiting 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase, they interfere with cholesterol synthesis through the mevalonate cascade [4]. Accumulating preclinical studies suggest the oncogenic potential of this pathway through either cholesterol-related [5,6] or cholesterol-independent mechanisms [7]. The pleiotropic effects of statins at the cellular level extend beyond their lipid-lowering purpose and include multiple impacts on cell cycle regulation. Statins have been shown to induce p21 (also termed CDKN1A) that plays an important role in cell cycle inhibition [8,9] to antagonize RAS-dependent signaling pathways [10,11] or to downregulate BCL-2 expression in cancer cell lines and, thus, affect apoptosis [12].

Despite the abundance of laboratory evidence of deregulated metabolic pathways and other molecular mechanisms induced by statins, their causative role in cancer chemoprevention has not been unequivocally demonstrated. A retrospective cohort and case–control studies that report reduced cancer-related mortality [13–15] or cancer incidence [16] among statin users are often disputed by other studies, showing little impact of statins on cancer-specific mortality [17] or overall cancer incidence [18,19]. These inconclusive results prompted several large meta-analyses, most of which did not support a protective role of statins [20–23]. Similarly, a meta-analysis of 27 randomized clinical trials (RCTs) did not provide sufficient evidence for an association between statins and aggregate cancer incidence or mortality [24].

The impact of hypolipidemic drugs on the incidence of specific types of cancer has been investigated mainly in breast, prostate, and colorectal cancer patients but less frequently in lung, gastric, and gynecological cancers. Nationwide prospective studies of breast cancer patients have both favored [25,26] and disputed [27] the protective effect of statins. Several meta-analyses of observational studies and RCTs revealed a null association between statin use and the risk of breast cancer development or recurrence [28–30]; however, the lists of the original studies involved in these analyses overlap significantly. Contrarily, Liu et al. [31] and Manthravadi et al. [32] reported improved recurrence rates and cancer-specific survival, mainly among lipophilic statin users.

There are several case–control studies suggesting an inverse relationship between statin use and prostate cancer risk [33]; however, the results are limited to hydrophobic statins [34], to certain subgroups of men with concomitant use of NSAIDs [35], or to patients with advanced disease [36]. On the other hand, a number of studies do not support the association between the use of statins and prostate cancer [37–41].

Similarly, there are several large population-based studies that did not demonstrate a reduced risk of CRC incidence related to the use of statins [42,43]. A meta-analysis of 31 observational and randomized studies by Bardou et al. [44] reported a 9% reduction in the incidence of CRC among statin users. Likewise, a meta-analysis of 42 studies by Liu et al. [45] also indicated the protective role of statins on CRC incidence. However, in a subgroup analysis, patients with a history of long-term statin use (more than 5 years) did not experience any CRC risk–benefit.

There is only little information related to cancer and the use of fibrates. In vitro experiments have implicated that fenofibrate might regulate cell cycle, promote apoptosis, or suppress cell proliferation and tissue differentiation by activating PPARA (peroxisome proliferator-activated receptor alpha) [46]. This class of nuclear receptors act on the CDKN2A/RB/E2F pathway that is critical for the control of malignant cell proliferation. In clinical studies, fenofibrates were found to induce apoptosis in triple-negative breast cancer [47], inhibit pancreatic cancer cell proliferation [48], or reduce the risk of hepatocellular carcinoma [49]. Nonetheless, a meta-analysis of 17 relevant RCTs did not demonstrate an impact of fibrates on cancer incidence or mortality [50].

The success rate of CRC treatment is increasing and the prolonged survival of cancer patients increases their probability of developing a second primary malignancy (SPM). Data on the type and frequency of SPMs and potential risk factors are essential for high-quality survivorship care and patient-tailored cancer surveillance. Since the risk factors for CRC and cardiovascular diseases largely overlap (smoking, overweight, little physical activity, etc.), it can be assumed that many CRC patients are treated for hyperlipidemia. Thus, the aim of our study was to ascertain the impact of hypolipidemic drugs on the incidence of second malignancies and overall survival in a cohort of patients with primary CRC.

2. Materials and Methods

In this study, we included adult patients with a histologically confirmed CRC diagnosed at the Masaryk Memorial Cancer Institute (MMCI) in Brno, Czech Republic from January 2003 to December 2016. Patients with CRC diagnosed at autopsy, individuals with a high risk of the development of SPMs due to hereditary cancer syndrome (e.g., BRCA1,2, Lynch syndrome, or familial adenomatous polyposis), and patients lost to follow-up were excluded from the study. Enrollees were followed until December 2020.

Basic clinical data and patient characteristics were retrieved from our institution's electronic health records. We identified the hypolipidemic drug users based on the medication history whereas the treatment of hyperlipidemia (HLP) had to precede patient's first cancer diagnosis. Nonusers were defined as patients who have never used a hypolipidemic agent before or during the study period.

Following the National Cancer Institute's definition, tumors were considered multiple primary malignancies if they differed in topography, histology, or morphology group and were not an extension, a recurrence, or a metastasis [51,52]. Thus, lesions with ICD codes C79.0–C79.9 (secondary malignant neoplasms) were not included in the analysis. All of the SPMs were histologically verified, and their identification is based on the pathologist's report.

Comparisons of the basic characteristics between patients with an SPM and those without an SPM were summarized with counts and frequencies. Categorical characteristics were tested with the Fisher exact test. The Fisher exact test was also used to assess the relationship between the occurrence of SPMs with the use of hypolipidemic drugs and the laterality of CRC. For continuous characteristics, the median, 25–75% percentile, and Mann–Whitney test were used.

Multivariate logistic regression models were used to adjust risk factors in the analysis (gender, age at CRC diagnosis, clinical stage, status of relapse, and laterality) of the association between an SPM and the use of hypolipidemic drugs. Patients with an unknown clinical stage and a diagnosis of C18.4 were removed from the analysis.

A comparison of the occurrence of SPMs by site in patients with or without hypolipidemic drugs was performed by the N-1 chi-squared test. SPMs with an unknown date of diagnosis were not included in the analysis (7 cases). The Czech National Cancer Registry [1] was used as a reference for the frequencies of selected cancer types in the entire Czech population over the corresponding period of time.

Kaplan–Meier curves were plotted to display the survival of patients with CRC, stratified by the occurrence of an SPM, clinical stage, and use of hypolipidemic drugs. A 15-year survival was used as the primary endpoint. Observations were censored at 15 years of follow-up, with 73 subjects remaining right-censored at this point. Differences in survival between defined groups of patients with respect to the use of hypolipidemic drugs and the occurrence of SPMs were analyzed with the Breslow test.

3. Results

We identified a cohort of 1401 patients with primary CRC. The median age was 64 years, and 855 patients were men (61%). Other baseline patient and tumor characteristics stratified by the occurrence of an SPM are listed in Table 1.

Table 1. Characteristics of colorectal cancer patients (C18–C20), stratified by the occurrence of a second primary malignancy.

	No SPM (N = 1100)	With SPM (N = 301)	<i>p</i> -Value
Gender			
Men	680 (61.8%)	175 (58.1%)	0.257 ¹
Women	420 (38.2%)	126 (41.9%)	
Age at CRC diagnosis			
0–44	90 (8.2%)	16 (5.3%)	<0.001 ¹
45–54	165 (15.0%)	25 (8.3%)	
55–64	350 (31.8%)	67 (22.3%)	
65–74	323 (29.4%)	125 (41.5%)	
75+	172 (15.6%)	68 (22.6%)	
Median (25–75% percentile)	63 (55–71%)	69 (61–74)	<0.001 ²
Clinical stage			
Complete records	1 066 (96.9%)	287 (95.3%)	0.014 ¹
Stage I	273 (25.6%)	75 (26.1%)	
Stage II	266 (25.0%)	89 (31.0%)	
Stage III	304 (28.5%)	85 (29.6%)	
Stage IV	223 (20.9%)	38 (13.2%)	
Not available	34 (3.1%)	14 (4.7%)	
Grade			
Complete records	762 (69.3%)	241 (80.1%)	0.121 ¹
1	190 (24.9%)	52 (21.6%)	
2	424 (55.6%)	152 (63.1%)	
3	148 (19.4%)	37 (15.4%)	
Not available	338 (30.7%)	60 (19.9%)	
Relapse			
yes	362 (32.9%)	64 (21.3%)	<0.001 ¹
no	738 (67.1%)	237 (78.7%)	

¹ Fischer exact test, ² Mann–Whitney test. SPM, second primary malignancy; CRC, colorectal cancer.

The median follow-up was 9.01 years; 723 patients have died during the study period, but none of the patients was lost to follow-up.

One or more SPMs were diagnosed in 301 patients (21.5%), with 55 patients (3.9%) having two or more SPMs. (Table 2).

Table 2. Second primary malignancy in patients with colorectal cancer (C18–C20).

Patients with CRC	Men (N = 855)	Women (N = 546)	Total (N = 1401)
No SPM	680 (79.5%)	420 (76.9%)	1100 (78.5%)
With SPM	175 (20.5%)	126 (23.1%)	301 (21.5%)
One SPM	144 (16.8%)	102 (18.7%)	246 (17.6%)
Two SPMs	27 (3.2%)	20 (3.7%)	47 (3.4%)
Three SPMs	4 (0.5%)	4 (0.7%)	8 (0.6%)

SPM, second primary malignancy; CRC, colorectal cancer.

The incidence of an SPM was significantly higher among older patients and in those with a lower stage CRC, probably reflecting their better overall survival. Hyperlipidemia (HPL) was diagnosed in 257 (18.3%) patients. The analysis did not show any significant difference in the HPL distribution and the type of hypolipidemic treatment between patients with an SPM (15.9%) and without an SPM (19%), as summarized in Table 3.

Table 3. The relationship between the use of hypolipidemic drugs and risk of a second primary malignancy in patients with colorectal cancer (C18–C20).

	No SPM	With SPM	<i>p</i> -Value
Use of hypolipidemic drugs			
No (N = 1144)	891 (77.9%)	253 (22.1%)	0.240
Yes (N = 257)	209 (81.3%)	48 (18.7%)	
Use of statins ¹			
No (N = 1168)	909 (77.8%)	259 (22.2%)	0.093
Yes (N = 229)	190 (83.0%)	39 (17.0%)	
Lipophilic (N = 210)	178 (84.8%)	32 (15.2%)	0.025
Hydrophilic (N = 19)	12 (63.2%)	7 (36.8%)	
Use of fibrates ¹			
No (N = 1370)	1079 (78.8%)	291 (21.2%)	0.634
Yes (N = 27)	20 (74.1%)	7 (25.9%)	

¹ Patients taking ezetimibe were excluded (4 patients); SPM, second primary malignancy.

The use of hypolipidemic agents was associated with a nonsignificant, lower incidence of an SPM (18.7% vs. 22.1% in nonusers), and the anticarcinogenic effect was more pronounced among statin users (17.0% vs. 22.2% in nonusers). Given the low frequency of hydrophilic statin use (7.4% of all hypolipidemic drugs), the association remained significant only for lipophilic agents when statins were categorized by their solubility. Fibrates did not demonstrate a significant chemoprotective effect against cancer although this subgroup of patients was too small (N = 28), and the statistics were underpowered.

After the adjustment for gender, age at CRC diagnosis, clinical stage, status of relapse, and laterality, the odds ratios for the occurrence of an SPM were significantly lower in a subgroup of statin users (Table 4).

As demonstrated in Table 5, the incidence of an SPM was associated with the anatomical distribution of the primary colorectal cancer. In our cohort, patients with an SPM had a higher prevalence of proximal colon cancer (23.6%) and a lower frequency of rectal cancer (44.0%) compared to patients without an SPM (18.4% and 51.8%, respectively). When stratified by hypolipidemic drug use, nonusers with SPMs had a higher proportion of proximal colon cancer (23.9%) compared to patients without any second malignancy (17.7%). However, this correlation between laterality and SPM occurrence was not detected in patients treated for hyperlipidemia (21.3% vs. 21.7%).

Table 4. Odds ratios for the occurrence of second primary malignancies derived from the multivariate logistic regression models.

	OR (95% CI)	p-Value
Use of hypolipidemics		
No	1.00	
Yes	0.74 (0.51–1.06)	0.099
Use of statins ¹		
No	1.00	
Yes	0.62 (0.42–0.92)	0.018
Use of fibrates ¹		
No	1.00	
Yes	1.71 (0.69–4.24)	0.251

¹ Patients taking ezetimibe were excluded (4 patients).

Table 5. The relationship between second primary malignancies and laterality of colorectal cancer, stratified by the use of hypolipidemic drugs and excluding patients with C18.4 (transverse colon).

	No use of Hypolipidemics (N = 1091)			Use of Hypolipidemic Drugs (N = 248)			Total (N = 1339)		
	No SPM (N = 853)	With SPM (N = 238)	p-Value	No SPM (N = 202)	With SPM (N = 46)	p-Value	No SPM (N = 1055)	With SPM (N = 284)	p-Value
Right colon	151 (17.7%)	57 (23.9%)	0.036	43 (21.3%)	10 (21.7%)	0.736	194 (18.4%)	67 (23.6%)	0.040
Left colon	254 (29.8%)	76 (31.9%)		60 (29.7%)	16 (34.8%)		314 (29.8%)	92 (32.4%)	
Rectum	448 (52.5%)	105 (44.1%)		99 (49.0%)	20 (43.5%)		547 (51.8%)	125 (44.0%)	

SPM, second primary malignancy.

Table 6 shows the type and frequency of SPMs in patients taking hypolipidemic agents versus nonusers. The last column (CNCR) serves as a reference, indicating the incidence rate of a particular neoplasm in the Czech Republic over the corresponding period of time.

Table 6. Second primary malignancies by the site of diagnosis, stratified by the use of hypolipidemic drugs.

	No Use of Hypolipidemics (N = 304)	Use of Hypolipidemics (N = 53)	All Malignancies According to CNCR (N = 1,070,801)
Head and neck cancers (C00–C14, C32)	11 (3.6%)	3 (5.7%)	28,501 (2.7%)
Stomach (C16)	4 (1.3%)	4 (7.5%)	22,385 (2.1%)
Colon and rectum (C18–C20)	59 (19.4%)	14 (26.4%)	112,410 (10.5%)
Liver and intrahepatic bile ducts (C22)	7 (2.3%)	0 (0.0%)	12,500 (1.2%)
Pancreas (C25)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	28,463 (2.7%)
Lung, bronchus, and trachea (C33, C34)	10 (3.3%)	3 (5.7%)	91,145 (8.5%)
Malignant melanoma of skin (C43)	13 (4.3%)	2 (3.8%)	29,507 (2.8%)
Other malignant neoplasms of skin (C44)	6 (2.0%)	1 (1.9%)	289,780 (27.1%)
Breast (C50)	55 (18.1%)	5 (9.4%)	92,356 (8.6%)
Cervix uteri (C53)	9 (3.0%)	0 (0.0%)	13,585 (1.3%)
Uterus (C54, C55)	7 (2.3%)	2 (3.8%)	26,677 (2.5%)
Ovary (C56)	5 (1.6%)	1 (1.9%)	15,482 (1.4%)
Prostate (C61)	36 (11.8%)	3 (5.7%)	84,720 (7.9%)
Testis (C62)	4 (1.3%)	0 (0.0%)	6614 (0.6%)
Kidney (C64)	27 (8.9%)	7 (13.2%)	41,511 (3.9%)
Bladder (C67)	11 (3.6%)	6 (11.3%)	30,948 (2.9%)
Thyroid gland (C73)	4 (1.3%)	0 (0.0%)	13,379 (1.2%)
Lymphomas (C81–C86)	9 (2.6%)	0 (0.0%)	22,847 (2.1%)
Leukemia (C91–C95)	6 (2.0%)	0 (0.0%)	19,041 (1.8%)
Other malignant neoplasms	19 (6.3%)	2 (3.8%)	88,950 (8.3%)

Only SPMs with a known date of diagnosis were considered (date of diagnosis was not available for 7 SPMs). SPM, second primary malignancy; CNCR, Czech National Cancer Registry (2003–2016).

Figure 1 provides a bar chart for the visual presentation of the data, stratified by the use of hypolipidemic drugs. A statistically significant increase in the prevalence of an SPM among hypolipidemic users was detected in the subgroup of patients with bladder and gastric cancer.

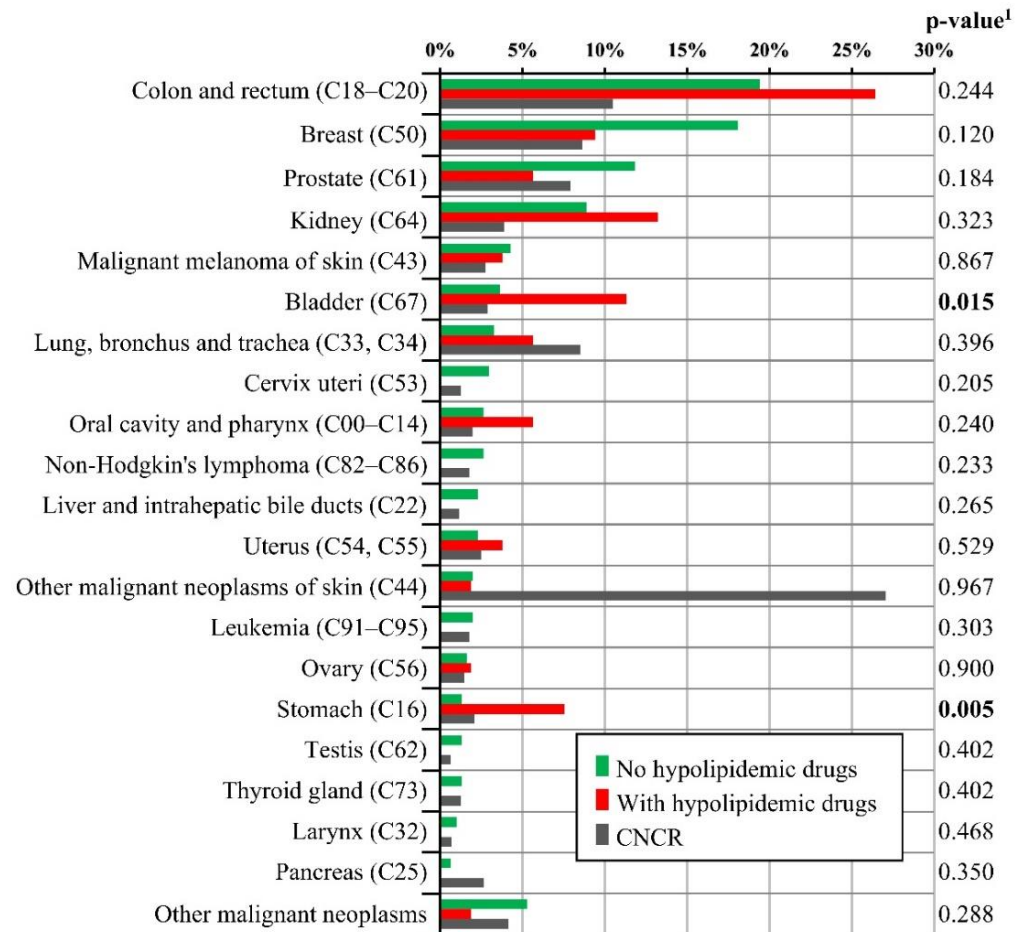


Figure 1. Comparison of the occurrence of second primary malignancies with respect to the use of a hypolipidemic drug. (¹ *p*-value of N-1 Chi-squared test for the group of nonhypolipidemic users and the group of patients with hypolipidemic drugs. CNCR, Czech National Cancer Registry).

The Kaplan–Meier curves shown in Figure 2 were used to compare the overall survival of CRC patients, stratified by the occurrence of an SPM and the use of hypolipidemic drugs according to the clinical stage of the disease. A statistically significant survival benefit was observed in early-stage CRC patients without an SPM who were not treated with hypolipidemic agents while the worst outcomes were found in patients with SPMs and hypolipidemic treatment. The median overall survival (mOS) of patients who developed a second malignancy was significantly shorter for those using hypolipidemic drugs (6.3 years) compared to nonusers (10.1 years) in early-stage cancer survivors ($p < 0.001$). This indicates that the use of hypolipidemic medication or hyperlipidemia itself might be an unfavorable prognostic factor for overall survival in this subgroup of patients. For patients with stage III and IV CRC, the difference in survival between groups was not statistically significant.

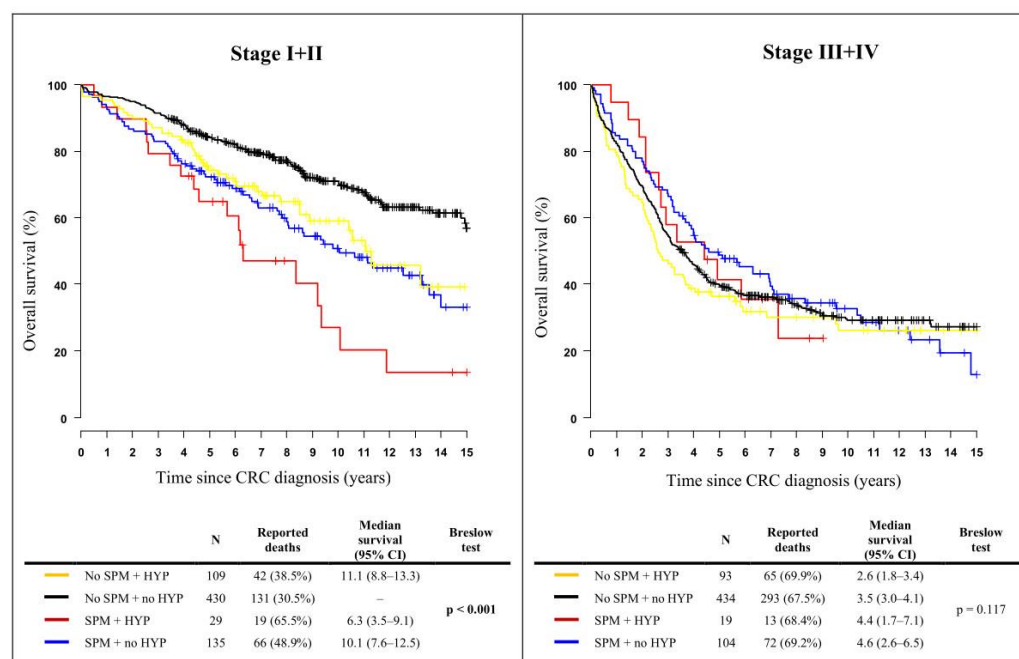


Figure 2. Kaplan–Meier curves of a 15-year survival among colorectal cancer patients (C18–C20), stratified by the occurrence of a second primary malignancy and the use of hypolipidemic drugs, according to clinical stages. SPMs, second primary malignancies; HYP, hypolipidemic treatment; CRC, colorectal cancer.

4. Discussion

In our cohort of CRC patients, we found little evidence of an anticarcinogenic potential of hypolipidemic treatment. However, subgroup analysis of statins and fibrates revealed a weak protective effect of statins on the occurrence of an SPM, but statistical significance was achieved only after an adjustment for known covariates.

There is a paucity of studies addressing the impact of statins on the development of a second malignancy in cancer survivors, except for Lu et al., who did not demonstrate a significant effect of statins on the frequency of second malignancies in a cohort of breast cancer patients [53]. There are several studies that investigated the effect of statins on cancer-specific mortality or cancer recurrence in colorectal cancer patients. Most favor a protective effect, such as the large-population-based studies of Cardwell et al. [54] or Voorneveld et al. [55] that reported cancer-specific mortality reduction in patients with a history of postdiagnosis or prediagnosis statin use, respectively. Correspondingly, several meta-analyses suggest that both pre- and postdiagnostic use of statins might improve the cancer-specific survival [56–58]. Unfortunately, patients who died from second primary cancers were often not included in the cancer-related mortality subgroup, and data on the type and frequency of second malignancies are not available.

In our study, we found a lower incidence of an SPM among statin users but not in patients treated with hypolipidemic drugs in general. This finding implies a specific protective mechanism inherent to statins rather than the treatment of hyperlipidemia as such. Accordingly, several reports have provided evidence that serum lipid levels do not influence CRC recurrence [59]. On the other hand, when hypothesizing about the anticancer effects of statins, it is of note that the reduction of cancer-specific mortality in statin users might not necessarily be associated with a decrease in CRC recurrence. Based on the findings of reduced CRC-specific mortality but not the CRC recurrence rate, Lash et al. suggest that statins do not have a direct anticancer effect but provide postrecurrence survival benefits by another mechanism [60]. This is supported by the findings of Ng et al., who also reported a null association of statin use with CRC outcomes and recurrence rates

in patients with advanced-stage disease [61]. Similarly, the cohort study of Gray et al. [62] did not find any impact of postdiagnosis statin use on cancer-specific survival [62].

Our survival analysis revealed that the occurrence of secondary malignancy or the use of hypolipidemic drugs does not affect overall mortality in advanced-stage colorectal cancer patients. This may indicate that the impact of statins is obscured by a more significant risk factor, such as the advanced stage of the primary cancer itself, the use of chemotherapy, or other covariates that have not been addressed in the analysis. In contrast, our findings in stage I and II colorectal carcinoma show that hypolipidemic medication in combination with an SPM is a significant adverse factor for patient survival. Whether this is attributable to the medication itself or to the diagnosis of hyperlipidemia and other diseases aggregated within the metabolic syndrome remains to be elucidated.

An unexpected finding was the statistically significant increase in gastric and bladder cancer in patients taking hypolipidemic agents. The increased risk of occurrence of bladder cancer in statin users is in accordance with the study of Lundberg et al. [63], who followed a cohort of 22,936 patients with newly detected urothelial bladder cancer. He hypothesized that the tumor-promoting effect of statins might be mediated by mitochondrial changes in urothelial cells caused by metabolic products of statins after their excretion. Most statins are metabolized by the liver and excreted to the bile, except for hydrophilic statins (pravastatin and rosuvastatin), simvastatin, and lovastatin that are typically eliminated by renal clearance [64]. This might be the reason for the idiosyncratic results, indicating a positive relationship between this type of cancer and the use of hypolipidemic agents. A similar association was described by Guercio et al., who also reported a nonsignificant increase in bladder cancer risk among statin users [65] as did the meta-analysis of Zhang et al. [66].

An increased risk of gastric cancer associated with the use of hypolipidemic drugs might be explained by an alteration of the host's cellular adaptive mechanisms to *H. pylori*-induced stress, which involves deregulation of the unfolded protein response (UPR) and autophagy [67]. UPR is a protective mechanism activated by endoplasmic reticulum stress that aims to maintain homeostasis by increasing cellular capacity to process proteins and by inducing autophagy of abundant organelles [68,69]. Statins are thought to stimulate the UPR and, thus, increase cell survival, which might result in the malignant transformation of normal cells or promote an aggressive phenotype of precancerous lesions [70]. Nevertheless, our results contrast with clinical studies that evaluated the impact of statins on the risk of cancer, as most of those reported a chemoprotective potential of these drugs [71–73]. Similarly, several meta-analyses of studies involving gastric cancer cases suggested a significant risk reduction in the incidence of gastric cancer related to the use of statins [74,75]. A reasonable explanation for this contrast might, again, lie in confounding by unmeasured variables, such as obesity, which is often associated with hyperlipidemia as a part of the metabolic syndrome, as well as dietary and lifestyle habits, smoking, or other prognostic factors that were not addressed in our analysis.

In a previous analysis, we showed that diabetes mellitus is a negative prognostic factor in CRC patients with an SPM [76], and our current analysis suggests that the use of statins or the treatment of hyperlipidemia itself might also be predictive of cancer patients' outcomes. To the best of our knowledge, this is the first article evaluating the association between hypolipidemic treatment and the development of SPMs in colorectal cancer patients. The strengths of our study include a long follow-up period of up to 17 years (median follow-up 9.01 years) and the identification of hypolipidemic treatment prior to the diagnosis of the primary cancer, which minimized the impact of immortal time bias [77] on the survival analysis. Our study is based on a large sample and provides reliable information on patient characteristics and the type and frequency of all second malignancies. Due to the retrospective nature of our study, information on the adherence to hypolipidemic treatment and length of statin exposure is missing as are dietary and lifestyle habits, smoking, or other prognostic factors.

5. Conclusions

In our analysis, the use of hypolipidemic agents was associated with a lower incidence of an SPM, where the protective effect was most prominent in statin users. Despite this trend, further analysis revealed a reduction of the overall survival in early-stage colorectal cancer patients with an SPM treated by hypolipidemic drugs. Thus, we recommend that CRC patients using hypolipidemic treatment should be regularly screened not only for CRC recurrence but also for SPMs, particularly bladder and gastric cancer. In a previous analysis, we showed that diabetes mellitus is a negative prognostic factor in CRC patients with an SPM. Similarly, our current results suggest that the use of statins or hyperlipidemia itself might also be predictive of cancer patient outcomes. We propose that patients with chronic diseases, such as hyperlipidemia or diabetes mellitus, are candidates for consistent tertiary prevention based on a personalized analysis of associated risk factors.

Author Contributions: Conceptualization, J.H., M.S.; Data curation, J.H., L.P., T.S.; Formal analysis, J.H., L.P., T.K., L.B.; Funding acquisition, J.H., R.D., R.G., Š.K., T.K.; Investigation, J.H.; Methodology, J.H., I.K., L.B., L.P.; Project administration, J.H.; Writing—original draft, J.H., L.B., L.P., T.K.; Writing—review & editing, J.H., L.B., T.K., R.D., I.K., T.S., M.S., L.M., D.A.K. Supervision, M.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by the Ministry of Health of the Czech Republic, MZ CZ—DRO (MMCI, 00209805) and NU21-09-00558. Supported by RI CZECRIN LM2018128 and BBMRI-CZ LM2018125.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of Masaryk Memorial Cancer Institute (2019/1827/MOU, date of approval: 18 June 2019).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The datasets generated and analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Conflicts of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

References

1. Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic. Cancer Incidence in the Czech Republic; Czech National Cancer Registry. 2018. Available online: <http://www.uzis.cz/registry-nzis/nor> (accessed on 2 February 2022).
2. Murai, T. Cholesterol Lowering: Role in Cancer Prevention and Treatment. *Biol. Chem.* **2015**, *396*, 1–11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Patel, K.K.; Kashfi, K. Lipoproteins and Cancer: The Role of HDL-C, LDL-C, and Cholesterol-Lowering Drugs. *Biochem. Pharmacol.* **2021**, *196*, 114654. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Clendening, J.W.; Pandya, A.; Boutros, P.C.; Ghamrasni, S.E.; Khosravi, F.; Trentin, G.A.; Martirosyan, A.; Hakem, A.; Hakem, R.; Jurisica, I.; et al. Dysregulation of the Mevalonate Pathway Promotes Transformation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 15051–15056. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Giacomini, I.; Gianfanti, F.; Desbats, M.A.; Orso, G.; Berretta, M.; Prayer-Galetti, T.; Ragazzi, E.; Cocetta, V. Cholesterol Metabolic Reprogramming in Cancer and Its Pharmacological Modulation as Therapeutic Strategy. *Front. Oncol.* **2021**, *11*, 682911. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Ding, X.; Zhang, W.; Li, S.; Yang, H. The Role of Cholesterol Metabolism in Cancer. *Am. J. Cancer Res.* **2019**, *9*, 219–227. [[PubMed](#)]
7. Mullen, P.J.; Yu, R.; Longo, J.; Archer, M.C.; Penn, L.Z. The interplay between cell signalling and the mevalonate pathway in cancer. *Nat. Rev. Cancer* **2016**, *16*, 718–731. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Demierre, M.F.; Higgins, P.D.R.; Gruber, S.B.; Hawk, E.; Lippman, S.M. Statins and cancer prevention. *Nat. Rev. Cancer* **2005**, *5*, 930–942. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Follet, J.; Corcos, L.; Baffet, G.; Ezan, F.; Morel, F.; Simon, B.; Le Jossic-Corcos, C. The association of statins and taxanes: An efficient combination trigger of cancer cell apoptosis. *Br. J. Cancer* **2012**, *106*, 685–692. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Kumar, N.; Mandal, C.C. Cholesterol-Lowering Drugs on Akt Signaling for Prevention of Tumorigenesis. *Front. Genet.* **2021**, *12*, 724149. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Tsubaki, M.; Mashimo, K.; Takeda, T.; Kino, T.; Fujita, A.; Itoh, T.; Imano, M.; Sakaguchi, K.; Satou, T.; Nishida, S. Statins inhibited the MIP-1 α expression via inhibition of Ras/ERK and Ras/Akt pathways in myeloma cells. *Biomed. Pharmacother.* **2016**, *78*, 23–29. [[CrossRef](#)]

12. Wood, W.G.; Igbavboa, U.; Muller, W.E.; Eckert, G.P. Statins, Bcl-2 and Apoptosis: Cell Death or Cell Protection? *Mol. Neurobiol.* **2013**, *48*, 308. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Graaf, M.R.; Beiderbeck, A.B.; Egberts, A.C.G.; Richel, D.J.; Guchelaar, H.J. The risk of cancer in users of statins. *J. Clin. Oncol.* **2004**, *22*, 2388–2394. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Wang, A.; Aragaki, A.K.; Tang, J.Y.; Kurian, A.W.; Manson, J.E.; Chlebowski, R.T.; Simon, M.; Desai, P.; Wassertheil-Smoller, S.; Liu, S.; et al. Statin Use and All-Cancer Survival: Prospective Results from the Women’s Health Initiative. *Br. J. Cancer* **2016**, *115*, 129–135. [[CrossRef](#)]
15. Nielsen, S.F.; Nordestgaard, B.G.; Bojesen, S.E. Statin Use and Reduced Cancer-Related Mortality. *N. Engl. J. Med.* **2012**, *367*, 1792–1802. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Ren, Q.W.; Yu, S.Y.; Teng, T.H.K.; Li, X.; Cheung, K.S.; Wu, M.Z.; Li, H.L.; Wong, P.F.; Tse, H.F.; Lam, C.S.P.; et al. Statin Associated Lower Cancer Risk and Related Mortality in Patients with Heart Failure. *Eur. Heart J.* **2021**, *42*, 3049–3059. [[CrossRef](#)]
17. Emilsson, L.; García-Albéniz, X.; Logan, R.W.; Caniglia, E.C.; Kalager, M.; Hernán, M.A. Examining Bias in Studies of Statin Treatment and Survival in Patients With Cancer. *JAMA Oncol.* **2018**, *4*, 63–70. [[CrossRef](#)]
18. Friis, S.; Poulsen, A.H.; Johnsen, S.P.; McLaughlin, J.K.; Fryzek, J.P.; Dalton, S.O.; Sørensen, H.T.; Olsen, J.H. Cancer risk among statin users: A population-based cohort study. *Int. J. Cancer* **2005**, *114*, 643–647. [[CrossRef](#)]
19. Kaye, J.A.; Jick, H. Statin use and cancer risk in the General Practice Research Database. *Br. J. Cancer* **2004**, *90*, 635–637. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Kuoppala, J.; Lamminpää, A.; Pukkala, E. Statins and cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cancer* **2008**, *44*, 2122–2132. [[CrossRef](#)]
21. Dale, K.M.; Coleman, C.I.; White, C.M. Statins and Cancer Risk A Meta-analysis. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **2006**, *295*, 74–80. [[CrossRef](#)]
22. Taylor, M.L.; Wells, B.J.; Smolak, M.J. Statins and cancer: A meta-analysis of case-control studies. *Eur. J. Cancer Prev.* **2008**, *17*, 259–268. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Browning, D.R.L.; Martin, R.M. Statins and risk of cancer: A systematic review and metaanalysis. *Int. J. Cancer* **2007**, *120*, 833–843. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Emberson, J.; Kearney, P.; Blackwell, L.; Newman, C.; Reith, C.; Bhala, N.; Holland, L.; Peto, R.; Keech, A.; Collins, R.; et al. Lack of Effect of Lowering LDL Cholesterol on Cancer: Meta-Analysis of Individual Data from 175,000 People in 27 Randomised Trials of Statin Therapy. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e29849. [[CrossRef](#)]
25. Ahern, T.P.; Pedersen, L.; Tarp, M.; Cronin-Fenton, D.P.; Garne, J.P.; Silliman, R.A.; Sørensen, H.T.; Lash, T.L. Statin Prescriptions and Breast Cancer Recurrence Risk: A Danish Nationwide Prospective Cohort Study. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **2011**, *103*, 1461. [[CrossRef](#)]
26. Murtola, T.J.; Visvanathan, K.; Artama, M.; Vainio, H.; Pukkala, E. Statin Use and Breast Cancer Survival: A Nationwide Cohort Study from Finland. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e110231. [[CrossRef](#)]
27. Menamin, Ú.C.M.; Murray, L.J.; Hughes, C.M.; Cardwell, C.R. Statin use and breast cancer survival: A nationwide cohort study in Scotland. *BMC Cancer* **2016**, *16*, 600. [[CrossRef](#)]
28. Undela, K.; Srikanth, V.; Bansal, D. Statin use and risk of breast cancer: A meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer Res. Treat.* **2012**, *135*, 261–269. [[CrossRef](#)]
29. Bonovas, S.; Filioussi, K.; Tsavaris, N.; Sitaras, N.M. Use of Statins and Breast Cancer: A Meta-Analysis of Seven Randomized Clinical Trials and Nine Observational Studies. *J. Clin. Oncol.* **2016**, *23*, 8606–8612. [[CrossRef](#)]
30. Wu, Q.-J.; Tu, C.; Li, Y.-Y.; Zhu, J.; Qian, K.-Q.; Li, W.-J.; Wu, L.; Wu, Q.-J.; Tu, C.; Li, Y.-Y.; et al. Statin use and breast cancer survival and risk: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* **2015**, *6*, 42988–43004. [[CrossRef](#)]
31. Liu, B.; Yi, Z.; Guan, X.; Zeng, Y.-X.; Ma, F. The relationship between statins and breast cancer prognosis varies by statin type and exposure time: A meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* **2017**, *164*, 1–11. [[CrossRef](#)]
32. Manthravadi, S.; Shrestha, A.; Madhusudhana, S. Impact of statin use on cancer recurrence and mortality in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cancer* **2016**, *139*, 1281–1288. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Shannon, J.; Tewoderos, S.; Garzotto, M.; Beer, T.M.; Derenick, R.; Palma, A.; Farris, P.E. Statins and Prostate Cancer Risk: A Case-Control Study. *Am. J. Epidemiol.* **2005**, *162*, 318–325. [[CrossRef](#)]
34. Lustman, A.; Nakar, S.; Cohen, A.D.; Vinker, S. Statin use and incident prostate cancer risk: Does the statin brand matter? A population-based cohort study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* **2014**, *17*, 6–9. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Flick, E.D.; Habel, L.A.; Chan, K.A.; Van Den Eeden, S.K.; Quinn, V.P.; Haque, R.; Orav, E.J.; Seeger, J.D.; Sadler, M.C.; Quesenberry, C.P.; et al. Statin Use and Risk of Prostate Cancer in the California Men’s Health Study Cohort. *Cancer Epidemiol. Prev. Biomark.* **2007**, *16*, 2218–2225. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Murtola, T.J.; Tammela, T.L.J.; Lahtela, J.; Auvinen, A. Cholesterol-Lowering Drugs and Prostate Cancer Risk: A Population-based Case-Control Study. *Cancer Epidemiol. Prev. Biomark.* **2007**, *16*, 2226–2232. [[CrossRef](#)]
37. Agalliu, I.; Salinas, C.A.; Hansten, P.D.; Ostrander, E.A.; Stanford, J.L. Statin Use and Risk of Prostate Cancer: Results from a Population-based Epidemiologic Study. *Am. J. Epidemiol.* **2008**, *168*, 250–260. [[CrossRef](#)]
38. Coogan, P.F.; Kelly, J.P.; Strom, B.L.; Rosenberg, L. Statin and NSAID Use and Prostate Cancer Risk. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2010**, *19*, 752. [[CrossRef](#)]

39. Jacobs, E.J.; Rodriguez, C.; Bain, E.B.; Wang, Y.; Thun, M.J.; Calle, E.E. Cholesterol-Lowering Drugs and Advanced Prostate Cancer Incidence in a Large U.S. Cohort. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* **2007**, *16*, 2213–2217. [[CrossRef](#)]
40. Platz, E.A.; Tangen, C.M.; Goodman, P.J.; Till, C.; Parnes, H.L.; Figg, W.D.; Albanes, D.; Neuhauser, M.L.; Klein, E.A.; Lucia, M.S.; et al. Statin Drug Use Is Not Associated with Prostate Cancer Risk in Men who are Regularly Screened. *J. Urol.* **2014**, *192*, 379–384. [[CrossRef](#)]
41. Freedland, S.J.; Hamilton, R.J.; Gerber, L.; Banez, L.L.; Moreira, D.M.; Andriole, G.L.; Rittmaster, R.S. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: Results from the REDUCE study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* **2013**, *16*, 254–259. [[CrossRef](#)]
42. Coogan, P.; Smith, J.; Rosenberg, L. Statin use and risk of colorectal cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **2007**, *99*, 32–40. [[CrossRef](#)]
43. Vinogradova, Y.; Hippisley-Cox, J.; Coupland, C.; Logan, R.F. Risk of Colorectal Cancer in Patients Prescribed Statins, Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, and Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Nested Case-Control Study. *Gastroenterology* **2007**, *133*, 393–402. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Bardou, M.; Barkun, A.; Martel, M. Effect of statin therapy on colorectal cancer. *Gut* **2010**, *59*, 1572–1585. [[CrossRef](#)]
45. Liu, Y.; Tang, W.; Wang, J.; Xie, L.; Li, T.; He, Y.; Deng, Y.; Peng, Q.; Li, S.; Qin, X. Association between statin use and colorectal cancer risk: A meta-analysis of 42 studies. *Cancer Causes Control* **2014**, *25*, 237–249. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Kong, R.; Wang, N.; Han, W.; Bao, W.; Lu, J. Fenofibrate Exerts Antitumor Effects in Colon Cancer via Regulation of DNMT1 and CDKN2A. *PPAR Res.* **2021**, *2021*, 6663782. [[CrossRef](#)]
47. Li, T.; Zhang, Q.; Zhang, J.; Yang, G.; Shao, Z.; Luo, J.; Fan, M.; Ni, C.; Wu, Z.; Hu, X. Fenofibrate induces apoptosis of triple-negative breast cancer cells via activation of NF- κ B pathway. *BMC Cancer* **2014**, *14*, 96. [[CrossRef](#)]
48. Hu, D.; Su, C.; Jiang, M.; Shen, Y.; Shi, A.; Zhao, F.; Chen, R.; Shen, Z.; Bao, J.; Tang, W. Fenofibrate inhibited pancreatic cancer cells proliferation via activation of p53 mediated by upregulation of lncRNA MEG3. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2016**, *471*, 290–295. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Li, I.-H.; Shih, J.-H.; Tsai, C.-S.; Chien, W.-C.; Kao, H.-H.; Pan, K.-T.; Cheng, Y.-D.; Kao, L.-T. Inverse Association of Fibrates and Liver Cancer: A Population-Based Case-Control Study in Taiwan. *J. Clin. Pharmacol.* **2019**, *59*, 1170–1176. [[CrossRef](#)]
50. Bonovas, S.; Nikolopoulos, G.K.; Bagos, P.G. Use of Fibrates and Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of 17 Long-Term Randomized Placebo-Controlled Trials. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e45259. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Vogt, A.; Schmid, S.; Heinimann, K.; Frick, H.; Herrmann, C.; Cerny, T.; Omlin, A. Multiple primary tumours: Challenges and approaches, a review. *ESMO Open* **2017**, *2*, 172. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Johnson, C.H.; Peace, S.; Adamo, P.; Fritz, A.; Percy-Laurry, A.; Edwards, B.K. *Multiple Primary and Histology Coding Rules*; National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program: Bethesda, MD, USA, 2007.
53. Lu, Y.C.; Huang, D.W.; Chen, P.T.; Tsai, C.F.; Lin, M.C.; Lin, C.C.; Wang, S.H.; Pan, Y.J. Association between statin use and second cancer risk in breast cancer patients: A nationwide population-based cohort study. *Breast Cancer Res. Treat.* **2021**, *185*, 773–783. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Cardwell, C.R.; Hicks, B.M.; Hughes, C.; Murray, L.J. Statin Use after Colorectal Cancer Diagnosis and Survival: A Population-Based Cohort Study. *J. Clin. Oncol.* **2014**, *32*, 3177–3183. [[CrossRef](#)]
55. Voorneveld, P.W.; Reimers, M.S.; Bastiaannet, E.; Jacobs, R.J.; Van Eijk, R.; Zanders, M.M.J.; Herings, R.M.C.; Van Herk-Sukel, M.P.P.; Kodach, L.L.; Van Wezel, T.; et al. Statin Use After Diagnosis of Colon Cancer and Patient Survival. *Gastroenterology* **2017**, *153*, 470–479.e4. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Ying, Y.; Ling, Y.; Yang, L.; Huang, H.; Hu, X.; Zhao, C.; Huang, H. Prognostic significance of statin use in colorectal cancer. *Medicine* **2015**, *94*, e908. [[CrossRef](#)]
57. Li, Y.; He, X.; Ding, Y.; Chen, H.; Sun, L. Statin uses and mortality in colorectal cancer patients: An updated systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* **2019**, *8*, 3305–3313. [[CrossRef](#)]
58. Cai, H.; Zhang, G.; Wang, Z.; Luo, Z.; Zhou, X. Relationship between the use of statins and patient survival in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0126944. [[CrossRef](#)]
59. Brantley, K.D.; Riis, A.H.; Erichsen, R.; Thorlacius-Ussing, O.; Møller, H.J.; Lash, T.L. The Association of Serum Lipid Levels with Colorectal Cancer Recurrence. *Cancer Epidemiol.* **2020**, *66*, 101725. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
60. Lash, T.L.; Riis, A.H.; Ostfeld, E.B.; Erichsen, R.; Vyberg, M.; Ahern, T.P.; Thorlacius-Ussing, O. Associations of Statin Use With Colorectal Cancer Recurrence and Mortality in a Danish Cohort. *Am. J. Epidemiol.* **2017**, *186*, 679–687. [[CrossRef](#)]
61. Ng, K.; Ogino, S.; Meyerhardt, J.A.; Chan, J.A.; Chan, A.T.; Niedzwiecki, D.; Hollis, D.; Saltz, L.B.; Mayer, R.J.; Benson, A.B.; et al. Relationship Between Statin Use and Colon Cancer Recurrence and Survival: Results From CALGB 89803. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **2011**, *103*, 1540–1551. [[CrossRef](#)]
62. Gray, R.T.; Coleman, H.G.; Hughes, C.; Murray, L.J.; Cardwell, C.R. Statin use and survival in colorectal cancer: Results from a population-based cohort study and an updated systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* **2016**, *45*, 71–81. [[CrossRef](#)]
63. Lundberg, E.; Hagberg, O.; Jahnsen, S.; Ljungberg, B. Association between occurrence of urinary bladder cancer and treatment with statin medication. *Turk. J. Urol.* **2019**, *45*, 97–102. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Mach, F.; Ray, K.K.; Wiklund, O.; Corsini, A.; Catapano, A.L.; Bruckert, E.; De Backer, G.; Hegele, R.A.; Hovingh, G.K.; Jacobson, T.A.; et al. Adverse Effects of Statin Therapy: Perception vs. the Evidence—Focus on Glucose Homeostasis, Cognitive, Renal and Hepatic Function, Haemorrhagic Stroke and Cataract. *Eur. Heart J.* **2018**, *39*, 2526–2539. [[CrossRef](#)]

65. Guercio, V.; Turati, F.; Bosetti, C.; Polesel, J.; Serraino, D.; Montella, M.; Libra, M.; Galfano, A.; La Vecchia, C.; Tavani, A. Bladder cancer risk in users of selected drugs for cardiovascular disease prevention. *Eur. J. Cancer Prev.* **2019**, *28*, 76–80. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Zhang, X.L.; Geng, J.; Zhang, X.P.; Peng, B.; Che, J.P.; Yan, Y.; Wang, G.C.; Xia, S.Q.; Wu, Y.; Zheng, J.H. Statin use and risk of bladder cancer: A meta-analysis. *Cancer Causes Control* **2013**, *24*, 769–776. [[CrossRef](#)]
67. Díaz, P.; Valenzuela Valderrama, M.; Bravo, J.; Quest, A.F.G. Helicobacter Pylori and Gastric Cancer: Adaptive Cellular Mechanisms Involved in Disease Progression. *Front. Microbiol.* **2018**, *9*, 5. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
68. Bernales, S.; McDonald, K.; Walter, P. Autophagy Counterbalances Endoplasmic Reticulum Expansion during the Unfolded Protein Response. *PLoS Biol.* **2006**, *4*, e423. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
69. Healy, S.J.M.; Gorman, A.M.; Mousavi-Shafaei, P.; Gupta, S.; Samali, A. Targeting the Endoplasmic Reticulum-Stress Response as an Anticancer Strategy. *Eur. J. Pharmacol.* **2009**, *625*, 234–246. [[CrossRef](#)]
70. Nazio, F.; Bordi, M.; Cianfanelli, V.; Locatelli, F.; Cecconi, F. Autophagy and Cancer Stem Cells: Molecular Mechanisms and Therapeutic Applications. *Cell Death Differ.* **2019**, *26*, 690–702. [[CrossRef](#)]
71. Chiu, H.-F.; Ho, S.-C.; Chang, C.-C.; Wu, T.-N.; Yang, C.-Y. Statins Are Associated With a Reduced Risk of Gastric Cancer: A Population-Based Case–Control Study. *Am. J. Gastroenterol.* **2011**, *106*, 2098–2103. [[CrossRef](#)]
72. Lee, J.; Lee, S.H.; Hur, K.Y.; Woo, S.Y.; Kim, S.W.; Kang, W.K. Statins and the risk of gastric cancer in diabetes patients. *BMC Cancer* **2012**, *12*, 596. [[CrossRef](#)]
73. You, H.-S.; You, N.; Lee, J.-W.; Lim, H.-J.; Kim, J.; Kang, H.-T. Inverse Association between Statin Use and Stomach Cancer Incidence in Individuals with Hypercholesterolemia, from the 2002–2015 NHIS-HEALS Data. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 1054. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. Singh, P.P.; Singh, S. Statins are associated with reduced risk of gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Oncol.* **2013**, *24*, 1721–1730. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Wu, X.D.; Zeng, K.; Xue, F.Q.; Chen, J.H.; Chen, Y.Q. Statins are associated with reduced risk of gastric cancer: A meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2013**, *69*, 1855–1860. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
76. Halamkova, J.; Kazda, T.; Pehalova, L.; Gonec, R.; Kozakova, S.; Bohovicova, L.; Slaby, O.; Demlova, R.; Svoboda, M.; Kiss, I. The Impact of Diabetes Mellitus on the Second Primary Malignancies in Colorectal Cancer Patients. *Front. Oncol.* **2020**, *10*, 3198. [[CrossRef](#)]
77. Lévesque, L.E.; Hanley, J.A.; Kezouh, A.; Suissa, S. Problem of immortal time bias in cohort studies: Example using statins for preventing progression of diabetes. *BMJ* **2010**, *340*, 907–911. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



Significant current epidemiological trend: Haematological malignancies as subsequent primary tumours in cancer patients

Lucie Pehalova^{a,b,*}, Denisa Krejci^{a,b}, Jana Halamkova^{c,d,e}, Lenka Smardova^f,
Lenka Snajdrova^a, Ladislav Dusek^{a,b}

^a Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

^b Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic, Prague, Czech Republic

^c Department of Comprehensive Cancer Care, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

^d Department of Comprehensive Cancer Care, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

^e Department of Medical Ethics, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

^f Department of Internal Medicine, Haematology and Oncology, University Hospital Brno and Masaryk University, Brno, Czech Republic

ARTICLE INFO

Keywords:

Haematological malignancies
Subsequent primary tumour
Time trends
Standardised incidence ratio
Survival

ABSTRACT

Background: Numbers of patients who develop subsequent primary tumours have markedly increased recently. This study aimed to carry out a comprehensive analysis documenting the risk of incidence of subsequent haematological malignancies.

Methods: The Czech National Cancer Registry was the main data source, containing records of 126,822 haematological malignancies diagnosed in the period 1977–2016. Subsequent haematological malignancies were identified according to IACR rules. Joinpoint regression was employed to assess the time trends. The risk of development of subsequent haematological malignancy was evaluated by the standardised incidence ratio. The Kaplan–Meier curves were used to assess the differences in survival.

Results: Age-standardised incidence of subsequent haematological malignancies increased from 0.5 in 1977 to 9.1 in 2016. In 1992, there was a significant change in the trend: a sharp increase by 7.7 % annually was revealed thereafter. The risk of development of a haematological malignancy was approximately 1.5 times higher in persons with history of any cancer than in the general Czech population. Patients with haematological malignancies – mainly myelodysplastic syndromes, polycythaemia vera and non-Hodgkin lymphoma – were shown to be at the highest risk of developing a subsequent haematological malignancy. While the median survival following a first haematological malignancy was 2.3 years, it was only 1.1 years for subsequent haematological malignancies ($p < 0.001$).

Conclusions: Our study identified the highest-risk diagnoses in terms of development of subsequent haematological malignancy. The results might be useful to set up correctly follow-up procedures from which cancer patients could benefit.

1. Introduction

Over the last few decades, substantial development in cancer

prevention, diagnosis and treatment has led to a significant increase in survival rates of cancer patients. On the other hand, patients with a history of cancer are at a higher risk of developing subsequent primary

Abbreviations: AAPC, Average annual percentage change; ALL, Acute lymphoblastic leukaemia; AML, Acute myeloid leukaemia; APC, Annual percentage change; CI, Confidence interval; CLL, Chronic lymphocytic leukaemia; CML, Chronic myeloid leukaemia; CNCR, Czech National Cancer Registry; ENCR, European Network of Cancer Registries; FPT, First primary tumour; HL, Hodgkin lymphoma; HM, Haematological malignancy; HR, Hazard ratio; IACR, International Association of Cancer Registries; ICD-10, International Classification of Diseases, 10th Revision; ICD-O-3, International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition; MDS, Myelodysplastic syndromes; MM, Multiple myeloma and plasma cell neoplasms; MN, Malignant neoplasm; NHL, Non-Hodgkin lymphoma; PV, Polycythaemia vera; SIR, Standardised incidence ratio; SPT, Subsequent primary tumour; t-AML, Therapy-related myeloid leukaemia; t-MDS, Therapy-related myelodysplastic syndromes; t-MN, Therapy-related myeloid neoplasms.

* Corresponding author at: Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic, Palackeho namesti 4, 128 01, Prague, Czech Republic.

E-mail address: Lucie.Pehalova@uzis.cz (L. Pehalova).

<https://doi.org/10.1016/j.canep.2021.101929>

Received 11 November 2020; Received in revised form 9 March 2021; Accepted 14 March 2021

Available online 2 April 2021

1877-7821/© 2021 Elsevier Ltd. All rights reserved.

tumours (SPT) as a result of many different factors and their mutual interactions (genetic predisposition, previous exposure to radiotherapy and/or chemotherapy, lifestyle, environmental factors, ...) [1]. The development of SPT nowadays presents a major clinical problem because SPT are the main cause of morbidity in a large proportion of long-term cancer survivors [2]. Haematological malignancies (HM) constitute a significant proportion of SPT. The importance of this issue is also apparent from the fact that the World Health Organization issued an update of malignant neoplasms (MN) of lymphoid and haematopoietic tissue in 2016, in which therapy-related myeloid neoplasms (t-MN) are mentioned as a standalone diagnostic group [3]. The majority of t-MN patients are diagnosed with myelodysplastic syndromes (t-MDS) or acute myeloid leukaemia (t-AML) developed from a myelodysplastic syndrome [4,5]. Breast cancer in women as well as lymphomas are most discussed as diagnoses after which subsequent HM might develop [6–17].

In comparison to diagnostic and treatment procedures, much less attention is paid to follow-up procedures. Although patients are followed up regularly after their anticancer treatment, the examinations often only focus on potential relapses in the same location where the first primary tumour had developed. The aim of the study is to investigate the burden of subsequent HM in the Czech Republic using data from the Czech National Cancer Registry. The main objectives are to evaluate time trends, to point out diagnoses that are high-risk from the point of view of development of a subsequent HM and to assess the time to development of a subsequent HM.

2. Methods

2.1. Multiple primary cancers definition

HM were classified as first primary tumours (FPT) or SPT based on standardised IACR rules for coding multiple primary cancers [18]. In brief, tumours are considered as multiple primary malignancies if they occur at different sites and/or are anatomically or morphologically different. Progressions, recurrences or metastases are therefore not considered as SPT.

2.2. Data sources

The unique database of the Czech National Cancer Registry (CNCR) was the main data source [19]. CNCR is a member of the International Association of Cancer Registries (IACR) and cooperates with the European Network of Cancer Registries (ENCR). The CNCR database contains records on all cancers diagnosed in the Czech Republic in the last 40 years (1977–2016) and forms an integral part of comprehensive cancer care. Cancer registration is enshrined in the Czech legislation and is obligatory. Patients with HM were identified according to the International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10), combined with International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition (ICD-O-3), which was used to assign the morphology (Table 1). Furthermore, we used data on demographic structure of the Czech population, as provided by the Czech Statistical Office to calculate year-specific and age-standardised rates [20]. Data on patient deaths were obtained from death certificates [21].

2.3. Statistical analysis

The trend in age-standardised (European standard population [22]) HM incidence was assessed by the joinpoint regression method [23]. Individual models were created for HM as FPT, HM as SPT and HM in total. The annual percentage change (APC) was estimated for individual identified segments, together with 95 % confidence intervals (CI) [24]. The risk of development of HM as SPT after another malignancy for individual locations of the preceding primary tumour was assessed by the standardised incidence ratio (SIR), comparing the observed and

Table 1

Codes of analysed haematological diagnoses.

	ICD-10	ICD-O-3
HL	C81	9650/3–9667/3
NHL	C82–C86	9670/3–9699/3, 9700/3–9719/3, 9727/3–9729/3
MM	C90	9731/3–9734/3
CLL	C91.1	9823/3
CML	C92.1	9875/3
AML	C92.0, C92.4, C92.5, C93.0, C94.0, C94.2	9896/3, 9871/3, 9897/3, 9920/3, 9872/3, 9873/3, 9874/3, 9866/3, 9867/3, 9891/3, 9840/3, 9910/3, 9870/3, 9931/3, 9930/3, 9805/3
ALL	C91.0	9835/3
MDS	D46	9980/3–9989/3
PV	D45	9950/3
Other malignant diagnoses	C88–C96 apart from the above-mentioned diagnoses	–
Other dysplastic changes	D47	–

ICD-10, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision; ICD-O-3, International Classification of Diseases for Oncology, 3rd edition; HL, Hodgkin lymphoma; NHL, non-Hodgkin lymphoma; MM, multiple myeloma and plasma cell neoplasms; CLL, chronic lymphocytic leukaemia; CML, chronic myeloid leukaemia; AML, acute myeloid leukaemia; ALL, acute lymphoblastic leukaemia; MDS, myelodysplastic syndromes; PV, polycythaemia vera.

expected numbers of cases [25]. The expected number of subsequent HM was calculated by applying site- and age-specific incidence rates of HM in the general Czech population to the corresponding person-years at risk in the cohort. The person-years at risk were accumulated for each person from the date of diagnosis of the malignancy in the particular location until the patient's death or the end of follow-up (31 December 2016), whichever occurred first. The observed number of subsequent HM was determined as the number of HM which occurred from the date of diagnosis of the malignancy in the particular location to the patient's death or the end of follow-up. The 95 % CI for SIR was constructed upon the assumption of a Poisson distribution of observed values [26]. Only metachronous tumours (i.e. those diagnosed more than 6 months before the latest HM) were included for the SIR calculation. The time to development of HM as SPT after another tumour was described by median and 25th to 75th percentiles, from the date of diagnosis of the preceding primary tumour to the date of diagnosis of the latest HM in a given patient; again, only metachronous tumours were considered. Patient survival was monitored from the date of diagnosis to the patient's death due to any cause or to the end of follow-up (31 December 2016). The 10-year survival was evaluated as the primary endpoint, cases with 10 or more years of follow-up were censored at 10 years. Differences in the survival of HM as FPT versus HM as SPT were assessed using the Kaplan–Meier survival curve and the log-rank test. Furthermore, median survival rates with corresponding 95 % CI were evaluated. To determine the risk of death from HM as SPT compared to HM as FPT the hazard ratio (HR) with corresponding 95 % CI was calculated. The HR was determined based on the Cox proportional hazards model, adjusted to the year of diagnosis, age at diagnosis, the patient's sex and type of HM diagnosis. The analysis was performed using the R software, version 3.5.3 [27], the IBM SPSS Statistics, version 25 [28] (IBM Corp, 2017) and the Joinpoint Regression Program, version 4.7 [29].

3. Results

3.1. Time-trend analysis

A total of 126,822 HM cases were diagnosed in 1977–2016, out of which 112,626 (88.8 %) were FPT and 14,196 (11.2 %) were SPT. Over

the analysed period, the age-standardised incidence of HM as FPT increased from 22.8 in 1977 to 34.7 in 2016, while HM as SPT increased from 0.5 in 1977 to 9.1 in 2016. The joinpoint regression analysis revealed a very sharp increase in HM cases diagnosed as SPT after 1992 (Fig. 1). Until 1992, the annual increase was 3.6 % (95 % CI: 3.3–3.9 %); afterwards, by contrast, the incidence grew by 7.7 % each year (95 % CI: 7.0–8.4 %). On the other hand, the incidence of HM diagnosed as FPT has slightly decreased in recent years, however, the observed decrease was insignificant ($p = 0.609$).

Time trends in the incidence of FPT and SPT for individual haematological diagnoses in the last 20 years are summarised in Table 2. The largest increase in SPT over time has been reported for polycythaemia vera (PV), MDS and other dysplastic changes. The smallest increase, by contrast, were reported for acute lymphoblastic leukaemia (ALL) and chronic myeloid leukaemia (CML). In all analysed periods, non-Hodgkin lymphoma (NHL) was the most common type of subsequent HM.

3.2. The risk of development of HM as SPT

The risk of development of a HM was approximately 1.5 times higher (SIR: 1.46; 95 % CI: 1.43–1.48) in persons with history of any MN (C00–C97) than in the general Czech population (Table 3). In cases where the preceding neoplasm was a HM, the risk of development of a subsequent HM was more than triple (SIR: 3.22; 95 % CI: 3.03–3.42) that of the general population.

The analysis unequivocally revealed MDS to be the highest-risk diagnosis: the risk of HM development was more than 13 times higher (SIR: 13.45; 95 % CI: 11.12–16.13) than that of the general Czech population. Other high-risk diagnoses, for which the SIR was higher than 2.5, were PV, NHL, HL, other dysplastic haematological changes and other malignant haematological diagnoses. As for solid tumours, testicular cancer, MN of connective and soft tissue, MN of brain and CNS, MN of thyroid gland, ovary cancer and kidney cancer were revealed to be the highest-risk diagnoses.

3.3. Types of HM as SPT

Fig. 2 shows individual types of HM as SPT in locations for which the SIR exceeded 2. Among MDS patients who developed a SPT, 68 % were diagnosed with AML. AML was the most common type of SPT among PV patients as well. In other diagnoses, NHL was the most common subsequent HM, except for other dysplastic changes, where multiple myeloma and plasma cell neoplasms (MM) was the most frequent type.

3.4. Time to the development of HM as SPT

The typical time to the development of a subsequent HM (for all MN combined) was 3–11 years after the FPT diagnosis (Table 3). However,

there were marked differences, depending on the location of the preceding tumour. Median times to the development of a subsequent HM shorter than 4 years were observed for MDS, MN of gallbladder and biliary tract, and MM. On the other hand, the longest median times to the development of a subsequent HM – more than 8.5 years – were observed for gynaecological cancers and testicular cancer. Median times were often lower for tumours occurring mostly in older people (such as prostate cancer), since there is less time to develop a second tumour in the elderly, and higher for tumours occurring at a younger age (testicular cancer, cervical cancer), for the complementary reason.

3.5. Survival

The median duration of follow-up was 2.12 years for the total of the 126,822 HM. In the 10-year period after the HM diagnosis, a total of 92,705 deaths were recorded, out of which 81,723 were HM as FPT (72.6 % of all HM as FPT) and 10,982 were HM as SPT (77.4 % of all HM as SPT). The overall survival of patients diagnosed with HM as SPT was significantly lower than that of patients diagnosed with HM as FPT ($p < 0.001$) (Fig. 3). The median survival for HM as FPT was more than double that of HM as SPT (2.33 years, 95 % CI: 2.27–2.38 vs 1.05 years, 95 % CI: 0.98–1.11). The risk of death from HM as SPT was significantly higher than that from HM as FPT (HR: 1.13, 95 % CI: 1.11–1.16).

4. Discussion

In this study, a systematic analysis was carried out for HM as SPT, which nowadays presents a major clinical problem. Based on data from the Czech National Cancer Registry our analysis covers the period of 40 years. To our knowledge, this is the first population-based study documenting the risk of incidence of subsequent HM in cancer patients that takes into account such a long time period.

Our study has shown a sharp increase in HM diagnosed as SPT after 1992. Until 1990, the use of cytostatic drugs in the Czech Republic was limited as a result of difficult import into a communist country. After 1990, the import and use of cytostatic drugs gradually increased, which might have resulted into the development of subsequent HM with a slight delay.

The risk of development of a HM was 1.6 times higher in persons with a history of non-melanoma skin cancer than in the general Czech population. A similar increase in the risk was also revealed for malignant melanoma of skin. A statistically significantly higher risk of HM development after skin tumours was observed in studies from other countries, too [17,30,31]. As for skin tumours, the higher risk of development of a subsequent HM is probably not a consequence of previous cancer treatment, because surgical removal is the main treatment modality for these tumour types. Many previously published studies showed a reverse relationship between skin tumours and HM, i.e. an increased risk of skin

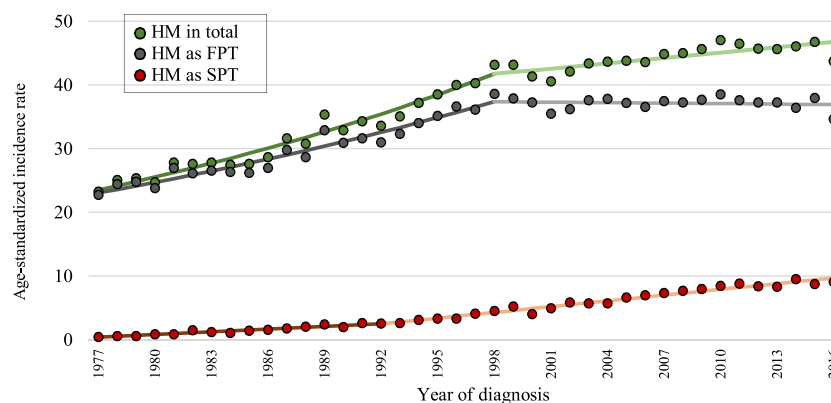


Fig. 1. Joinpoint models for HM as FPT and SPT.

HM, haematological malignancies; FPT, first primary tumour; SPT, subsequent primary tumour.

Table 2

Time trend in the age-standardised incidence of haematological diagnoses as FPT and SPT in 1997–2016.

		Age standardised rate				Change, % (p-value ¹)
		1997–2001	2002–2006	2007–2011	2012–2016	2012–2016 vs 1997–2001
HL	FPT	2.67	2.43	2.40	2.38	−11.1 % (p = 0.013)
	SPT	0.15	0.17	0.22	0.26	+72.7 % (p = 0.001)
NHL	FPT	11.24	11.45	11.85	12.16	+8.1 % (p < 0.001)
	SPT	1.60	2.20	2.55	3.00	+87.3 % (p < 0.001)
MM	FPT	5.21	5.08	4.80	4.94	−5.1 % (p = 0.174)
	SPT	0.51	0.70	0.97	1.06	+108.2 % (p < 0.001)
CLL	FPT	5.88	5.97	5.90	5.27	−10.3 % (p < 0.001)
	SPT	0.91	1.10	1.46	1.46	+59.6 % (p < 0.001)
CML	FPT	1.34	1.08	0.84	0.77	−42.9 % (p < 0.001)
	SPT	0.13	0.17	0.16	0.15	+16.1 % (p = 0.386)
AML	FPT	2.82	3.11	3.05	2.74	−2.7 % (p = 0.402)
	SPT	0.38	0.62	0.83	0.79	+108.2 % (p < 0.001)
ALL	FPT	1.05	0.95	0.99	0.70	−33.3 % (p < 0.001)
	SPT	0.07	0.06	0.09	0.07	+0.1 % (p = 0.953)
MDS	FPT	1.96	2.18	2.77	2.65	+35.1 % (p < 0.001)
	SPT	0.34	0.47	0.77	0.78	+126.0 % (p < 0.001)
PV	FPT	0.74	0.63	0.63	0.66	−10.8 % (p = 0.091)
	SPT	0.06	0.08	0.12	0.14	+149.3 % (p < 0.001)
Other malignant diagnoses	FPT	2.86	2.49	2.20	2.05	−28.3 % (p < 0.001)
	SPT	0.32	0.44	0.57	0.62	+93.0 % (p < 0.001)
Other dysplastic changes	FPT	1.36	1.72	2.29	2.42	+77.4 % (p < 0.001)
	SPT	0.14	0.24	0.39	0.56	+291.5 % (p < 0.001)
HM in total	FPT	37.13	37.08	37.72	36.72	−1.1 % (p = 0.310)
	SPT	4.61	6.25	8.12	8.87	+92.5 % (p < 0.001)

Statistically significant change (significance level 5 %) are marked in bold type. HM, haematological malignancies; FPT, first primary tumour; SPT, subsequent primary tumour; HL, Hodgkin lymphoma; NHL, non-Hodgkin lymphoma; MM, multiple myeloma and plasma cell neoplasms; CLL, chronic lymphocytic leukaemia; CML, chronic myeloid leukaemia; AML, acute myeloid leukaemia; ALL, acute lymphoblastic leukaemia; MDS, myelodysplastic syndromes; PV, polycythaemia vera.

¹ p-value of Mantel-Haenszel chi-square test.

tumours developing after HM and, vice versa, HM developing after skin tumours [15,30–34]. Based on this reverse relationship, Royle et al. (2011) suggested that ultraviolet radiation, which is the main risk factor for skin tumours, might be a risk factor for HM, too. However, the association between ultraviolet radiation and the risk of HM development is not unanimously accepted in literature [35]. Some studies even indicated that ultraviolet radiation has a protective effect as regards HM development [36,37].

Therapy-related myeloid neoplasms (t-MN) – involving t-AML and t-MDS – must be certainly mentioned in connection with HM as SPT. The development of t-MN is attributed to complex interactions of chemotherapeutic agents, radioactivity, genetic factors, environmental factors and patient's comorbidities [4,5,38,39]. Any cytotoxic drug may increase the risk of t-MN development, but alkylating agents, topoisomerase II inhibitors and anabolites are most discussed in literature [4,39]. According to previous studies, HM and breast cancer in women are the most common malignancies preceding the development of t-MN [39–41]. Our study has confirmed a significantly higher risk of HM development after both of these diagnoses. In breast cancer patients, the risk was approximately 1.2 times higher, which is in accordance with the results of previous studies [7–11,13]. According to our findings, the risk of HM development after a previous diagnosis of HM was more than three times higher than that of the general Czech population. MDS was revealed to be the highest-risk diagnosis: the risk of HM development was more than 13 times higher. After MDS, AML was the most frequent haematological diagnosis (68 % of cases); this is in accordance with the clinical fact that transformation to AML is reported in a large proportion of MDS cases [42,43]. HL and NHL are most discussed in literature as haematological diagnoses with an increased risk of development of a subsequent HM. A significantly increased risk for both of these lymphomas was confirmed in our study. However, individual SIR values were slightly different from those mentioned in earlier studies. According to our findings, SIR for HM development after HL was 2.73, which is slightly lower than the ratio published in previous studies [14–16,44]. As for NHL, the SIR was found to be 2.95 in our study. By contrast, this value is slightly higher than those published in previous

studies. The differences in estimated SIR values might be caused by different time periods involved in the analyses, numbers of patients, duration of follow-up, and rules for the definition and classification of SPT. Our study revealed a significantly increased risk of development of a subsequent HM after chronic leukaemias (CLL, CML), which is in accordance with published studies [15,45–52]. Kumar et al. (2019) demonstrated that among subsequent HM after CLL, most of the excess risk was contributed by NHL and by HL, which corresponds to our results. According to our study, 80 % of CLL patients who were diagnosed with a subsequent HM developed a subsequent NHL or HL.

Among solid tumours, our study revealed testis, connective and soft tissue, brain and CNS, thyroid gland, ovary and kidney to be the highest-risk diagnoses (SIR > 1.5). These results are in accord with those in previous studies, which concluded that these diagnoses are high-risk ones [53–59].

HM diagnosed as SPT are frequently associated with a markedly poorer prognosis than HM diagnosed as FPT [39,60,61]. The Kaplan–Meier curves showed significantly worse survival rates for HM as SPT than for HM as FPT. In general, differences in survival curves may be affected by other differences between the two groups such as the year of diagnosis, the patient's age and sex as well as the type of HM. However, our results demonstrated a significantly higher risk of death for HM as SPT as compared to HM as FPT after adjusting to all of the above-mentioned potential confounders. These findings suggest that the differences in survival are not caused by other factors and that HM diagnosed as SPT should be viewed as another diagnostic group in terms of treatment.

4.1. Limitations

Insufficient knowledge of applied treatment modalities is the main limitation of our study. Information about specific therapeutic procedures might reveal the degree of risk of applied therapies or their combinations as regards the development of HM as SPT. The knowledge of applied medicinal products and their doses in individual patients might be particularly useful to prove or disprove the above-mentioned

Table 3
Incidence of HM as SPT in the period 1977–2016.

Location of the primary tumour	Observed number of HM as SPT	Expected number of HM as SPT	SIR (95 % CI)	Median age at the primary tumour diagnosis, years (25th–75th percentile)	Median time to the development of a subsequent HM, years (25th–75th percentile)
MN of lip, oral cavity and pharynx (C00–C14)	198	135.8	1.46 (1.26–1.68)	64 (56–71)	5.3 (2.1–12.3)
MN of oesophagus (C15)	12	8.9	–	–	–
MN of stomach (C16)	139	114.7	1.21 (1.02–1.43)	68 (60–72)	6.0 (1.8–11.7)
MN of colon and rectum (C18–C20)	1,045	947.4	1.10 (1.04–1.17)	67 (60–73)	6.0 (2.8–10.4)
MN of liver and intrahepatic bile ducts (C22)	16	8.2	–	–	–
MN of gallbladder and biliary tract (C23, C24)	22	28.2	0.78 (0.49–1.18)	68 (63–73)	3.3 (1.5–7.3)
MN of pancreas (C25)	31	23.8	1.30 (0.89–1.85)	70 (62–75)	4.1 (1.4–9.2)
MN of larynx (C32)	91	79.5	1.14 (0.92–1.40)	59 (54–67)	6.8 (2.5–14.1)
MN of trachea, bronchus and lung (C33, C34)	226	174.2	1.30 (1.13–1.48)	63 (57–70)	4.2 (1.5–9.2)
Malignant melanoma of skin (C43)	453	285.8	1.59 (1.44–1.74)	65 (56–73)	6.3 (2.6–11.4)
Other MN of skin (C44)	6,620	4,014.2	1.65 (1.61–1.69)	70 (62–76)	5.2 (2.5–10.1)
MN of conn. and soft tissue and periph. nerves (C47, C49)	74	35.0	2.11 (1.66–2.65)	62 (51–70)	5.5 (1.8–12.4)
MN of breast (C50) in women	1,064	888.9	1.20 (1.13–1.27)	63 (54–70)	6.9 (3.5–12.6)
MN of cervix uteri (C53)	216	181.4	1.19 (1.04–1.36)	53 (45–61)	11.5 (5.5–18.3)
MN of uterus (C54, C55)	558	408.8	1.37 (1.25–1.48)	61 (54–67)	9.8 (4.5–16.5)
MN of ovary (C56)	168	105.1	1.60 (1.37–1.86)	60 (49–67)	8.9 (4.3–15.2)
MN of prostate (C61)	947	815.7	1.16 (1.09–1.24)	70 (65–75)	4.6 (2.5–7.7)
MN of testis (C62)	96	43.6	2.20 (1.78–2.69)	41 (31–54)	8.7 (3.4–17.3)
MN of kidney (C64)	472	303.9	1.55 (1.42–1.70)	64 (58–71)	6.7 (2.8–11.1)
MN of bladder (C67)	454	329.6	1.38 (1.25–1.51)	66 (60–73)	5.4 (2.4–9.5)
MN of brain, spin. cord and other parts of CNS (C70–C72)	33	18.8	1.75 (1.21–2.46)	46 (24–57)	4.6 (3.1–11.8)
MN of thyroid gland (C73)	160	100.2	1.60 (1.36–1.86)	56 (46–65)	7.5 (3.7–15.2)
Hodgkin lymphoma	91	33.4	2.73 (2.20–3.35)	47 (29–64)	7.8 (4.0–17.1)
Non-Hodgkin lymphoma	361	122.5	2.95 (2.65–3.27)	60 (50–70)	5.3 (2.5–9.8)
Multiple myeloma and plasma cell neoplasms	57	34.4	1.65 (1.25–2.14)	65 (57–72)	3.9 (1.6–9.0)
Chronic lymphocytic leukaemia	182	77.9	2.34 (2.01–2.70)	63 (57–70)	4.3 (2.7–8.3)
Chronic myeloid leukaemia	20	8.4	2.38 (1.45–3.67)	63 (51–71)	4.2 (2.6–5.0)
Acute myeloid leukaemia	16	5.0	–	–	–
Acute lymphoblastic leukaemia	11	2.9	–	–	–
Myelodysplastic syndromes	116	8.6	13.45 (11.12–16.13)	67 (60–75)	1.7 (1.1–3.6)
Polycythaemia vera	51	11.7	4.38 (3.26–5.76)	63 (57–69)	6.0 (2.7–10.3)
Other malignant haematological diagnoses	47	13.3	3.54 (2.60–4.71)	63 (52–71)	4.1 (1.5–11.7)
Other dysplastic haematological changes	132	18.7	7.07 (5.91–8.38)	64 (58–73)	4.0 (2.0–8.6)
Other malignant neoplasms	299	214.9	1.39 (1.24–1.56)	62 (53–71)	5.2 (2.1–10.2)
In situ neoplasms (D00–D09)	761	485.4	1.57 (1.46–1.68)	67 (53–75)	5.3 (2.1–11.2)
Neopl. of benign and unkn. behav. (D10–D36, D37–D48)	187	111.5	1.68 (1.45–1.94)	67 (56–73)	5.7 (1.9–11.0)
Haematological malignancy	1,084	336.7	3.22 (3.03–3.42)	62 (53–71)	4.4 (1.9–9.1)
All solid tumours (C00–C97 excluding haematological malignancies)	13,394	9,428.4	1.42 (1.40–1.44)	67 (59–74)	5.7 (2.6–10.8)

(continued on next page)

Table 3 (continued)

Location of the primary tumour	Observed number of HM as SPT	Expected number of HM as SPT	SIR (95 % CI)	Median age at the primary tumour diagnosis, years (25th–75th percentile)	Median time to the development of a subsequent HM, years (25th–75th percentile)
All MN (C00–C97) excluding C44	7,563	5,712.0	1.32 (1.29–1.35)	64 (56–71)	6.0 (2.8–11.3)
All MN (C00–C97)	14,183	9,726.1	1.46 (1.43–1.48)	67 (59–74)	5.7 (2.6–10.7)

Statistically significant SIRs (significance level 5 %) are marked in bold type. SIRs, age at the primary tumour diagnosis and time to development of a subsequent HM are only provided for diagnoses where the observed number of HM as SPT was $N \geq 20$. SIR, standardised incidence ratio; CI, confidence interval; HM, haematological malignancy; SPT, subsequent primary tumour; MN, malignant neoplasm.

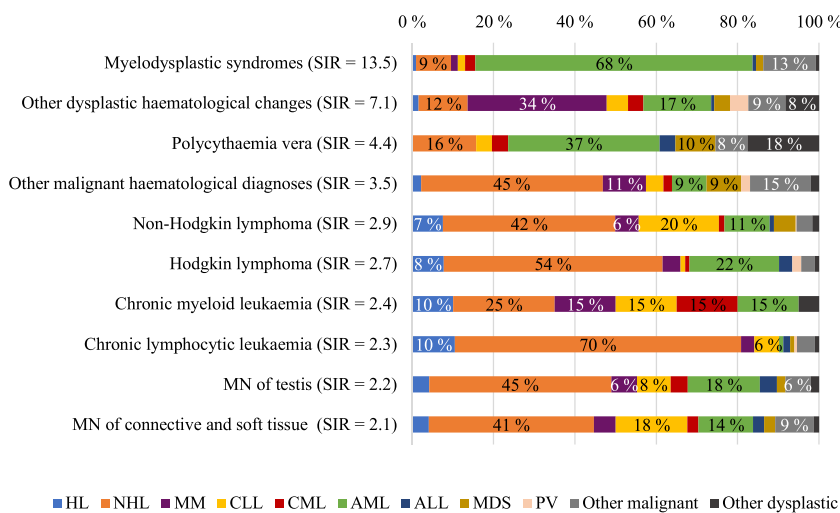


Fig. 2. Proportions of subsequent haematological diagnoses for locations with a high risk of development of a subsequent HM in the period 1977–2016.

Only locations with SIR > 2 are mentioned.

Percentages (%) are only mentioned for subsequent haematological diagnoses accounting for more than 5 %.

HL, Hodgkin lymphoma; NHL, non-Hodgkin lymphoma; MM, multiple myeloma and plasma cell neoplasms; CLL, chronic lymphocytic leukaemia; CML, chronic myeloid leukaemia; AML, acute myeloid leukaemia; ALL, acute lymphoblastic leukaemia; MDS, myelodysplastic syndromes; PV, polycythaemia vera.

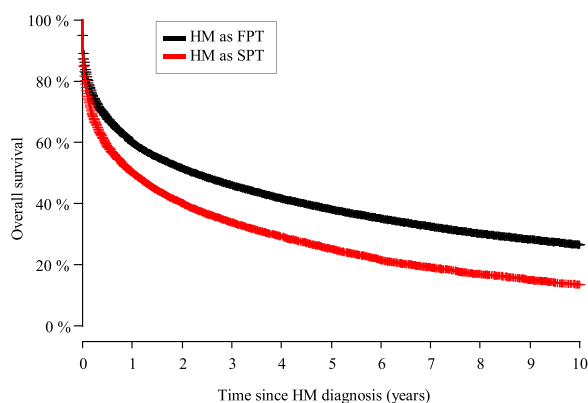


Fig. 3. Kaplan-Meier curves of 10-year survival for HM as FPT and HM as SPT. HM, haematological malignancies; FPT, first primary tumour; SPT, subsequent primary tumour.

associations with the development of t-MN. More detailed specification of SPT development in individual patients would also be helpful, for example whether or not a given SPT was a transformation from FPT. The study was also partially limited in its ability to assess the contribution of changes in HM definitions or coding over time.

5. Conclusions

Our study identified the highest-risk diagnoses in terms of development of subsequent HM. Conclusions from the performed analysis might be useful to set up correctly follow-up procedures for cancer patients in specialised centres and in GP surgeries. Regular haematological examinations should be performed as part of follow-up of patients with a

history of high-risk cancer in terms of developing a subsequent HM, possibly detecting these HM in their early stages. A correctly adjusted follow-up might improve the prognosis of cancer patients: previous studies showed that subsequent malignancies are the main cause of death of long-term cancer survivors, and this applies to different cancer types [2,62,63].

Author contribution

All authors reviewed this draft, contributed and approved the final manuscript.

CRedit authorship contribution statement

Lucie Pehalova: Conceptualization, Methodology, Software, Formal analysis, Investigation, Writing - original draft, Writing - review & editing. **Denisa Krejci:** Conceptualization, Writing - review & editing. **Jana Halamkova:** Writing - review & editing. **Lenka Smardova:** Writing - review & editing. **Lenka Snajdrova:** Writing - review & editing. **Ladislav Dusek:** Conceptualization, Supervision.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Acknowledgements

We would like to thank to all professionals who participated in the collection and management of data in the Czech National Cancer Registry: this study could not have been carried out without their dedicated work.

References

- [1] A. Vogt, S. Schmid, K. Heinemann, et al., Multiple primary tumours: challenges and approaches, a review, *ESMO Open* 2 (2) (2017) 1–15.
- [2] N.G. Zaorsky, T.M. Churilla, B.L. Eggleston, et al., Causes of death among cancer patients, *Ann. Oncol.* 28 (2) (2017) 400–407.
- [3] D.A. Arber, A. Orazi, R. Hasserjian, et al., The 2016 revision to the world health organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia, *Blood* 127 (20) (2016) 2391–2405.
- [4] H. Sill, W. Olipitz, A. Zebisch, E. Schulz, A. Wölfler, Therapy-related myeloid neoplasms: pathobiology and clinical characteristics, *Br. J. Pharmacol.* 162 (4) (2011) 792–805.
- [5] I. Nenova, J. Grudeva-Popova, Carcinogenic potential of antitumor therapies – is the risk predictable? *J BUON* 22 (6) (2017) 1378–1384.
- [6] M.J. Jabagi, N. Vey, A. Goncalves, T. Le Tri, M. Zureik, R. Dray-Spira, Evaluation of the incidence of hematologic malignant neoplasms among breast cancer survivors in France, *JAMA Netw Open* 2 (1) (2019), e187147.
- [7] R.A. Howard, E.S. Gilbert, B.E. Chen, et al., Leukemia following breast cancer: an international population-based study of 376,825 women, *Breast Cancer Res. Treat.* 105 (3) (2007) 359–368.
- [8] G. Beadle, P. Baade, L. Fritschi, Acute myeloid leukemia after breast cancer: a population-based comparison with hematological malignancies and other cancers, *Ann. Oncol.* 20 (1) (2009) 103–109.
- [9] M. Schaapveld, O. Visser, M.J. Louwman, et al., Risk of new primary nonbreast cancers after breast cancer treatment: a Dutch population-based study, *J. Clin. Oncol.* 26 (8) (2008) 1239–1246.
- [10] K.-D. Lee, S.-C. Chen, C.H. Chan, et al., Increased risk for second primary malignancies in women with breast cancer diagnosed at young age: a population-based study in Taiwan, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 17 (10) (2008) 2647–2655.
- [11] Y.M. Kirova, Y. De Rycke, L. Gambotti, J.-Y. Pierga, B. Asselain, A. Fourquet, Second malignancies after breast cancer: the impact of different treatment modalities, *Br. J. Cancer* 98 (5) (2008) 870–874.
- [12] R. Renella, H.M. Verkooijen, G. Fioretta, et al., Increased risk of acute myeloid leukaemia after treatment for breast cancer, *Breast* 15 (5) (2006) 614–619.
- [13] H.M. Verkooijen, G. Fioretta, E. Rapiti, et al., Family history of breast or ovarian cancer modifies the risk of secondary leukemia after breast cancer: results from a population-based study, *Int. J. Cancer* 122 (5) (2008) 1114–1117.
- [14] N. Baras, S. Dahm, J. Haberland, et al., Subsequent malignancies among long-term survivors of hodgkin lymphoma and non-hodgkin lymphoma: a pooled analysis of German cancer registry data (1990–2012), *Br J Haematol.* 177 (2) (2017) 226–242.
- [15] J.S. Royle, P. Baade, D. Joske, L. Fritschi, Risk of second cancer after lymphohematopoietic neoplasm, *Int. J. Cancer* 129 (4) (2011) 910–919.
- [16] C. Dong, K. Hemminki, Second primary neoplasms among 53 159 haematolymphoproliferative malignancy patients in Sweden, 1958–1996: a search for common mechanisms, *Br. J. Cancer* 85 (7) (2001) 997–1005.
- [17] P. Brennan, G. Scélo, K. Hemminki, et al., Second primary cancers among 109 000 cases of non-hodgkin's lymphoma, *Br. J. Cancer* 93 (1) (2005) 159–166.
- [18] IACR, ENCR, International Rules for Multiple Primary Cancers (ICD-0 Third Edition), IARC, Lyon, 2021. Available from: http://www.iacr.com.fr/images/doc/MPrules_july2004.pdf [cited 2020 February 11].
- [19] Institute of Health Information, Statistics of the Czech Republic, Czech National Cancer Registry, 2021. Available from: <http://www.uzis.cz/registry-nzis/nor> [cited 2020 August 20].
- [20] Czech statistical office, Demographic Yearbook of the Czech Republic - 2017, 2021. Available from: <https://www.czso.cz/csu/czso/statistical-yearbook-of-the-czech-republic> [cited 2020 March 8].
- [21] Institute of Health Information, Statistics of the Czech Republic, Death Certificate System, 2021. Available from: <http://www.uzis.cz/registry-nzis/list-prohlidce-z-emreleho> [cited 2020 May 16].
- [22] H.J. Kim, M.P. Fay, E.J. Feuer, D.N. Midthune, Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates, *Stat. Med.* 19 (3) (2000) 335–351.
- [23] M. Pace, E. Cayotte, L. Agafitei, et al., Revision of the European Standard Population: Report of Eurostat's Task Force: 2013 Edition, Publications Office, Luxembourg, 2013.
- [24] D.G. Kleinbaum, L.L. Kupper, Applied Regression Analysis and Other Multivariable Methods, Duxbury Press, 1988, 556 p.
- [25] B.S. Schoenberg, M.H. Myers, Statistical methods for studying multiple primary malignant neoplasms, *Cancer* 40 (4 Suppl) (1977) 1892–1898.
- [26] N.E. Breslow, N.E. Day, Statistical methods in cancer research. Volume II - the design and analysis of cohort studies, *IARC Sci. Publ.* 1 (82) (1987) 1–406.
- [27] R Core Team, R: A Language and Environment for Statistical Computing, Available from: R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2019 <https://www.R-project.org/>.
- [28] IBM Corp. Released, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0, IBM Corp., Armonk, NY, 2017.
- [29] Joinpoint Regression Program – Surveillance Research Program, 2021. Available from: <https://surveillance.cancer.gov/>.
- [30] J. Adami, M. Frisch, J. Yuen, B. Glimelius, M. Melbye, Evidence of an association between non-hodgkin's lymphoma and skin cancer, *BMJ* 310 (6993) (1995) 1491–1495.
- [31] S.S. Hu, D.G. Federman, F.C. Ma, R.S. Kirsner, Skin cancer and non-hodgkin's lymphoma: examining the link, *Dermatol. Surg.* 31 (1) (2005) 76–82.
- [32] L.B. Travis, R.E. Curtis, J.D. Boice, B.F. Hankey, J.F. Fraumeni, Second cancers following non-hodgkin's lymphoma, *Cancer* 67 (7) (1991) 2002–2009.
- [33] P. Brennan, M. Coates, B. Armstrong, D. Colin, P. Boffetta, Second primary neoplasms following non-hodgkin's lymphoma in New South Wales, Australia, *Br. J. Cancer* 82 (7) (2000) 1344–1347.
- [34] F. Levi, L. Randimbison, V.C. Te, C. La Vecchia, Non-hodgkin's lymphomas, chronic lymphocytic leukaemias and skin cancers, *Br. J. Cancer* 74 (11) (1996) 1847–1850.
- [35] K.E. Smedby, H. Hjalgrim, M. Melbye, et al., Ultraviolet radiation exposure and risk of malignant lymphomas, *J. Natl. Cancer Inst.* 97 (3) (2005) 199–209.
- [36] B.K. Armstrong, A. Kricker, Sun exposure and non-hodgkin lymphoma, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 16 (3) (2007) 396–400.
- [37] A. Monnereau, S.L. Glaser, C.W. Schupp, et al., Exposure to UV radiation and risk of hodgkin lymphoma: a pooled analysis, *Blood* 122 (20) (2013) 3492–3499.
- [38] R.A. Larson, Therapy-related myeloid neoplasms, *Haematologica* 94 (4) (2009) 454–459.
- [39] M.E. McNerney, L.A. Godley, M.M. Le Beau, Therapy-related myeloid neoplasms: when genetics and environment collide, *Nat. Rev. Cancer* 17 (9) (2017) 513–527.
- [40] M.R. Smith, D. Neuberg, I.W. Flinn, et al., Incidence of therapy-related myeloid neoplasia after initial therapy for chronic lymphocytic leukemia with fludarabine-cyclophosphamide versus fludarabine: long-term follow-up of US intergroup study E2997, *Blood* 118 (13) (2011) 3525–3527.
- [41] J.O. Armitage, P.P. Carbone, J.M. Connors, A. Levine, J.M. Bennett, S. Kroll, Treatment-related myelodysplasia and acute leukemia in non-hodgkin's lymphoma patients, *J. Clin. Oncol.* 21 (5) (2003) 897–906.
- [42] E. Jabbour, H. Ghanem, X. Huang, et al., Acute myeloid leukemia following myelodysplastic syndrome and failure of therapy with hypomethylating agents: an emerging entity with a poor prognosis, *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk* 14 (2) (2014) 93–97.
- [43] A. Pourmousa, K. Kwan, An unlikely Rapid transformation of myelodysplastic syndrome to acute leukemia: a case report, *Perm J* 21 (1) (2017) 1–5.
- [44] A.F. Abrahamson, A. Andersen, O. Nome, et al., Long-term risk of second malignancy after treatment of hodgkin's disease: the influence of treatment, age and follow-up time, *Ann. Oncol.* 13 (11) (2002) 1786–1791.
- [45] V. Kumar, S. Ailawadhi, L. Bojanini, et al., Trends in the risk of second primary malignancies among survivors of chronic lymphocytic leukemia, *Blood* 9 (10) (2019) 75.
- [46] C. Schöllkopf, D. Rosendahl, K. Rostgaard, C. Pipper, H. Hjalgrim, Risk of second cancer after chronic lymphocytic leukemia, *Int. J. Cancer* 121 (1) (2007) 151–156.
- [47] V. Kumar, M. Garg, N. Chaudhary, A.B. Chandra, An observational study on risk of secondary cancers in chronic myeloid leukemia patients in the TKI era in the United States, *Peer J* 6 (2018), e4342.
- [48] O. Benjamini, P. Jain, L. Trinh, et al., Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia who received frontline fludarabine, cyclophosphamide and rituximab therapy: distribution and clinical outcomes, *Leuk. Lymphoma* 56 (6) (2015) 1643–1650.
- [49] V. Callea, M. Brugiatielli, C. Stelitano, M. Gentile, F. Nobile, F. Morabito, Incidence of second neoplasia in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia treated with chlorambucil maintenance chemotherapy, *Leuk. Lymphoma* 47 (11) (2006) 2314–2320.
- [50] M. Colović, N. Suvajdžić, G. Janković, et al., Therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine and cyclophosphamide, *Biomed. Pharmacother.* 65 (5) (2011) 319–321.
- [51] V.A. Morrison, K.R. Rai, B.L. Peterson, et al., Therapy-related myeloid leukemias are observed in patients with chronic lymphocytic leukemia after treatment with fludarabine and chlorambucil: results of an intergroup study, cancer and leukemia group B 9011, *J. Clin. Oncol.* 20 (18) (2002) 3878–3884.
- [52] Y. Zhou, G. Tang, L.J. Medeiros, et al., Therapy-related myeloid neoplasms following fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, *Mod. Pathol.* 25 (2) (2012) 237–245.
- [53] M.E. Downing, G.S. Dite, M.L. Ballinger, The International sarcoma kindred study consortium. An increased incidence of hodgkin's lymphoma in patients with adult-onset sarcoma, *Clin. Sarcoma Res* 2 (1) (2012) 1–9.
- [54] D. Robinson, H. Møller, A. Horwich, Mortality and incidence of second cancers following treatment for testicular cancer, *Br. J. Cancer* 96 (3) (2007) 529–533.
- [55] Y.-P. Hung, C.-J. Liu, Y.-W. Hu, et al., Secondary primary malignancy risk in patients with ovarian cancer in Taiwan: a nationwide population-based study, *Medicine* 94 (38) (2015) e1626.
- [56] C. Beisland, O. Talleraas, A. Bakke, J. Norstein, Multiple primary malignancies in patients with renal cell carcinoma: a national population-based cohort study, *BJU Int* 97 (4) (2006) 698–702.
- [57] J.Y. Joung, W.-A. Kwon, et al., Second primary cancer risk among kidney cancer patients in Korea: a population-based cohort study, *Cancer Res Treat* 50 (1) (2018) 293–301.
- [58] A.M. Goldstein, J. Yuen, M.A. Tucker, Second cancers after medulloblastoma: population-based results from the United States and Sweden, *Cancer Causes Control.* 8 (6) (1997) 865–871.

- [59] T.C. Sandeep, M.W.J. Strachan, R.M. Reynolds, et al., Second primary cancers in thyroid cancer patients: a multinational record linkage study, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91 (5) (2006) 1819–1825.
- [60] A. Swaika, R.D. Frank, D. Yang, et al., Second primary acute lymphoblastic leukemia in adults: a SEER analysis of incidence and outcomes, *Cancer Med* 7 (2) (2018) 499–507.
- [61] G. Jonsdottir, S.H. Lund, M. Björkholm, et al., The impact of prior malignancies on second malignancies and survival in MM patients: a population-based study, *Blood Adv* 1 (25) (2017) 2392–2398.
- [62] M.J. Matasar, J.S. Ford, E.R. Riedel, T. Salz, K.C. Oeffinger, D.J. Straus, Late morbidity and mortality in patients with hodgkin's lymphoma treated during adulthood, *J. Natl. Cancer Inst.* 107 (4) (2015).
- [63] A.M. van Eggermond, M. Schaapveld, P.J. Lugtenburg, et al., Risk of multiple primary malignancies following treatment of hodgkin lymphoma, *Blood* 124 (3) (2014) 319–327.

Aktuální doporučení pro prevenci a terapii venózní trombembolické nemoci u onkologicky nemocných

Current Recommendations for the Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Cancer Patients

Halámková J.^{1,2}, Penka M.³

¹ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

² Ústav lékařské etiky, LF MU, Brno

³ Oddělení klinické hematologie, LF MU a FN Brno

Souhrn

Během svého onkologického onemocnění prodělá venózní tromboembolickou nemoc (VTE) kolem 20 % pacientů. Aktivní nádorové onemocnění společně s onkologickou léčbou toto riziko dále výrazně zvyšuje, pravděpodobnost vzniku VTE stoupá v prvních 6 měsících od stanovení diagnózy. Nejčastěji VTE doprovází hematoonkologická onemocnění, nádory centrálního nervového systému, gastrointestinálního traktu, prsu, plic, ovarií a dělohy. Přítomnost vzdálených metastáz společně se zavedením centrálního venózního katetru toto riziko ještě zvyšuje. Onkologicky nemocný pacient má během antikoagulační terapie také 2–5× vyšší riziko rekurence VTE proti pacientovi bez malignity a současně 2–6× vyšší riziko závažného krvácení. Tromboembolická nemoc je také nezávislým prognostickým faktorem úmrtí pacientů s malignitou. Prevence a léčba VTE je tak součástí každodenní praxe onkologa, který by měl znát základní doporučení, týkající se jednotlivých léčebných postupů a klinických situací, které mohou u onkologicky nemocného nastat a měl by být schopen je adekvátně vyřešit. Je třeba myslet i na jistá specifika, která profylaxi, diagnostiku a léčbu žilního tromboembolismu v rámci onkologické péče provázejí. Mezinárodní iniciativa pro trombózu a nádorová onemocnění (ITAC-CME) vytvořila mobilní aplikaci, která se zakládá na mezinárodních pokynech pro prevenci a léčbu VTE. Jedná se o jednoduchý schématický algoritmus pro rozhodování, který pomáhá volit správné léčebné strategie a podporuje uvážlivé a odpovídající použití antikoagulancií v profylaxi a v léčbě VTE u pacientů s nádorovým onemocněním. Toto sdělení je souhrnem základních doporučení aplikovatelných v běžné klinické praxi.

Klíčová slova

embolie a trombóza – zhoubný nádor – trombóza centrálního venózního katetru – doporučení

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

This work was supported by Czech Ministry of Health – RVO (MMCI, 00209805).

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

The authors declare 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. Jana Halámková, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče
LF MU a Masarykův onkologický
ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: jana.halamkova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 8. 2016

Přijato/Accepted: 26. 10. 2016

doi: 10.14735/amko2017100

Summary

About 20% of patients suffer from venous thromboembolism (VTE) during oncology disease. Active cancer, along with cancer therapy, increases the risk of VTE, especially in the first 6 months after diagnosis. Most often VTE accompanies haematological malignancies and CNS tumours, and gastrointestinal, breast, lung, ovary and uterine cancer. The presence of distant metastases, together with the implantation of a central venous catheter, increases the risk even more. A cancer patient also has a 2–5× higher risk of recurrence of VTE during anticoagulant therapy than patients without a malignancy, as well as a 2–6× higher risk of serious bleeding. Thromboembolic disease is also an independent prognostic factor for death in patients with malignant tumours. Management of VTE is a part of everyday oncological practice, and oncologists should be aware of the basic recommendations regarding individual medical procedures and the clinical situations that may occur in cancer patients. They should also be able to adequately treat VTE when it occurs. It is necessary to consider some specificity during prophylaxis, diagnostics and treatment of venous thromboembolism in cancer care. The International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC-CME) has created a mobile application based on international guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism. It is a simple schematic algorithm for making decisions, and it helps in choosing the best therapeutic strategy and supports the judicious and appropriate use of anticoagulants for prophylaxis and treatment of VTE in cancer patients. This text contains a summary of the recommendations applicable in routine clinical practice.

Key words

venous thromboembolism – cancer – central venous catheter thrombosis – guidelines

Úvod

Během svého onkologického onemocnění prodělá venózní trombembolickou nemoc (venous thromboembolism – VTE) kolem 20 % pacientů. Aktivní nádorové onemocnění zvyšuje u těchto nemocných riziko vzniku VTE 4,1–6,9×, spo-

lečně s chemoterapií je pak toto riziko ještě vyšší (6,5–9,9×) [1]. Se stoupající incidencí nádorových onemocnění stoupá i výskyt venózního trombembolismu vznikajícího v souvislosti s nádorem. Prevence a léčba VTE je tak součástí každodenní praxe onkologa. Nejčastěji VTE

doprovází hematoonkologická onemocnění, zhoubné nádory centrálního nervového systému, gastrointestinálního traktu, prsu, plic, ovarií a dělohy. Přítomnost vzdálených metastáz společně se zavedením centrálního venózního katetru toto riziko ještě zvyšuje. Pravděpodobnost vzniku VTE se v průběhu onemocnění mění, nejvyšší je v prvních 6 měsících od stanovení diagnózy, následně stoupá s případným operačním zákrokem, systémovou léčbou či hospitalizací. Pokud se pacienta podaří uvést do kompletní remise, riziko VTE klesá a opět roste se vznikem vzdálených metastáz a následně v preterminálním a terminálním stadiu onemocnění. Onkologicky nemocný pacient má během antikoagulační terapie také 2–5× vyšší riziko recurence VTE proti pacientovi bez malignity a současně 2–6× vyšší riziko závažného krvácení [2,3]. Trombembolická nemoc je také nezávislým prognostickým faktorem úmrtí pacientů s malignitou (graf 1) [1]. Rizikové faktory pro vznik VTE v přítomnosti nádorového onemocnění jsou shrnuty v tab. 1.

Tab. 1. Rizikové faktory pro vznik VTE [12–16].

Faktory na straně pacienta

- vyšší věk (zejména > 65 let)
- rasa (africká > asijská)
- obezita
- komorbidita
- předchozí anamnéza VTE
- dědičné protrombotické mutace
- těhotenství

Faktory v souvislosti s nádorovým onemocněním

- primární lokalizace nádorového onemocnění (zejména pankreas, gastrointestinální trakt, mozek, plíce, gynekologické, renální, hematologické nádory)
- začátek 3–6 měsíců od stanovení diagnózy
- probíhající metastazující onemocnění

Faktory v souvislosti s léčbou

- velký operační zákrok v nedávné době
- probíhající hospitalizace
- centrální žilní katetr
- aktivní chemoterapie
- aktivní hormonální léčba
- současná nebo recentní antiangiogenní léčba (thalidomid, lenalidomid, bevacizumab)
- současná léčba erytrocyty stimulujícími faktory

VTE – venózní trombembolická nemoc

Farmakologická profylaxe venózního trombembolismu

Doporučení pro farmakologickou profylaxi u onkologického pacienta – chirurgický výkon

Operační riziko vzniku VTE u pacienta s aktivním onkologickým onemocněním je 2× vyšší než u operace z jiné než onkologické příčiny.

- V prevenci VTE se u operovaných pacientů s malignitou doporučuje nejvyšší možná profylaktická dávka nízkomolekulárního heparinu (low molecular weight heparin – LMWH) 1× denně nebo nízká dávka nefrakcionovaného heparinu (unfractionated heparin – UFH) 3× denně, zahájení 12–2 hod před výkonem a následně 7–10 dní, aplikace LMWH 1× denně je výhodnější.
- U pacientů s vysokým rizikem VTE, nízkým rizikem krvácení, po laparotomickém, příp. rozsáhlém chirurgickém výkonu je doporučena prodloužená profylaxe 4 týdny.
- V případě laparoskopie platí obdobná doporučení jako u laparotomie [1].

Doporučení pro farmakologickou profylaxi u onkologického pacienta – nechirurgická terapie

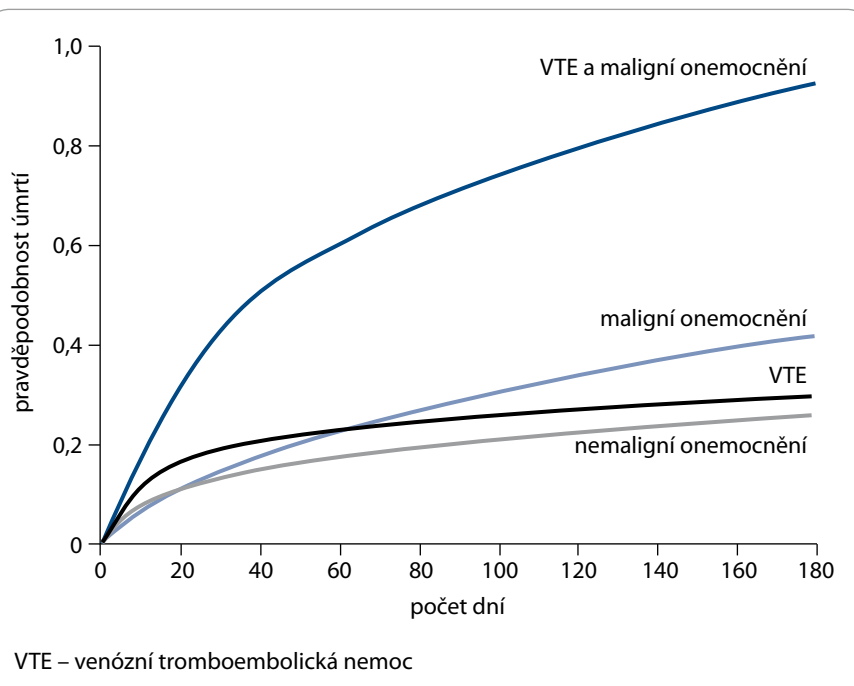
- U hospitalizovaných onkologických pacientů léčených chemoterapií, radioterapií, hormonoterapií či cílenou léčbou se profylaxe VTE doporučuje, zatímco u nemocných v ambulantní péči rutinně antitrombotická profylaxe doporučena není [4].
- Farmakologickou profylaxi VTE lze indikovat u ambulantních pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem pankreatu, kteří jsou léčení chemoterapií a mají nízké riziko krvácení a vysoké riziko VTE. Farmakologickou profylaxi lze doporučit i u ambulantních pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem plic léčených chemoterapií s nízkým rizikem krvácení a vysokým rizikem VTE (studie PROTECT, TOPIC 2) [1,2,5–8].
- Farmakologická profylaxe VTE je doporučena u pacientů s mnohočetným myelomem léčených talidomidem nebo lenalidomidem v kombinaci se steroidy a/nebo chemoterapií (v tomto případě lze volit mezi LMWH v profylaktických dávkách, warfarinem v nízkých nebo terapeutických dávkách, ale také kyselinou acetylsalicylovou v nízké dávce) [9].
- Prevence VTE se jednoznačně doporučuje u hospitalizovaných farmakologicky léčených málo mobilních pacientů s malignitou.
- U pacientů s centrálním žilním katectrem se primární profylaxe VTE nedoporučuje.

Tab. 2. Prediktivní model pro vznik VTE v přítomnosti nádorového onemocnění [15].

Charakteristika pacienta	Skóre rizika
lokalizace nádoru	
• velmi vysoké riziko (žaludek, pankreas)	2
• vysoké riziko (plíce, lymfom, gynekologické orgány, močový měchýř, varlata)	1
počet trombocytů $\geq 350 \times 10^9/l$	1
hladina hemoglobinu $< 100 \text{ g/l}$ nebo užívání erytrocyty stimulující faktory	1
počet leukocytů před chemoterapií $> 11,0 \times 10^9/l$	1
BMI ≥ 35	1

Souhrnné skóre ≥ 3 označuje vysoké riziko (7% riziko vzniku VTE) u mimonemocničních pacientů s nádorovým onemocněním.

VTE – venózní tromboembolická nemoc, BMI – body mass index



Graf 1. Pravděpodobnost úmrtí pacienta po proběhlé hospitalizaci podle Levitan et al [12].

Specifické situace v onkologii

- U pacientů s těžkým renálním selháním (clearance kreatininu $< 30 \text{ ml/min}$) lze použít mechanickou profylaxi a individuálně lze zvážit farmakologickou profylaxi (po individuálním zvážení lze použít UFH).
- U pacientů s malignitou a mírnou trombocytopenií – při počtu trombocytů $> 80 \times 10^9/l$ – lze použít farma-

kologickou profylaxi, pokud je počet trombocytů $< 80 \times 10^9/l$, lze individuálně uvažovat o farmakologické profylaxi za důsledné laboratorní a klinické monitorace, při počtu trombocytů $< 50 \times 10^9/l$ je antikoagulační terapie kontraindikována.

- U gravidních pacientek s karcinomem je nutno provádět standardní profylaxi [1].

Tab. 3. Wellsova klinická kritéria pro diagnostiku HŽT.

Kritérium	Hodnocení (body)
aktivní nádor	1
paréza, plegie, sádra, jiná imobilizace	1
větší operace v posledním měsíci	1
lokalizovaná bolest končetiny	1
otok celé končetiny	1
obvod lýtky > 3 cm v porovnání se zdravou končetinou	1
vytlačitelný otok končetiny	1
dilatace podkožních žil	1
HŽT v anamnéze	1
Je pravděpodobnější jiná diagnóza než HŽT?	-2

Počet bodů	Pravděpodobnost HŽT
≤ 0	nízká
2	střední
≥ 3	vysoká

HŽT – hluboká žilní trombóza

Pro výpočet pravděpodobného vzniku VTE lze využít např. prediktivní model pro vznik trombózy (tab. 2).

Diagnostika venózního trombembolizmu

Hlavní klinické projevy hluboké žilní trombózy (HŽT) jsou bolest končetiny, otok, barevné změny končetiny, zvýšená náplň žil, jedná se však o nespecifické a nespolehlivé symptomy. Homansovo případně plantární znamení může být zavádějící. U hospitalizovaných a starších pacientů často probíhá HŽT asymptomaticky. Na základě klinického vyšetření a anamnézy většinou nelze HŽT diagnostikovat, proto byly vypracovány nejrůznější skórovací systémy. Lze využít např. Wellsova klinická kritéria (tab. 3). **Mezinárodní iniciativa pro trombózu a nádorová onemocnění (ITAC-CME)** vytvořila mobilní aplikaci, která se zakládá na mezinárodních pokynech pro prevenci a léčbu VTE. Jedná se o jednoduchý schematický algoritmus pro rozhodování, který pomáhá volit správné léčebné strategie a podporuje uvážlivé a odpovídající použití antikoagulancií v profylaxi a v léčbě VTE u pacientů s nádorovým onemocněním. Je k dispozici

k volnému stažení na <https://www.ita-ccme.com/en/practice-guidelines/guidelines-app>.

Vzhledem k možným tichým příznakům HŽT musí být každé klinické podezření řádně verifikováno zobrazovací metodou. Vyšetřovací metodou první volby je kompresní celokončetinová ultrasonografie, která má vysokou senzitivitu (91–97 %) i specifitu (91–94 %), jako metodu druhé volby lze využít i CT flebografie, kterou lze kombinovat s CT angiografií k vyloučení současně probíhající plicní embolie, případně flebografie MRI, která je také metodou druhé volby. RTG flebografie se dnes již běžně nepoužívá. Vyšetření D dimerů lze, vzhledem k modifikaci hladiny samotným nádorovým onemocněním, využít pouze k vyloučení VTE, nikoliv k potvrzení, senzitivita tohoto vyšetření je 93 %, specifita je však pouze kolem 25 %. Stanovení hladiny D dimerů má však negativní prediktivní výpovědní hodnotu 99,5 %, v případě, že je jejich hladina v normálním laboratorním rozmezí, pak se s velkou pravděpodobností o VTE nejedná [1].

Z klinických příznaků plicní embolie se jedná nejčastěji o dušnost, bolesti na hrudníku, hypotenzi, tachykardii, pří-

padně synkopu. Kašel či hemoptýza jsou jako prvotní projev plicní embolie vzácnější. V případě hemodynamické stability pacienta s malou nebo střední pravděpodobností vzniku plicní embolie provádíme vyšetření D dimerů, pokud jsou pozitivní, pak došetříme provedením spirálního CT plic. U hemodynamicky nestabilních pacientů je pak spirální CT plic metodou volby. Pokud není CT dostupné, je metodou druhé volby ventilačně-perfuzní plicní scintigrafie. Dalšími pomocnými metodami je pak RTG plic, echokardiografie srdce, EKG, BNP (natriuretický peptid B), NT proBNP (N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B), troponin [1].

Terapie VTE u pacientů s maligním onemocněním

Základem konzervativní léčby VTE u onkologických pacientů je podání LMWH. Trombolýza není pro onkologické pacienty metodou volby z důvodu rizika krvácení, může však být ve specifických případech zvažována. V případě kontraindikace antikoagulační terapie či recidiv i přes adekvátní antikoagulační léčbu lze zvážit zavedení kaválního filtru, ten však není indikován jako primární profylaxe VTE u onkologických pacientů. LMWH jsou preferovány pro:

- lepší biologickou dostupnost,
- delší dobu působení než UFH,
- rychlý nástup účinku,
- dobrou korelaci antikoagulační odpovědi s hmotností,
- není třeba laboratorní monitorace (pouze u pacientů s renálním selháním, těhotných, obézních, astenických či dětí),
- menší riziko heparinem indukované trombocytopenie.

Délka podání LMWH je min. 3 měsíce, obecně je však doporučováno 3–6 měsíců dle tolerance, aktivity nádoru či preference pacienta. Delší terapie, tj. 6–12 měsíců, je indikována v případě přetrvávání vyvolávajícího faktoru VTE; u komplikovaného průběhu (např. symptomatická plicní embolie, rozsáhlá žilní trombóza) lze individuálně zvážit podávání i nad 12 měsíců (např. recidivující VTE, průkaz trombofilie). Léčba VKA (antagonisté vitamínu K) u onkolo-

gických pacientů není vhodná, protože zvyšuje riziko relapsu VTE a krvácení. Samotný LMWH na rozdíl od LMWH následovaného VKA signifikantně snižuje riziko rekurence VTE o 50 % bez současného zvýšení rizika krvácení, ale nemá žádný vliv na mortalitu [2]. Cíle terapie HŽT jsou shrnuty v tab. 4.

Léčba a profylaxe katetrové trombózy u onkologicky nemocných

- Pro léčbu katetrové žilní trombózy u onkologických pacientů je doporučeno min. 3měsíční podávání LMWH, VKA mohou být užity, chybí však vzájemné přímé srovnání s LMWH.
- Pokud je katetr v dobré pozici, neinfikovaný a funkční, lze jej i v případě diagnostikované žilní trombózy ponechat.
- Bez ohledu na to, zda je centrální žilní katetr ponechán na svém místě nebo vyjmut, nebyla z hlediska délky antiokoagulační léčby přijata žádná standardní doporučení.
- Rutinní užití antikoagulantů v profylaxi katetrové trombózy (catheter related thrombosis – CRT) není doporučováno [10].

Role nových perorálních antikoagulačních přípravků u onkologicky nemocných

- Ve studiích s přímými orálními antikoagulanty (direct oral anticoagulants – DOAC) byla jejich účinnost u onkologických pacientů hodnocena jako noninferiorní vůči VKA; k dispozici jsou pouze omezené údaje.
- Není žádné srovnání vůči LMWH, který je standardem v léčbě onkologických pacientů.
- U onkologických pacientů léčených systémovou terapií mohou mít lékové interakce s DOAC klinický význam.
- V této chvíli nejsou z důvodu chybění údajů k dispozici žádná doporučení.
- Prospektivní klinické studie u onkologicky nemocných probíhají [2,11].

Aktuální doporučení Americké společnosti pro klinickou onkologii ASCO – Update 2014 [4]

- Většina hospitalizovaných pacientů s aktivním nádorem je indikována

Tab. 4. Cíle terapie HŽT.

- Zábřana progresu vzniklé trombózy
- Zábřana dislokace trombu
- Prevence plicní embolie a následně chronické trombembolické plicní hypertenze
- Dosažení maximální rekanalizace žily
- Prevence recidivy trombózy

HŽT – hluboká žilní trombóza

k profylaxi VTE během hospitalizace. Data, která by podpořila rutinní profylaxi VTE u pacientů hospitalizovaných pro krátkodobou aplikaci chemoterapie nebo pro jiné krátkodobé, např. diagnostické důvody, nejsou.

- Rutinní podávání tromboprefylaxe pro ambulantní pacienty není indikováno až na vysoce selektované skupiny s vysokým rizikem VTE.
- Pacient s mnohočetným myelomem léčený antiangiogenní léčbou s chemoterapií a/nebo kortikoidy by měl být indikován k tromboprefylaxi (LMWH nebo níže dávkovanou kyseleinou acetylsalicylovou).
- Pacient, který podstupuje chirurgický výkon, by měl mít standardní profylaxi v délce 7–10 dní začínající 12–24 hod před výkonem.
- Pacient s větším abdominálním či pelvickým výkonem by měl podstoupit rozšířenou profylaxi na 4 týdny.
- V případě diagnózy VTE je indikován LMWH na 5–10 dní s následnou profylaxi na nejméně 6 měsíců.
- DOAC zatím nejsou běžně doporučována v léčbě VTE u pacientů s malignitou.
- Antikoagulační léčba není indikována k prodloužení života nemocných s malignitou, pokud chybí další indikace.
- U onkologicky nemocných by mělo pravidelně proběhnout anamnestické i fyzikální vyšetření s pátráním po VTE.
- Pacient by měl být onkologem instruuován o symptomech VTE.

Závěr

Cílem textu není uvést veškeré informace o prevenci a léčbě VTE u pacientů s nádorovým onemocněním, ale upozornit na jistá specifika, která profylaxi, diagnostiku a léčbu žilního trombemboli-

zmu v rámci onkologické péče provázejí, a shrnout základní doporučení aplikovatelná v běžné klinické praxi.

Během recenzního řízení článku byly aktualizovány doporučené postupy ITAC-CME pro léčbu a profylaxi VTE u onkologických pacientů – Farge D, Bounameaux H, Brenner B et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2016; 17(10): e452–e466. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30369-2.

Literatura

1. Hirmerová J, Karetová D, Malý R et al. Akutní žilní trombóza 2014: současný stav prevence, diagnostiky a léčby. Doporučený postup české angiologické společnosti ČLS JEP [citováno 23. července 2016]. Dostupné z: <http://csth.cz/index.php?goto=doporucene-postupy>.
2. Farge D, Deboureau P, Beckers M et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11(1): 56–70. doi: 10.1111/jth.12070.
3. Chew HK, Wun T, Harvey D et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166(4): 458–464.
4. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol* 2015; 33(6): 654–656. doi: 10.1200/JCO.2014.59.7351.
5. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009; 10(10): 943–949. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70232-3.
6. Verso M, Gussoni G, Agnelli G. Prevention of venous thromboembolism in patients with advanced lung cancer receiving chemotherapy: a combined analysis of the PROTECT and TOPIC-2 studies. *J Thromb Haemost* 2010; 8(7): 1649–1651. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03901.x.
7. Maraveyas A, Waters J, Roy R et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48(9): 1283–1292. doi: 10.1016/j.ejca.2011.10.017.
8. Riess H, Pelzer U, Opitz E et al. A prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy: final results of the CONKO-004 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28 (Suppl 15): abstr. 4033.
9. Becattini C, Agnelli G, Schenone A et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism.

N Engl J Med 2012; 366(21): 1959–1967. doi: 10.1056/NEJMoa1114238.

10. Debourdeau P, Farge D, Beckers M et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11(1): 71–80. doi: 10.1111/jth.12071.

11. Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. *Oncologist* 2014; 19(1): 82–93. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0239.

12. Levitan N, Dowlati A, Remick SC et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78(5): 285–291.

13. Ay C, Dunkler D, Marosi C et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010; 116(24): 5377–5382. doi: 10.1182/blood-2010-02-270116.

14. Farge-Bancel D, Bounameaux H, Brenner B et al. Implementing thrombosis guidelines in cancer patients: a re-

view. *Rambam Maimonides Med J* 2014; 5(4): e0041. doi: 10.5041/RMMJ.10175.

15. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111(10): 4902–4907. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327.

16. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(34): 5490–5505.

Anizokorie jako nežádoucí účinek léčby paklitaxelem

Anisocoria as a side effect of paclitaxel treatment

Halámková J.¹, Adámková Krákorová D.¹, Demlová R.^{2,3}

¹ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

² Farmakologický ústav, LF MU Brno

³ Oddělení klinického hodnocení, MOÚ Brno

Souhrn

Východiska: Paklitaxel patří k nejrozšířenějším cytostatikům užívaným v onkologii, je součástí terapeutických protokolů větší části malignit. Jedním z jeho nejčastějších nežádoucích účinků je periferní neuropatie. Tato symptomatologie často vede ke snížení dávkové intenzity chemoterapeutických léků či předčasnému ukončení léčby. **Případ:** V naší kazuistice popisujeme vzácný případ anizokorie způsobené paklitaxelem u mladé ženy s karcinomem prsu. **Závěr:** Oční nežádoucí účinky související s taxany jsou vzácné, s odhadovanou frekvencí kolem 1 %; kromě poměrně časté obstrukce nazolakrimálního vývodu je kazuisticky popisován cystoidní makulární edém či ischemická retinopatie. Ve většině případů očních nežádoucích účinků terapie paklitaxelem však není třeba redukovat či ukončovat onkologickou terapii. Nutná je však spolupráce onkologa se zkušeným a poučeným oftalmologem.

Klíčová slova

anizokorie – paklitaxel – chemoterapií indukovaná polyneuropatie – CIPN

Summary

Background: Paclitaxel is one of the most common cytostatics used in oncology; it is part of the therapeutic protocols of many malignancies. One of its most common side effects is peripheral neuropathy. This symptomatology often leads to a reduction in the dose intensity of chemotherapeutic drugs or to early discontinuation of the treatment. **Case:** In our case report, we describe a rare case of paclitaxel-induced anisocoria in a young woman with breast cancer. **Conclusion:** Ocular side effects related to taxanes are rare, with an estimated frequency of about 1%. In addition to relatively frequent obstruction of the nasolacrimal duct, the cystoid macular edema or ischemic retinopathy have been reported. However, in most cases paclitaxel-induced ocular side effects, there is no need to reduce or discontinue therapy. However, the collaboration of an oncologist with an experienced and trained ophthalmologist is essential.

Key words

anisocoria – paclitaxel – chemotherapy-induced polyneuropathy – CIPN

Tato práce byla podpořena MZ ČR – RVO (MOU, 00209805), RI CZECRIN LM2018128.

This work was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic – Development of Research Organization (MOU, 00209805), RI CZECRIN LM2018128.

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

The authors declare 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. Jana Halámková, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: jana.halamkova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 19. 2. 2021

Přijato/Accepted: 15. 4. 2021

doi: 10.48095/ccko2021306

Úvod

Paklitaxel patří k nejrozšířenějším cytostatikům užívaným v onkologii, je součástí terapeutických protokolů velké části malignit. Jeho antineoplastický efekt je způsoben vazbou na β -tubulinovou podjednotku mikrotubulu, což podporuje shlukování mikrotubulů z tubulinových dimerů a stabilizuje mikrotubuly tím, že brání depolymerizaci a vede k zástavě mitózy [1]. Jedním z jeho nejčastějších nežádoucích účinků je periferní neuropatie. Periferní neuropatie indukovaná chemoterapií (chemotherapy-induced peripheral neuropathy – CIPN) je závažný a běžně pozorovaný nežádoucí účinek u pacientů léčených chemoterapeutiky. Protože paklitaxel nepřekračuje hematoencefalickou bariéru, ovlivňuje specificky periferní systém a vede k převážně senzorycké axonální neuropatii. Ve valné většině jsou jejími projevy periferní parestzie či dysestezie, vzácně se projevuje jinou klinickou symptomatologií. Pacienti s CIPN mají sníženou kvalitu života a zhoršení fyzických schopností. Projevy CIPN často vedou ke snížení dávkové intenzity chemoterapeutických léků či předčasnému ukončení léčby. CIPN postihuje 48–90 % pacientů léčených paklitaxelem [2–4]. Toto široké rozmezí je pravděpodobně odrazem nejen rozdílů ve studovaných populacích a faktorů souvisejících s vlastními léčivými (např. intenzita dávky), ale také genetické predispozice. Periferní neuropatie způsobená taxany je vyvolána narušením mikrotubulů, což zhoršuje axonální

transport a vede k wallerianské degeneraci, změněné aktivitě iontových kanálů a hyperexcitabilitě periferních neuronů. Taxanem indukované mitochondriální poškození přispívá ke zvýšené produkci reaktivních forem kyslíku (ROS – reaktivní kyslíkové radikály), což vede k poškození enzymů, proteinů a lipidů a k dysregulaci homeostázy vápníku v neuronech, to vyvolává apoptotické změny a demyelinaci periferních nervů. Aktivace mikroglie a astrocytů taxany vede k aktivaci imunitních buněk a k uvolňování a zvyšování prozánětlivých cytokinů. To má za následek senzibilizaci nociceptorů a opětovnou hyperexcitabilitu periferních neuronů, což vede k rozvoji neurozánětu [5]. I přes toto poznání zůstávají mechanismy, které jsou základem CIPN, do značné míry nejasné a léčba tohoto stavu je pouze symptomatická.

Kazuistika

U mladé ženy, ročník narození 1986, která se dosud s ničím neléčila, byl v listopadu roku 2019 diagnostikován invazivní duktální karcinom levého prsu grade 3, s negativitou hormonálních receptorů i HER2, Ki 67 67 %, pT1c pN1a (1/7) M0 L1 V0 Pn0. Pacientka absolvovala parciální mastektomii levého prsu s disekcí axily mimo Masarykův onkologický ústav, následně byla odeslána k zahájení adjuvantní chemoterapie, absolvovala 4 cykly chemoterapie antitrycyklinem v kombinaci s cyklofosfamidem v dávkově-denzním režimu a následně chemoterapii paklitaxelem

v dávce 80 mg/m² 1 × týdně. Po sedmé aplikaci si začala všimát nesouměrné velikosti zornic, následně vyšetření prokázalo anizokorii, a to rozšíření levé zornice, dle oftalmologa až o 1 mm (obr. 1). Pacientka zcela negovala jakékoliv oční obtíže, ani při oftalmologickém vyšetření nebyl zjištěn žádný zásadní patologický nálezn, stejně jako při neurologickém vyšetření a magnetické rezonanci mozku. Vzhledem k jinak asymptomatickému průběhu jsme po dohodě s pacientkou nadále pokračovali v zavedené chemoterapii paklitaxelem. Anizokorie se sice více neprohlubovala, ale nedocházelo ani k její úpravě. Chemoterapii paklitaxelem pacientka dokončila v předpokládaném termínu bez redukce dávky. Následně pokračovala v adjuvantní radioterapii na oblast levého prsu a svodnou lymfatickou oblast (III.–IV. etáž) v dávce 25 × 2,0 Gy/50 Gy s boostem lůžka tumoru 8 × 2,0 Gy/16 Gy s minimálními nežádoucími účinky v podobě kožní toxicity. Anizokorie i po více než půl roce od ukončení terapie trvá, pro pacientku však nemá zásadní dopad na vizus, reakce zornic je zcela adekvátní, nadále však zůstává v péči očního lékaře. Zajímavostí jistě je, že se u ní po celou dobu léčby ani následně neprojevila tak častá periferní polyneuropatie končetin.

Diskuze

Očním příznakům je v rámci nežádoucích účinků léčby cytostatiky věnována malá pozornost. Většinou je tato symptomatologie zvládnutelná pouze lokální terapií a často není třeba redukovat či ukončovat onkologickou terapii. Při léčbě paklitaxelem byly popsány poruchy zraťkového nervu, makulární edém, fotopsie či zakalení sklivce [6]. V roce 2020 byla publikována dosud jediná velká analýza očních nežádoucích účinků vzniklých po aplikaci taxanů. Celkem se jednalo o soubor 1 918 pacientů léčených taxany, z toho pouze 22 nemocných, tedy 1,1 %, mělo oční nežádoucí účinky. Nejčastěji se jednalo o dysfunkci meibomských žláz u 5 nemocných (23 %), následovanou makulárním edémem u 4 pacientů (18 %) a kanalikulární obstrukcí u 4 nemocných (18 %), diplopie byla pozorována ve 2 případech (9 %), anizokorie pak u 1 nemocného, další



Obr. 1. Anizokorie – pozorovatelné rozšíření levé zornice.

z popsaných očních nežádoucích účinků nebyly klinicky významné. Oční vedlejší účinky byly vyřešeny nebo kontrolovány bez přerušení léčby u 80 % pacientů. Většina závažných příznaků se po ukončení terapie upravila. Kromě poměrně časté obstrukce nazolakrimálního vývodu se však literatura o očních vedlejších účincích omezuje především na kazuistiku, z nichž je nejčastěji popisován cystoidní makulární edém, byla však popsána i ischemická retinopatie [7–10].

Závěr

Oční nežádoucí účinky související s taxany jsou vzácné, s odhadovanou frekvencí 1 %. Většina očních příhod může být dobře kontrolována lokální terapií bez přerušení léčby taxany. Ani tak závažné symptoma-

tologie, kterou je anizokorie, se po vyloučení oční či intracerebrální patologie není třeba obávat a je možno plánovanou systémovou terapií paklitaxelem dokončit bez úprav dávky v celém rozsahu. Nutná je však spolupráce onkologa se zkušeným a poučeným oftalmologem.

Literatura


1. Weaver BA. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Mol Biol Cell* 2014; 25(18): 2677–2681. doi: 10.1091/mbc.E14-04-0916.
2. Reyes-Gibby CC, Morrow PK, Buzdar A et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy as a predictor of neuropathic pain in breast cancer patients previously treated with paclitaxel. *J Pain* 2009; 10(11): 1146–1150. doi: 10.1016/j.jpain.2009.04.006.
3. Seretny M, Currie GL, Sena ES et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2014; 155(12): 2461–2470. doi: 10.1016/j.pain.2014.09.020.
4. Martinez JW, Sanchez-Naranjo JC, Londono-De Los Rios PA et al. Prevalence of peripheral neuropathy associated with chemotherapy in four oncology centers of Colombia. *Rev Neurol* 2019; 69(3): 94–98. doi: 10.33588/rn.6903.2019035.
5. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W et al. Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Int J Mol Sci* 2019; 20(6): 1451. doi: 10.3390/ijms20061451.
6. SPC Taxol. [online]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0076204&tab=texts>.
7. Fortes BH, Liou H, Dalvin LA. Ophthalmic adverse effects of taxanes: the Mayo Clinic experience. *Eur J Ophthalmol* 2020. [In press]. doi: 10.1177/1120672120969045.
8. Tanaka Y, Bando H, Hara H et al. Cystoid macular edema induced by nab-paclitaxel. *Breast Cancer* 2015; 22(3): 324–326. doi: 10.1007/s12282-012-0373-y.
9. Smith SV, Benz MS, Brown DM. Cystoid macular edema secondary to albumin-bound paclitaxel therapy. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 1605–1606. doi: 10.1001/archophth.126.11.1605.
10. Das A, Ranjan R, Shah PK et al. Paclitaxel- and/or cyclophosphamide-induced severe ischemic retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol* 2020; 48(8): 1113–1115. doi: 10.1111/ceo.13854.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 1. 6. 2021 ve FN Motol v Praze naleznete na www.linkos.cz.

Everolimus-related unilateral abdominal lymphedema in a renal cancer patient

A case report

Jana Halamkova, MD, PhD^{a,b,*} , Tomas Kazda, MD, PhD^c, Dagmar Adamkova-Krakovova, MD, PhD^d, Sylva Rybnickova, MD^e, Igor Kiss, MD, PhD^a, Regina Demlova, MD, PhD^{f,g}

Abstract

Rationale: Unilateral manifestation of lymphedema during everolimus therapy has been described only rarely, mostly in transplant recipients.

Patient concerns: We report the first case of a patient who developed unilateral abdominal lymphedema, during a short period of everolimus treatment for renal cancer.

Diagnosis: The abdominal asymmetry occurred only on the right side of the abdomen, neither ultrasound nor CT scan detected ascites but showed enlargement of the abdominal wall. The Naranjo Adverse Drug Reaction Probability scale was evaluated, in this case, a score of 6 indicated a probable adverse reaction to everolimus.

Interventions: Discontinuation of everolimus therapy led to immediate alleviation and reduction of the lymphedema, with worsening once again after initiating retreatment with everolimus at a reduced dose.

Outcomes: The patient's lymphedema recovered after discontinuation of everolimus.

Lessons: This rare case demonstrates the importance of the selection of mammalian target of rapamycin inhibitors using caution, especially for patients with a high risk of developing lymphedema.

Abbreviations: LEC = lymphatic endothelial cell, mTOR = mammalian target of rapamycin, RCC = renal cell carcinoma, VEGF = vascular endothelial growth factor, VEGFR = vascular endothelial growth factor receptor.

Keywords: abdominal lymphedema, case report, everolimus-related adverse event, mammalian target of rapamycin inhibitors, renal cancer, unilateral lymphedema

1. Introduction

Everolimus is a rapamycin ester analog, an orally bioavailable inhibitor of the mammalian target of rapamycin (mTOR), which has proven benefits in the areas of transplantation and oncology. While everolimus is a well-tolerated drug, related adverse events include nausea, vomiting, mucositis, diarrhea, fatigue, hyperlip-

idemia, hyperglycemia, hypertension, oedema and an increased incidence of lymphocele. A more serious but less frequent side effect is non-infectious pneumonitis, which is observed in the group of rapamycin analogs.

The mTOR is a component of an intracellular signaling pathway regulating cell growth and proliferation, metabolism,

Editor: Maya Saranathan.

This work was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic, MZ ̅R - RVO (MOÚ, 00209805) and RI CZECRIN LM2018128.

This paper has not been published in its current form or a substantially similar form (in print or electronically, including on a web site, or in another language), it has not been accepted for publication elsewhere, it is not under consideration by another publication.

Informed consent was obtained from the patient for the purpose of publication.

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Data sharing not applicable to this article as no datasets were generated or analyzed during the current study.

^a Department of Cancer Comprehensive Care, Masaryk Memorial Cancer Institute, Faculty of Medicine Masaryk University, ^b Department of Medical Ethics, Faculty of Medicine, Masaryk University, ^c Department of Radiation Oncology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Faculty of Medicine Masaryk University, ^d Department of Cancer Comprehensive Care, ^e Department of Radiology, Masaryk Memorial Cancer Institute, ^f Clinical Trial Unit, Masaryk Memorial Cancer Institute, ^g Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic.

* Correspondence: Jana Halamkova, Department of Cancer Comprehensive Care, Masaryk Memorial Cancer Institute, Faculty of Medicine, Masaryk University, Zluty kopec 7, 656 53 Brno, Czech Republic (e-mail: jana.halamkova@mou.cz).

Copyright © 2020 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License 4.0 (CCBY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

How to cite this article: Halamkova J, Kazda T, Adamkova-Krakovova D, Rybnickova S, Kiss I, Demlova R. Everolimus-related unilateral abdominal lymphedema in a renal cancer patient: a case report. *Medicine* 2020;99:42(e22634).

Received: 28 December 2019 / Received in final form: 13 July 2020 / Accepted: 9 September 2020

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000022634>

and angiogenesis. It is a downstream effector of the phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B/mTOR pathway, which is an intracellular signaling pathway important in regulating the cell cycle. Abnormal functioning of the mTOR pathway may contribute to the pathogenesis of some solid tumors, especially renal cell carcinoma (RCC).^[11] The mTOR is the molecular target for small molecule inhibitors (i.e., temsirolimus and everolimus), which have demonstrated significant clinical activity in patients with advanced RCC. Preclinical and clinical studies show that everolimus inhibits the proliferation of a variety of human solid tumors and reduces the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF).^[2,3] Rapamycin also significantly inhibits lymphatic endothelial cell (LEC) proliferation and migration.^[4]

Bilateral oedemas are a known complication, but their unilateral manifestation has been described only rarely, mostly in transplant recipients.^[5,6] A less-common type of adverse event as a result of mTOR inhibitor therapy is lymphedema. The spontaneous formation of lymphedema has been seen with sirolimus-based immunosuppression in renal transplant recipients^[7-9] but unilateral lymphedema is an extremely rare complication of everolimus treatment, and up to now has only been documented in 4 cases of transplant recipient patients receiving long term therapy of everolimus at lower doses than the maximum 2 mg/d.^[5,7,10] Here we report the first case of a patient who developed unilateral lymphedema of the abdominal wall during a short period of everolimus treatment for renal cancer.

2. Case report

A 49-year old male patient, without any previous history of serious medical disorders, with a RCC (Grawitz tumor), was diagnosed as being in the metastatic stage in March 2014, following left nephrectomy. Treatment by the tyrosine kinase inhibitor sunitinib (50 mg/d – 4 weeks on/ 2 weeks off) for bone, pulmonary and pleural metastases was initiated. After 9 months of the treatment, the patient developed solitary cerebral metastases, confirmed by CT scan. Therapy by neurosurgery and radiotherapy were subsequently performed. In order to contain the progression of the disease, systemic therapy of everolimus 10 mg/d was commenced in January 2015. The renal cancer remained stable but in May 2015 a unilateral volume of the right part of the abdominal wall began increasing, in the form of lymphedema, emanating from the right axilla to the right inguina (Fig. 1). The patient indicated pain, oedema and uncomfortable stiffness of the abdominal wall. The abdominal asymmetry occurred only on the right side of the abdomen, neither ultrasound nor CT scan detected ascites but showed enlargement of the abdominal wall (Figs. 2 and 3). Oedema was not detected in either the lower or upper extremities and the lymphedema progressed considerably over several days. CT scan failed to reveal the cause of the unilateral abdominal oedema unexplained. A therapy of diuretics was initiated, for the symptomatic reduction of the volume of the abdominal wall. This treatment (furosemide 40 mg/d) and higher doses of corticosteroids (dexamethasone 24 mg/d) had no effect, however discontinuation of everolimus therapy led to immediate alleviation and reduction of the oedema. Everolimus was not replaced by another medicine during the discontinuation, but worsening of the oedema after initiating retreatment with everolimus at a reduced dose 5 mg/d was observed. The Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale^[11] was evaluated, in this case, a score of 6 indicated a probable adverse reaction to everolimus. The



Figure 1. Unilateral lymphedema of the abdominal wall - asymmetry of the abdomen.

lymphedema was significant enough to affect the level of comfort and had significantly reduced the quality of life for the patient.

3. Discussion

The mammalian VEGF family is comprised of 5 members: VEGF A, VEGF B, VEGF C, VEGF D, and placenta growth factor. It has been described that a number of proteins are structurally related

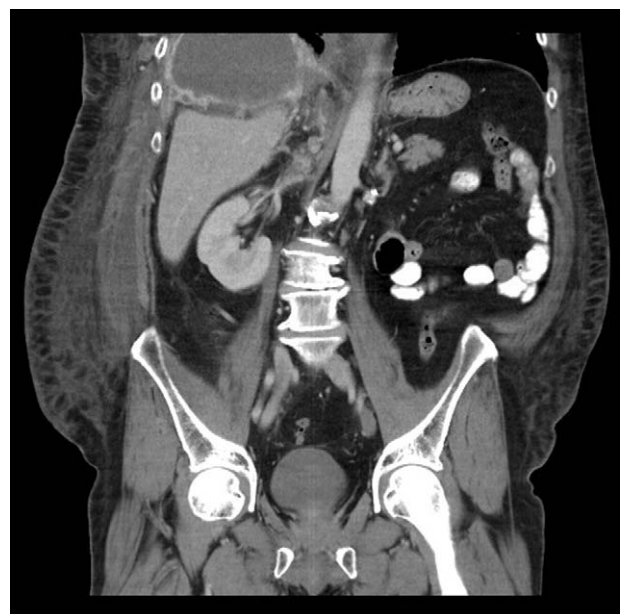


Figure 2. Sagittal contrast-enhanced computed tomography of lymphedema on the right side of the abdomen.



Figure 3. Axial contrast-enhanced computed tomography of lymphedema on the right side of the abdomen.

to VEGF encoded by parapoxviruses (VEGF E) and in snake venom (VEGF F). The VEGF ligands can bind to 3 receptor type tyrosine kinases: vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)/FLT1, VEGFR2/kinase insert domain receptor, and VEGFR3/Fms-related tyrosine kinase 4. VEGF A, B, and placenta growth factor can bind to VEGFR1, VEGF A, and E bind to VEGFR2, while VEGF C, and D bind to VEGFR3.^[12]

Rapamycin and its derivatives (mTOR inhibitors) potently inhibit VEGF C driving proliferation and migration, respectively, of isolated human LECs in vitro. mTOR inhibition impairs downstream signalling of VEGF A as well as VEGF C by binding mTOR to p70S6 kinase in LECs, mTOR-mediated phosphorylation of p70S6 kinase is crucial for impairing both the VEGF A- and VEGF C-mediated proliferation of LECs.^[4]

The lymphatic endothelium expresses VEGFR3, which is activated after binding to VEGF C, and VEGF D and plays an important role in lymphangiogenesis. The gene that encodes VEGFR3 is defective in most families with congenital hereditary lymphedema^[13] and impaired lymphangiogenesis and lymphedema is observed in soluble VEGFR3 (VEGFC/VEGF D signaling inhibitor) expressing transgenic mice.^[14] Missense mutations of VEGFR3 prevent normal lymphatic growth in humans.^[4] In rapamycin-treated animals, the anti lymphangiogenic effect during tissue regeneration occurs with prolonged lymphedema and lymphatic neovascularization is markedly inhibited, thus emphasizing the clinical relevance of this effect of mTOR inhibition.^[4] mTOR inhibition potently decreases regenerative and neoplastic lymphangiogenesis. Bilateral mTOR-related oedemas are usually controlled with low doses of furosemide accompanied by reducing the immunosuppressant, but not in lymphedema.^[15]

mTOR inhibitors rarely cause lymphedema by inhibiting different subtypes of VEGFs, which results in impaired lymphangiogenesis. While there is a small number of reports about everolimus-related unilateral lymphedema, this case represents the first everolimus-related unilateral lymphedema

in a cancer patient.^[5–7] It is important to note that in the literature describing mTOR-related lymphedema, it occurs mainly on the postsurgical side,^[16] whereas this is not our case, as the nephrectomy was on the left side.

It could be that mTOR inhibitors interfere with other, as yet unknown, pathways that operate to induce lymphangiogenesis, and maintain lymphatic integrity. In patients with pre-existing lymphatic weakness, everolimus, through its action on this pathway, may inhibit lymphangiogenesis to a degree that manifests as clinical lymphedema. Everolimus is currently approved for oncology patients in the therapy of renal cancer, neuroendocrine tumours and breast cancer (concomitantly with aromatase inhibitors). Especially for patients with breast cancer, where lymphedema of the upper extremities is a common adverse event of breast surgery and radiotherapy, those patients with a predisposition for the development of this unexpected side effect should be carefully screened. Finally, the life-threatening complications of the treatment, such as angioedema, should be considered.^[17]

In conclusion, we observed a very rare side effect of treatment with everolimus, unilateral abdominal lymphedema in a cancer patient, due to the mTOR pathway being interfered with. Inhibitors of the mTOR pathway must be prescribed with caution, especially to patients at high risk of developing lymphedemas.

Author contributions

All authors read and approved the final manuscript.

Conceptualization: Jana Halankova.

Methodology: Jana Halankova, Dagmar Adamkova-Krakovova, Sylva Rybnickova, Tomas Kazda.

Resources: Jana Halankova, Regina Demlova

Writing – original draft: Jana Halankova

Writing – review & editing: Jana Halankova, Igor Kiss

References

- [1] Thomas GV, Tran C, Mellinshoff IK, et al. Hypoxia-inducible factor determines sensitivity to inhibitors of mTOR in kidney cancer. *Nat Med* 2006;12:122–7.
- [2] Tanaka C, O'Reilly T, Kovarik JM, et al. Identifying optimal biologic doses of everolimus (RAD001) in patients with cancer based on the modeling of preclinical and clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic data. *J Clin Oncol* 2008;26:1596–602.
- [3] Boulay A, Zumstein-Mecker S, Stephan C, et al. Antitumor efficacy of intermittent treatment schedules with the rapamycin derivative RAD001 correlates with prolonged inactivation of ribosomal protein S6 kinase 1 in peripheral blood mononuclear cells. *Cancer Res* 2004;64:252–61.
- [4] Huber S, Bruns CJ, Schmid G, et al. Inhibition of the mammalian target of rapamycin impedes lymphangiogenesis. *Kidney Int* 2007;71:771–7.
- [5] Hille U, Soergel P, Makowski L, et al. Lymphedema of the breast as a symptom of internal diseases or side effect of mTOR inhibitors. *Lymphat Res Biol* 2012;10:63–73.
- [6] Dincel N, Bulut IK, Sezer TÖ, et al. Clinical everolimus experience in pediatric renal transplant patients. *Transplant Proc* 2013;45:913–6.
- [7] Ersoy A, Koca N. Everolimus-induced lymphedema in a renal transplant recipient: a case report. *Exp Clin Transplant* 2012;10:296–8.
- [8] Rico J, Cruzado JM, Bestard O, et al. Subclinical rejection and sirolimus associated edema in renal allograft recipients. *Transpl Int* 2007;20:636–9.
- [9] De Bartolomeis C, Collini A, Rumberger B, et al. Generalized lymphedema in a sirolimus-treated renal transplant patient. *Clin Transplant* 2008;22:254–7.
- [10] Moro JA, Almenar L, Martínez-Dolz L, et al. mTOR inhibitors and unilateral edema. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:987–8.
- [11] Naranjo CA, Sellers EM, Busto U, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239–45.

- [12] Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, et al. VEGF receptor signalling - in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7: 359–71.
- [13] Karkkainen MJ, Ferrell RE, Lawrence EC, et al. Missense mutations interfere with VEGFR-3 signalling in primary lymphedema. *Nat Genet* 2000;25:153–9.
- [14] Mäkinen T, Jussila L, Veikkola T, et al. Inhibition of lymphangiogenesis with resulting lymphedema in transgenic mice expressing soluble VEGF receptor-3. *Nat Med* 2001;7:199–205.
- [15] Pascual J, Marcén R, Ortuño J. Clinical experience with everolimus (certican): optimizing dose and tolerability. *Transplantation* 2005;79: S80–4.
- [16] Desai N, Heenan S, Mortimer PS. Sirolimus-associated lymphedema: eight new cases and a proposed mechanism. *Br J Dermatol* 2009;160: 1322–6.
- [17] Roe N, Twilla JD, Duhart B, et al. Breast cancer patient with everolimus-induced angioedema: a rare occurrence with potential for serious consequences. *J Oncol Pharm Pract* 2017;23:318–20.

Komunikace s onkologickým pacientem

Jana Halámková^{1,2}, Ondřej Sláma¹, Dagmar Adámková Krákorová¹, Regina Demlová^{3,4}, Josef Kuře²

¹Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

²Ústav lékařské etiky LF MU, Brno

³Farmakologický ústav LF MU, Brno

⁴Oddělení klinických hodnocení MOÚ, Brno

Souhrn

S onkologickými pacienty se v jednotlivých fázích jejich onemocnění setkávají lékaři různých oborů. Je proto důležité, aby i lékaři neoncologové znali základní pravidla podpůrné efektivní komunikace. Existují velké rozdíly mezi pacienty v tom, jaký komunikační styl a jaký rozsah informací jim vyhovuje. Informační potřeby pacientů se navíc mohou měnit i v různých fázích nemoci. Poskytování špatných zpráv je tak pro lékaře častým a významným komunikačním úkolem. Mezinárodně uznávaným a v praxi osvědčeným doporučením pro jejich sdělování je 6 kroků známých jako SPIKES. Stále se prodlužující přežití pacientů s nádorovým onemocněním znamená nejen sdělování informací o stavu onemocnění, ale také informací týkajících se nezvratných a potenciálně nevratných vedlejších účinků léčby, komplikací nemoci a limitované prognózy. Komunikační dovednosti lékaře nejsou vrozené a nemusí se nutně zlepšovat s klinickými zkušenostmi, lékař by se je měl učit strukturovaným komunikačním výcvikem. Je to právě efektivní komunikace, která umožní citlivě hovořit o závažných skutečnostech v časově omezeném rámci ambulantní konzultace nebo vizity u lůžka.

Klíčová slova: komunikace – onkologický pacient – SPIKES

Communication with cancer patient

Summary

The oncological patients meet the diverse physicians in the different stages of their illness. It is important for other physicians to know a basic rules of supportive effective communication. There are big differences between patients in the communication style and type of information they accept. Patient's information requirements may also change at various stages of the disease. Providing bad news is a frequent and important communication challenge for physicians. Internationally recognized and proven recommendation for communication is the six steps known as the SPIKES. Prolonging survival of cancer patients means not only communicating disease information but also information about irreversible and potentially irreversible side effects of treatment, disease complications, and limited prognosis. The communication skills are not inborn and do not necessarily improve with the clinical experience, this skill should be learned through structured communication training. It's the effective communication that lets talk sensitively about serious facts in the time-limited consultation.

Key words: communication – oncology patient – SPIKES

Úvod

Ačkoli nové léky a léčebné postupy významně zvýšily naději na vyléčení nebo prodloužení života, zhoubný nádor zůstává i nadále život ohrožujícím onemocněním. Diagnóza onkologického onemocnění obvykle vede u pacienta a jeho blízkých k výraznému strachu, úzkosti a nejistotě. Snaha pacientů získávat relevantní informace o jejich onemocnění tak vzrůstá. Přestože dnes nemocní hledají informace z mnoha zdrojů, zůstává i nadále nejdůležitějším zdrojem informační a psychické podpory ošetřující lékař [1]. Dobrá komunikace je proto zásadně důležitou součástí dobré klinické péče.

S onkologickými pacienty se v jednotlivých fázích jejich onemocnění setkávají lékaři různých oborů. Je proto důležité, aby i tyto lékaři, neoncologové, znali základní pravidla podpůrné efektivní komunikace. Dobrá komunikace s pacientem již od počátku vede k:

- lepší informovanosti pacientů
- vyšší motivaci a lepší adherenci k léčbě
- zvýšení spokojenosti pacienta a jeho rodiny
- snížení stresu ošetřujících lékařů [2]

Mezi pacienty existují velké rozdíly v tom, jaký komunikační styl a jaký rozsah informací jim vyhovuje. Infor-

mační potřeby pacientů se navíc mohou měnit i v různých fázích nemoci. Je proto důležité již na začátku stanovit a průběžně zjišťovat rozsah a styl informací, které si vlastně pacient přeje a potřebuje znát. Většina nemocných dnes preferuje podrobnou informaci o diagnóze, rozsahu onemocnění a rámcové prognóze. Někteří pacienti však chtějí znát o svém onemocnění raději méně [3,4]. Pro lékaře je tak často obtížné přesně odhadnout nebo poskytnout množství nebo typ informací, které pacient požaduje.

Komunikační proces mezi lékařem a pacientem je vícerozměrný a zahrnuje vlastní obsah dialogu, emoční složku a neverbální komunikaci. I když z pohledu lékaře je významnější věcný obsah závažné informace, pro většinu nemocných má lékařova empatie a neverbální komunikace srovnatelný význam jako vlastní obsah sdělení. Tento fakt, bohužel, řada lékařů podceňuje [5].

Pro pacienta jsou základními kameny vztahu s lékařem **kompetence**, tedy jeho odbornost a právě schopnost **empatie**. Jedině souhrou obou těchto vlastností může být pacientem hodnocen jako dobrý lékař. Lékař se schopností empatie je schopen lépe se orientovat v pocitech a prožitcích pacienta a současně tak reagovat na jeho potřeby v podobě správně volených diagnosticko-terapeutických postupů.

Pravidla sdělování nepříznivých závažných zpráv

Pro sdělování nepříznivých zpráv (breaking bad news) existuje celá řada doporučení. Některá vymezují základní pravidla, jiná poskytují velmi konkrétní návody včetně modelových příkladů vhodných formulací. U nás bylo všeobecně akceptovaným doporučením Desatero sdělování onkologické diagnózy [6]. Aktuálně je mezinárodně uznávaným a v praxi osvědčeným doporučením pro sdělování špatných zpráv 6 kroků známých jako SPIKES [7].

- **Setting (prostředí)** – zvolte místo, na kterém vás nikdo nebude rušit a nemůže slyšet. Vypněte si mobilní telefon. Vyhradte si na rozhovor dostatek času. Rozhovor byste rozhodně neměli přerušovat jinými pracovními povinnostmi. Svým pacientům můžete navrhnout, aby na schůzku přivedli někoho blízkého. Nezahrňte pacienta hned na začátku množstvím faktů, čísel a cizích slov. Setkání začněte běžnou mezilidskou konverzací: „Jak se dnes cítíte?“ Pamatujte, že první slova, která vyřknete, jsou velmi důležitá!
- **Perception (vnímání situace)** – zjistěte, co pacient o svém zdravotním stavu ví a co od vaší schůzky očekává: „Už vám někdo nějaké informace sdělil?“, „Jak rozumíte svému současnému zdravotnímu stavu?“. Uspadní vám to rozhodování, jak a o čem konverzaci začít. Pacienta poslouchajte a nepřerušujte.
- **Invitation (výzva)** – zeptejte se pacienta, kolik a jak podrobných informací si přeje vědět. Nikdy automaticky nepředpokládejte, že by celou pravdu neunesl. Uprímně zvažte, jestli se touto myšlenkou jen nebráníte nepřijemné povinnosti. Každý člověk má jiné kulturní a sociální zázemí, jiné vzdělání. Schopnost přijímat špatné zprávy a mluvit o nich se liší.

- **Knowledge (poznatky/fakta)** – dopřejte pacientovi možnost se na přijetí závažné nepříznivé zprávy připravit. Slovní obrat jako „...přál bych si, abych pro vás měl lepší zprávu...“ nebo „...je mi líto, že vám musím oznámit...“ mu k tomu dá potřebný prostor. Na začátku omezte množství informací. Buďte struční a věcní. Pamatujte, že po sdělení špatné zprávy bude pacientova schopnost přijímat nebo si zapamatovat další fakta omezená. Nepoužívejte cizí slova a lékařské termíny, u kterých si nejste jisti, že jim pacient rozumí. Ověřujte si, že vás pacient sleduje a že vám rozumí.
- **Emotions/empathy (emoce/empatie)** – dejte najevo, že chápete, že se váš pacient dostal do těžké situace. Nikdy neříkejte: „Vím, jak se cítíte,“ pokud tomu tak skutečně není. Přiznejte, že jste v podobné situaci sami nikdy nebyli, ale že jste připraveni ji s ním sdílet. Mějte pozitivní přístup, zároveň nikdy nezastírejte, že se jedná o situaci, která může mít potenciálně vážné důsledky. Neslibujte nic, co nemůžete splnit. Buďte připraveni i na velmi emotivní reakce a snažte se na ně reagovat klidně, zároveň dejte najevo, že jsou naprosto namístě a není potřeba se za ně stydět.
- **Summary/strategy (shrnutí a strategie)** – stručně shrňte vaši konverzaci a popište plán do budoucna. Ujistěte se, že pacient porozuměl všem důležitým informacím, ví, jak vás kontaktovat a domluvte si další schůzku nebo kontrolu.

Poskytování špatných zpráv je pro lékaře častým a významným komunikačním úkolem. Stále se prodlužující přežití pacientů s nádorovým onemocněním znamená nejen sdělování informací o stavu onemocnění, ale také informací týkajících se nezvratných a potenciálně nevratných vedlejších účinků léčby, komplikací nemoci a limitované prognózy.

Praktické aspekty sdělování závažných zpráv

Prvním z témat, se kterými se lékař při kontaktu s onkologicky nemocným pacientem setká, je **sdělení informace o diagnóze**.

V Úmluvě o lidských právech a biomedicíně se uvádí, že každý má právo na informace, ale každý má právo i na to nebyť informován, pokud si to nepřeje. Pacient by proto měl být vždy na začátku tázán, zda a jak podrobně chce být o své diagnóze informován.

I v našem právním systému je zakotvena **povinnost lékaře pacienta informovat srozumitelným způsobem v dostatečném rozsahu**; tato definice umožňuje lékařovi vždy reagovat na konkrétní individualitu pacienta a situaci, ve které se nachází. Zásadní je pacienta o cílech léčby informovat již na počátku a v případě, že onemocnění není vyléčitelné, pak realisticky, ale empaticky popsat potenciál nekurativní protinádorové léčby a možnosti paliativní péče. Pokud pacient není pravdivě informován, dochází z jeho strany i ze strany jeho rodiny k nereálnému očekávání, které může být základem následných problémů a nedorozumění s ošetřujícím personálem.

Úvodní rozhovor je pro vybudování dobrého vztahu mezi lékařem a pacientem vždy zásadní. Pravdu o závažné diagnóze má lékař sdělovat citlivě a případně postupně. Tak pacient dojde ke správnému porozumění situace, svoji situaci pochopí a nakonec i přijme. Náročnější pak bývá komunikace s pacientem nevyléčitelně nemocným, u kterého je základním léčebným cílem zajištění dobré kvality života a jeho případné prodloužení.

Je třeba vnímat i vzájemné odlišnosti věkových skupin. Starší pacienti se v této nové situaci velmi špatně orientují, a pokud chybí podpora mladších členů rodiny, může to mít na další lékařskou péči zásadní dopad. U mladších pacientů se přidává stres z nových socioekonomických podmínek. Do té doby ekonomicky aktivní člověk se ocitá v pracovní neschopnosti a najednou se stává ekonomickou „zátěží“ rodiny. Z toho pramení i velká nejistota, kterou pacient prožívá ve vztahu ke svému onemocnění, ale i ve vztahu k socioekonomické situaci. A dobrý lékař by měl pacienta vnímat vždy i ve světle těchto okolností.

Při indikacích jakéhokoliv diagnosticko-terapeutického postupu je třeba klást důraz na **zachování kvality života**, tj. vyloučení nesnesitelných symptomů; tedy je třeba, aby léčba vycházela z konkrétních potřeb pacienta. Dobrý lékař se musí vyvarovat neúčelných diagnostických indikací jak v průběhu onemocnění (vyvarovat se indikace diagnostických úkonů u pacientů, u nichž není jasný realizační výstup z indikovaného vyšetření), tak v preterminální fázi (mohou být indikovány vyšetřovací metody jen pro jak pacientův, tak lékařův „dobrý“ pocit, že se s pacientem „něco děje“). Stejně tak je nevhodná neúčelná terapie (overtreatment), ať již z pohledu lékaře (lékař sám si nechce připustit, že pacientův stav je nezvratný, a stále se snaží i s tímto vědomím zdravotní stav pacienta intervenovat) či z pohledu pacienta (pacient na lékaře naléhá a dožaduje se jakékoliv terapie). Vždy, pokud pacientem požadovaná léčba není v souladu s jeho onemocněním a současnými znalostmi medicíny, je vše třeba **pacientovi rádně vysvětlit**. Psychické zpracování a přijetí této zkušenosti může trvat i několik týdnů. Profesionální zde spočívá ve věcnosti, trpělivosti a empatii.

Model péče zaměřený na pacienta (patient centered approach) zdůrazňuje důležitost vztahu klinického lékaře s pacientem a rodinou pacienta jako terapeutického nástroje, podporuje společné rozhodování jako klíčovou součást léčby a zdůrazňuje porozumění a řešení problémů pacientů a informační potřeby jako důležité pro podporu životní pohody pacienta a kvality života [8].

Zatímco většina nemocných preferuje aktivní roli při rozhodování, nemocní v pokročilých stádiích mohou upřednostňovat rozhodování lékaře [3], a tím i určitý stupeň paternalizmu v péči, protože aktivní role při rozhodování může vést k vydání více fyzické a duševní energie, než je pro pacienty únosné.

Komunikace a podpora pacientových blízkých

Kromě dobré komunikace s pacientem je třeba neopomenout ani **kontakt s rodinou**. Informace rodinným

příslušníkům podáváme pouze se souhlasem pacienta. Pokud pacient souhlasí, pak musí být rodina pravdivě informována o prognóze a předpokládaném průběhu onemocnění (pokud lze). Lékař by měl **rodinu podpořit v péči o pacienta v domácím prostředí co možno nejdéle**.

Je velmi užitečné, aby rozhovory o závažných tématech diagnózy, prognózy a plánu další péče probíhaly současně za přítomnosti pacienta i jeho blízkých. Tento způsob podávání informací významně ulehčuje následnou komunikaci o nemoci a její léčbě v rámci pacientovy rodiny. Je také příležitostí, při níž mohou být otevřeny a diskutovány různé obavy a nedorozumění stejně jako praktické aspekty péče. Pacientům a jejich blízkým bychom měli tento „formát“ komunikace aktivně nabízet.

Komunikace s pacientem v závěru života

Fáze pokročilého onemocnění po ukončení protinádorové léčby (fáze symptomatické paliativní péče) je pro pacienty i jejich blízké velmi důležitá část závěru života. Správné porozumění vlastní situaci a prognóze ze strany pacienta má zásadní význam pro průběh a kvalitu závěru života. Pouze pacient, který správně rozumí, že se nachází v závěru života, se může rozumně rozhodovat. Empatická komunikační podpora, perfektní management tělesných symptomů a dobrá koordinace péče mohou kvalitu života pacientů i jejich rodin v této fázi významně ovlivnit. Jasně formulovaný plán péče, ve kterém jsou zanesena pacientova přání, může být cenným nástrojem, který dává celému procesu strukturu. Ze strany lékařů často k otevřené komunikaci o těchto tématech nedochází vůbec, nebo až téměř v posledních dnech života pacienta. Jedná se o zásadní chybu, neboť pacienti, kteří mluví se svým lékařem o svých preferencích konce života, mají lepší kvalitu života i jeho závěru.

Komunikace jako naučitelná dovednost

Lékaři jsou v technikách pro sdělování špatných zpráv školeni relativně málo. Nedostatečně edukovaný lékař pak v těchto situacích častěji prožívá negativní emoce, jako je úzkost, strach a pocit viny, když musí pacientům sdělit, že léčba není dostatečně efektivní. Často se tak uchýlí k falešné naději a vynechává důležité, pro nemocného relevantní informace [9–12]. Význam komunikačních dovedností lékaře se zvyšuje zvláště ve vysoce emocionálně nabitých situacích, jako je např. ukončení aktivní onkologické léčby či přechod pacienta na paliativní péči na konci života.

Komunikační dovednosti lékaře navíc nejsou vrozené, nemusí se nutně zlepšovat s klinickými zkušenostmi. Dlouhá léta praxe někdy mohou naopak vést pouze k zafixování nesprávných komunikačních návyků. Efektivní empatická komunikace je naučitelná dovednost. Tato dovednost by se ovšem neměla učit metodou pokusu a omylu na závažně nemocných pacientech, ale strukturovaným komunikačním výcvikem. V současné době existuje řada možností komunikační dovednosti získat. Je to právě efektivní komunikace, která umožní citlivě hovo-

řít o závažných skutečnostech v časově omezeném rámci ambulantní konzultace nebo vizity u lůžka.

Pokud se komunikací s lékařem u nevléčitelně nemocného pacienta podaří navodit postoj „čas, který mi zbývá, je krátký a měl bych jej smysluplně využít“, pak lékař dobře zvládl svoji roli. Sdělte špatné zprávy svým pacientům tak, jak byste chtěli, aby je jednou někdo sdělil vám.

Tato práce byla podpořena MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805) a RI CZECRIN LM2015090.

Literatura

- Mitchell JL. Cross-cultural issues in the disclosure of cancer. *Cancer Pract* 1998; 6(3): 153–160.
- Ong LM, Visser MR, Lammes FB et al. Doctor-patient communication and cancer patients' quality of life and satisfaction. *Patient Educ Couns* 2000; 41(2): 145–156.
- Butow PN, Maclean M, Dunn SM et al. The dynamics of change: cancer patients' preferences for information, involvement and support. *Ann Oncol* 1997; 8(9): 857–863.
- Jenkins V, Fallowfield L, Saul J. Information needs of patients with cancer: results from a large study in UK cancer centres. *Br J Cancer* 2001; 84(1): 48–51. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1054/bjoc.2000.1573>>.
- Bommier C, Mamzer MF, Desmarchelier D et al. How nonverbal communication shapes the doctor-patient relationship: from paternalism to the ethics of care in oncology. *J Int Bioethique* 2013; 24(4): 137–158.
- Vorlíček J, Sláma O, Kalvodová L. Sdělování onkologické diagnózy. *Vnitř Lék* 2001; 47(8): 544–547.
- Baile WF, Buckman R, Lenzi R et al. SPIKES-A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. *Oncologist* 2000; 5(4): 302–311.
- Mead N, Bower P. Patient-centredness: a conceptual framework and review of the empirical literature. *Soc Sci Med* 2000; 51(7): 1087–1110.
- Buckman R. Communications and emotions. *BMJ* 2002; 325(7366): 672.
- Wallace JA, Hlubocky FJ, Daugherty CK. Emotional responses of oncologists when disclosing prognostic information to patients with terminal disease: results of qualitative data from a mailed survey to ASCO members. *J Clin Oncol* 2006; 24(Suppl 18): 8520. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.8520>.
- Maguire P. Improving communication with cancer patients. *Eur J Cancer* 1999; 35(10): 1415–1422.
- Schapira L. Communication skills training in clinical oncology: the ASCO position reviewed and an optimistic personal perspective. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 46(1): 25–31.

MUDr. Jana Halámková, Ph.D.

✉ jana.halamkova@mou.cz

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

www.mou.cz

Doručeno do redakce 10. 9. 2018

Přijato po recenzi 29. 11. 2018

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Validating a generic cancer consumer quality index in eight European countries, patient reported experiences and the influence of cultural differences

A. Wind^{1*†} , E. D. Hartman^{1,2†}, R. R. J. P. Van Eekeren¹, R. P. W. F. Wijn³, J. Halámková^{4,5}, J. Mattson⁶, S. Siesling^{2,7} and W. H. van Harten^{1,2}

Abstract

Background: Taking patient centeredness into account is important in healthcare. The European Cancer Consumer Quality Index (ECCQI) is a validated tool for international benchmarking of patient experiences and satisfaction. This study aimed to further validate the ECCQI in larger and more uniform groups of high volume tumours such as breast and prostate cancer. A second objective was the verification of the influence of cultural factors of the country to determine its possible use in international benchmarking.

Methods: Data from two survey studies in eight European countries were combined. Socio-demographic correlations were analysed with Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests. Cronbach's alpha was calculated to validate internal consistency. Influences of *masculinity* (MAS), *power distance* (PD) and *uncertainty avoidance* (UA) were determined by linear regression analysis in a general model and subgroup models.

Results: A total of 1322 surveys were included in the analysis (1093 breast- and 348 prostate cancer patients). Cronbach's alpha was good ($\alpha \geq 0.7$) or acceptable ($0.5 \leq \alpha \leq 0.7$) in 8 out of 9 questionnaire categories, except in the category 'Safety' ($\alpha = 0.305$). Overall ECCQI scores ranged from 22.1 to 25.1 between countries on a 1–35 scale (categories had a 1–4 scale). In certain subcategories such as 'Organisation' (range 2.2 vs 3.0) and 'Supervision & Support' (range 3.0 vs 3.8) a large difference was observed between countries. Differences in 'Overall opinion' were however small: mean scores of 3.7 vs 3.9, whereas median scores were all the maximum of 4.0. *Power distance* was positively associated with higher patient satisfaction scores whereas *Uncertainty avoidance* was negatively associated with these scores. *Masculinity* was only associated with patient satisfaction scores in lower educated patients. We found the highest impact of culture on overall scores in Hungary and Portugal and the lowest in Romania.

Conclusions: The ECCQI shows high internal consistency in all categories except 'Safety'. Especially in separate categories and overall ECCQI scores the questionnaire showed discriminative value. This study showed a positive correlation of *power distance* and a negative correlation for *uncertainty avoidance* in some countries. When using the ECCQI for international benchmarking these two dimensions of culture should be taken into account.

Keywords: Consumer quality, Patient satisfaction, Cancer care, Cultural dimensions

* Correspondence: ankewind@gmail.com

†A. Wind and E. D. Hartman contributed equally to this work.

¹Rijnstate Hospital, Arnhem, The Netherlands

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2021 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Background

Oncological care is complex and multifaceted. Patients often see multiple healthcare providers that are engaged in prevention, diagnosis, treatment and follow-up. This requires a high degree of coordination and if inadequately organised, can result in fragmented and discontinued care and bad experiences for patients [1]. Patient centeredness is defined as: care that respects and responds to individual patient's preferences, needs, and values, and involves clinical decisions guided by patients. Improved health outcomes and better treatment adherence are associated with this approach [2, 3]. Wessels et al. [4] reported that expertise and attitude of healthcare providers were more important to cancer patients than healthcare professionals expected. This underlines the importance of patient reported information on the perspective of the patient, which can be obtained using questionnaires. A generic consumer quality index was developed and piloted in six European countries in a previous study, the European Cancer Consumer Quality Index (ECCQI) [5]. An advantage of a generic questionnaire is, the possibility of usage for patients irrespective of tumour types. Moreover, this enables international comparison and benchmarking of patient experiences [3].

The main objective of this study is to further validate the ECCQI in two large volume tumour patient groups, breast and prostate cancer patients, as a generic instrument applicable in an international setting. Breast and prostate cancer were selected as both are one of the top five cancers worldwide [6]. The International Agency for Research on Cancer (IARC) estimates that worldwide from 2020 to 2040 the incidence of breast cancer will increase with 40% (from 2.179.457 to 3.059.829 patients) and for prostate cancer with 69% (from 1.356.176 to 2.293.818 patients) [7].

The results of the pilot of the ECCQI by Wind et al. [5] demonstrated significant differences in patient satisfaction between countries. The (sub) groups in this pilot were however small and the influence of differences in country culture was not taken into account [5]. According to Napier et al. [8] culture should be considered when looking at health and healthcare provision, as social determinants of health can vary from culture to culture and cultural attitudes of both patients and providers can vary over place. For example variations in health between European countries could partly be explained by cultural differences [9]. Hofstede's cultural six-dimension model [10] categorises aspects of cultural behaviour across countries so that they can be measured and compared [11]. An example of cultural attitudes influencing healthcare can be found by looking at *power distance*, one of the cultural dimensions of Hofstede [10]. In high *power distance* society's hierarchy is important, patients will treat doctors as superiors. In contrast, in low *power distance* society's patients treat

doctors as equals [12]. *Uncertainty avoidance*, also part of Hofstede's model, can also be used to explain differences when looking at health [10]. *Uncertainty-avoiding* cultures look for structure in their organisations, institutions and relations in order to make events clearly interpretable and predictable [10]. Self-ratings of health across countries tend to correlate negatively with the *uncertainty avoidance* index [13], in other words the higher the *uncertainty avoidance* the lower the rating of one owns health. Hofstede's *masculinity* domain relates to ambition as a driving force and values being assertive and competitive compared to more *feminine* values like modesty and caring [12]. A *feminine* culture is focused more on quality of life and process versus a *masculine* culture with a stronger focus on task and more result orientation, e.g. is the patient cured [12]. Little is known about the link between patient perceived healthcare quality and cultural dimensions, hence the effect of cultural attitudes on patient reported experiences of care is unknown. Therefore, the second objective of this study is the verification of the influence of cultural factors in responses to this questionnaire in view of its possible use in international benchmarking.

Methods

The questionnaire used for this study, the European Cancer Consumer Quality Index (ECCQI), was previously developed and piloted by Wind et al. [5]. Data of breast and prostate cancer patients from two studies, the study in which the ECCQI was piloted [5] and a study that focused on patient involvement in which the ECCQI was further validated, were combined i.e. participating patients of both studies were included in our analysis if they met the inclusion criteria. We applied the following inclusion criteria: (1) Respondents had to be at least 18 years old, (2) Respondents had to be examined, treated or had aftercare for cancer within the last 2 years in the examined institute, (3) Age, gender and level of education had to be known and (4) at least 50% of the questions had to be answered.

The data of the first (pilot) study [5] was collected in six hospitals in Hungary, Portugal, Romania, Lithuania and Italy ($n = 2$) via a paper based survey and through an online survey in The Netherlands in 2015. In the first study all hospitals collected data for both prostate cancer patients and breast cancer patients. Respondents were selected by convenience sampling. The data of the second (involvement) study was collected in two other Dutch hospitals (one hospital collected only breast cancer patients and one hospital collected only prostate cancer patients) and one Czech (both prostate cancer patients and breast cancer patients collected) and Finnish hospital (only breast cancer patients collected) via an online survey in 2019. In total patients from 11

hospitals in eight countries in total (Hungary, Portugal, Romania, Lithuania, Italy, The Netherlands, Czech Republic and Finland) were included based on both studies. Both in the online as in the paper based survey the option *Force answer* was not used.

European Cancer consumer quality index

The ECCQI measures patient experiences and satisfaction with cancer care in hospitals in European countries. In the study by Wind et al. [5] patients indicated that in general the questionnaire was appropriate to measure patient satisfaction and experience. Confirmatory factor analysis revealed that the ECCQI measurement model had a moderate to good fit to the data in the first study [5] (RMSEA = 0.039, CFI = 0.943). The ECCQI consists of 63 questions divided into 11 categories. The core of the ECCQI measurement instrument are questions about the experiences of patients with care that are formulated as experience questions and questions about general appreciation. For the corresponding answer categories, the following applies:

- Experience questions are formulated in terms of how often a particular quality aspect occurred (e.g. ‘Did you understand the therapist’s explanation?’); the corresponding answer categories are ‘never’, ‘sometimes’, ‘usually’ and ‘always’. If in questions of experience a frequency distribution is not relevant (a quality aspect is present or not) we worked with ‘no’, ‘yes’ as answer categories. For the questions pertaining to the attention of health professionals we had the following categories: ‘none of them’, ‘only nurses’, ‘only doctors’, ‘only others’, ‘most’ and ‘all of them’.
- For general appreciation questions, the respondent is asked to indicate on a scale of 0 (very bad) to 10 (excellent) what he/she thinks of the care provider or aspects of the care provision. The three categories with demographic or disease specific information had different answer categories and were used as background so were not part of the analysis. The analysis therefore includes 9 categories (40 questions). These categories are: Organisation (5); Safety (2); Attitude of Healthcare Professionals (6); Communication and information (4); Own inputs (2); Coordination (4); Supervision and support (10); Rounding of treatment (5); Overall opinion (2). Patients were given the opportunity to comment on the questionnaire. The full questionnaire can be found in Additional file 1.

Cultural influences

To adjust for cultural differences, we used Hofstede’s cultural six-dimension model. For our study we use the

three commonly used cultural domains [14] of *masculinity* (MAS), *power distance* (PD) and *uncertainty avoidance* (UA) domains [15, 16]. Within Hofstede’s model each domain is rated on a 1–100 scale in which, i.e., a score of 100 on masculinity describes a highly masculine society, which is associated with lower and more extreme scores on reviews [10, 12].

MAS ranged between 14 (The Netherlands) and 88 (Hungary). PD ranged between 33 (Finland) and 90 (Romania). The lowest UA score was 53 (The Netherlands) and the highest UA was 99 (Portugal). A low masculine score indicates more tenderness and sympathy for others, possibly resulting in less willingness to provide criticism and therefore higher satisfaction scores. The used cultural model is a general description of a culture and does not have scores for socio-demographic groups. The effect of cultural differences was analysed using linear regression with MAS, PD and UA as independent variable for total scale score. The scores for MAS, PD and UA of all nationalities in the dataset were collected from ‘Hofstede’s insights country comparison tool’ on 6-12-2019 and can be found in Additional file 2.

Recoding

Data were recoded in order to be analyzed. Almost all categories of the ECCQI consist of questions with four response options which were recoded into: never = 1, sometimes = 2, usually = 3 and always = 4. For the categories that did not consist of those four response options, the options were recoded into one of the four options above. For example, questions with sub-answers in the category “attitude of healthcare professional” had the option to state only nurses (score = 2), only doctors (score = 3) or only other healthcare professionals (score = 4) listen to the patient. These scores were recoded into “some of them did” (score = 2). The answer categories “most of them” (score = 5) and all of them (score = 6) were thereafter recoded into the scores 3 and 4. Questions related to the timing of events and the patients expectation, which have five answer categories, namely much sooner, sooner, when I’d expected it, later and much later were recoded into a four-scale by combining the options “sooner and much sooner” into one category, as done in the previous ECCQI study. Response codes of the questions about demographic characteristics were also recoded; (i) Age: 18–34, 35–64, and 65 or older; (ii) Years of education: low (1–8 years), moderate (9–13 years), and high (14 and higher). The answers ‘I don’t know/I no longer remember’ and ‘Not applicable’ were scored as missing.

Analysis

Cases from the first and second study were selected from separate datasets and merged into one database if they met all four inclusion criteria. Data from this

database was analysed in IBM SPSS statistics 24. Weighted means were calculated for each category of the ECCQI and country and depended on the number of items rated by the patient. Scale scores were summed and a weighted mean of overall patient experience was calculated [17]. The distribution of patient characteristics was determined by performing a chi-square test. Differences in total score were evaluated with a Kruskal-Wallis test and series of Mann-Whitney tests, of which only the significant results are presented in this article. Internal consistency was evaluated using Chronbachs alpha for ordinal items [18]. The internal consistency was found good if $\alpha \geq 0.7$, acceptable if $0.5 \leq \alpha \leq 0.7$ and unacceptable if $\alpha \leq 0.5$ [19].

The influence of socio-demographic characteristics on the score of the ECCQI was analysed in order to verify whether age and education have an influence on reported quality. Gender was not analysed since no male breast cancer patients responded therefore analysing differences for tumour type is the same as analysing results for different gender. In addition, analysis of the dataset per participating county was performed, as previous results demonstrated significant differences between countries [5].

Results

Response

Pooling the datasets resulted in a final dataset of 1441 patients, of which 1093 breast cancer patients and 348 prostate cancer patients. The selection process of the surveys is visualised in Fig. 1 and respondent characteristics can be found in Table 1. Significant differences were found in the chi-square test for age ($\chi^2(14) = 121.614$, $p < 0.000$), sex ($\chi^2(7) = 602.647$, $p < 0.000$), education ($\chi^2(14) = 452.345$, $p < 0.000$) and physical health ($\chi^2(28) = 118.856$, $p < 0.000$) and last time patients went to the hospital ($\chi^2(35) = 360.286$, $p < 0.000$).

Results of the ECCQI per country

Table 2 shows the descriptive statistics of the ECCQI. The weighted mean of the scale scores ranged between 2.366 and 3.902. No significant differences were found in the initial comparison ($\chi^2(7) = 31.226$, $p = 0.000$) of the eight categories. Looking into the categories of the ECCQI we found that Italy scored high on the 'Organisation of care' (mean = 3.008, SD = 0.396). On the 'Support and supervision' category all countries scored above 3.0, except for Romania (mean = 2.959, SD = 0.661). Finland was found to be the highest scoring country in the category of 'Rounding of the treatment' (mean = 3.751, SD = 0.800). The highest scores of overall patient experiences were reported by patients from the Czech Republic (mean = 3.930, SD = 0.228) and Finland (mean = 3.907, SD = 0.314).

A series of 28 Mann-Whitney tests, which were used as post-hoc analysis, demonstrated significant differences in mean total score between multiple comparisons of countries. Portugal's score was significantly lower than the scores of The Netherlands ($U = 5379.000$, $p = 0.011$) and Romania ($U = 545.000$, $p = 0.013$). Portugal scored higher than Italy ($U = 572.500$, $p = 0.010$) and Czech Republic ($U = 1483.500$, $p = 0.012$). Finland scored lower than three countries, namely the Czech Republic ($U = 33,824.000$, $p = 0.003$), The Netherlands ($U = 123,967.500$, $p = 0.000$) and Romania ($U = 12,821.000$, $p = 0.026$). The last significant difference was a significantly higher score for Finland in the comparison with Italy ($U = 13,179.000$, $p = 0.009$).

The scale scores for each category are comparable to the scale scores between countries, which can be found in Table 2. We found that the category 'Organisation' was the category with the lowest average scale score. This category scored 2.3 on average, compared to average scale scores of > 3.0 in other categories of the ECCQI.

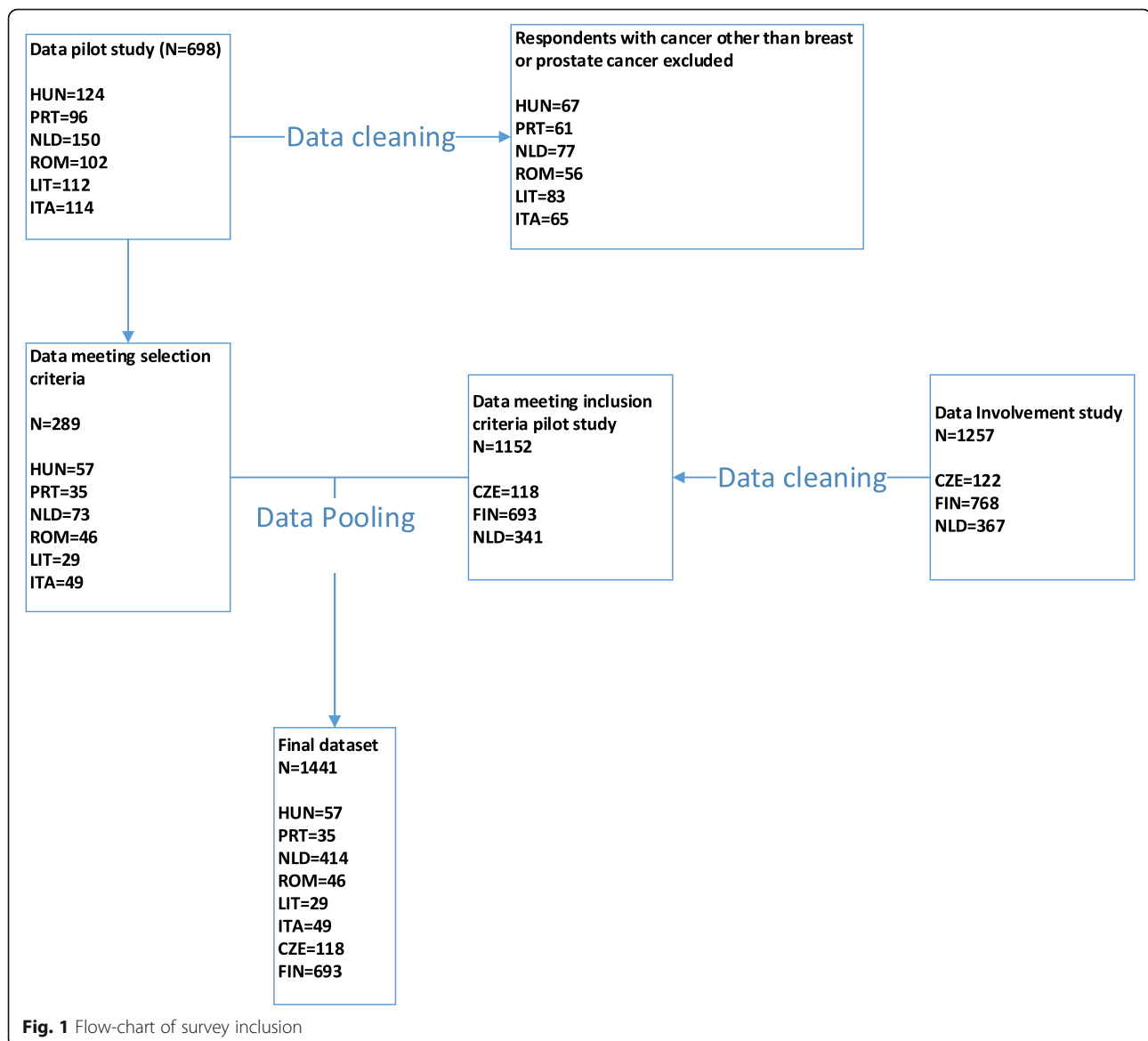
Patient characteristics

Patients 65 and older reported a significantly higher score (mean = 3.469, SD = 0.389) compared to patients aged between 34 and 65 (mean = 3.520, SD = 0.381) ($U = 218,217.000$, $p = 0.007$). No significant differences in mean scale score were found between subgroups based on tumour type (equal to men and women), educational level and physical health.

Internal consistency

Five categories of the ECCQI had a good internal consistency level ($\alpha > 0.7$), namely 'Attitude of the healthcare professional', 'Communication and information', 'Supervision and support', 'Rounding of the treatment' and 'Overall opinion'. The internal consistency of the categories 'Coordination', 'Organisation' and 'Own inputs' were acceptable ($0.5 \leq \alpha \leq 0.7$). The internal consistency of 'Safety' was unacceptable ($\alpha = 0.305$).

The category 'Organisation' with an overall acceptable internal consistency had unacceptable internal consistencies in the Czech Republic, Lithuania and Portugal and could not be calculated for Finland due to a large proportion of patients skipping questions of this category. The category 'Safety' had an unacceptable or barely acceptable internal consistency in most counties, and could not be calculated for Portugal due to zero variance in one of the two questions of this category. The only exception was seen in the Czech Republic, with α of 0.703. The overall internal consistency and internal consistencies per country can be found in Table 3.



Influence of culture

Eight regression models for different socio-demographic groups were made using MAS, PD and UA as determinants based on the linear regression analysis. As none of the determinants had a significant influence on the youngest age group, no model for this group is included in this article. The constants of the seven models included in this article (see Table 4) varied between 24.983 (constant of breast model) and 28.608 (constant moderate education model). The maximum value of the intercept is 35 (maximum possible score on the ECCQI). MAS had no significant influence on total scale score. The coefficients for MAS were only significant in the models of the three different education groups. A negative association with MAS was found in the lower

educated patient model ($\beta = -0.610$, $p = 0.014$). A positive association was found in the models of moderate ($\beta = 0.037$, $p = 0.031$) and higher educated patients ($\beta = 0.042$, $p = 0.023$).

PD was significant positive in all models, varying between 0.093 and 0.129, except in the prostate cancer model. A high score on PD is therefore associated with a higher score on the ECCQI. UA had in almost all regressions a significant negative association with perceived quality of care, varying between -0.091 and -0.192 . So the higher the score on UA the lower the score on the ECCQI would be. However, no significant influence of UA was found on the total scale score in the prostate cancer, and lower educated regression models.

Table 1 ECCQI respondent characteristics

	HUN (n = 57)	PRT (n = 35)	NLD (n = 414)	ROM (n = 46)	LIT (n = 29)	ITA (n = 49)	FIN (n = 693)	CZE (n = 118)	Total (n = 1441)
Age									
18–34	–	–	1.0 (4)	4.3 (2)	6.9% (2)	4.1% (2)	1.4% (10)	5.1% (6)	1.8% (26)
35–64	68.4% (39)	60.0% (21)	42.3% (175)	84.8% (39)	72.4% (21)	81.6% (40)	63.3% (439)	73.7% (87)	59.8% (861)
≥ 65	31.6% (18)	40.0% (14)	56.8% (235)	10.9% (5)	20.7% (6)	14.3% (7)	35.2% (244)	21.2% (25)	38.4% (554)
Tumour type									
Prostate	12.3% (7)	22.9% (8)	63.3% (262)	15.2% (7)	44.8% (13)	8.2% (4)	–	39.8% (47)	24.1% (348)
Breast	87.7% (50)	77.1% (27)	36.7% (152)	84.8% (39)	55.2% (16)	91.8% (45)	100% (693)	60.2% (71)	75.9% (1094)
Education									
Low	7.0% (4)	71.4% (25)	3.6% (15)	10.9% (5)	13.8% (4)	24.5% (12)	1.4% (10)	5.9% (7)	5.7% (82)
Moderate	43.9% (25)	17.1% (6)	33.8% (140)	37.0% (17)	31.0% (9)	46.9% (23)	63.3% (439)	34.7% (41)	48.6% (700)
High	49.1% (28)	11.4% (4)	62.6% (259)	52.2% (24)	55.2% (16)	28.6% (14)	35.2% (244)	59.3% (70)	45.7% (659)
Physical health									
Excellent	8.8% (5)	–	4.9% (20)	–	3.4% (1)	8.2% (4)	4.2% (29)	3.4% (4)	4.4% (63)
Very good	17.5% (10)	–	20.9% (85)	20.0% (9)	10.3% (3)	16.3% (8)	26.2% (181)	35.9% (42)	23.6% (338)
Good	28.1% (16)	34.0% (12)	58.7% (239)	51.1% (23)	55.2% (16)	42.9% (21)	48.1% (333)	46.2% (54)	49.9% (714)
Moderate	40.4% (23)	51.4% (18)	14.7% (60)	26.7% (12)	27.6% (8)	28.6% (14)	16.5% (114)	12.0% (14)	18.3% (262)
Poor	5.3% (3)	14.3% (5)	0.7% (3)	2.2% (1)	3.4% (1)	4.1% (2)	5.1% (35)	2.6% (3)	3.7% (53)
Treatment stage									
Test to ascertain diagnosis	1.8% (1)	–	5.1% (21)	2.2% (1)	17.2% (5)	–	0.9% (6)	0.8% (1)	2.4% (35)
Diagnosis known, will be treated soon	5.5% (3)	5.7% (2)	1.2% (5)	2.2% (1)	17.2% (5)	6.3% (3)	0.1% (1)	–	1.4% (20)
Curative treatment	32.7% (18)	57.1% (20)	16.3% (67)	65.2% (30)	44.8% (13)	70.8% (34)	24.8% (171)	21.2% (25)	26.4% (377)
No further treatment possible	–	–	0.5% (2)	2.2% (1)	–	–	0.1% (1)	–	0.3% (4)
Non-curative treatment	5.5% (3)	28.6% (10)	7.8% (32)	8.7% (4)	–	2.1% (1)	7.0% (48)	9.3% (11)	7.6% (109)
Check-up or treatments of the symptoms	43.6% (24)	8.6% (3)	61.5% (252)	17.4% (8)	20.7% (6)	18.8% (9)	65.9% (455)	65.3% (77)	58.3% (834)
Finished check-ups and treatment	10.9% (6)	–	6.3% (26)	2.2% (1)	–	2.1% (1)	0.7% (5)	2.5% (3)	2.9% (42)
Patient does no longer remember	–	–	1.2% (5)	–	–	–	0.4% (3)	0.8% (1)	0.6% (9)
Time since last hospital visit									
< 1 month	54.4% (31)	91.4% (32)	38.5% (159)	73.9% (34)	50.0% (14)	83.7% (41)	28.8% (199)	42.4% (50)	38.9% (559)
1–2 months	17.5% (10)	2.9% (1)	24.0% (99)	6.5% (3)	14.3% (4)	6.1% (3)	8.8% (61)	40.7% (48)	15.9% (229)
2–4 months	10.5% (6)	2.9% (1)	22.3% (92)	13.0% (6)	21.4% (6)	–	16.5% (114)	12.7% (15)	16.7% (240)
4–8 months	5.3% (3)	–	9.2% (38)	4.3% (2)	3.6% (1)	4.1% (2)	20.8% (144)	3.4% (4)	13.5% (194)
8–12 months	7.0% (4)	2.9% (1)	3.6% (15)	2.2% (1)	7.1% (2)	4.1% (2)	19.2% (133)	–	11.0% (158)
> 12 months	5.3% (3)	–	2.4% (10)	–	3.6% (1)	2.0% (1)	5.8% (40)	0.8% (1)	3.9% (56)

Both percentages and absolute numbers are shown (between brackets)

Discussion

In this study we further validated the ECCQI in eight countries among breast and prostate cancer patients. Comparability is an essential prerequisite of (international) benchmarking. It is therefore important to correct as much as possible for potential influencing factors [20]. We found differences between countries with both a small number of included as large number of included surveys on both the overall score and individual categories. Differences in score seem therefore to be independent from number of respondents, which enforces that applicability of the ECCQI for benchmarking. The significant differences ranged from

22.104 to 25.094 on a 1–35 scale. Patient experiences is on average scored the lowest in Italy and the highest in Romania. It must be considered that all Finnish respondents were breast cancer patients, in contrast to other countries, of which the respondent groups existed of both breast and prostate cancer patients. Although we found significant differences in mean scale scores, the total scale scores of the countries varied within a small range. It must be considered that all participating countries have a high level of quality of care since they are listed in the top 25 of the health access and quality index (HAQ). The HAQ ranks the access and quality of care of 195 countries [21].

Table 2 Results per country

Nationality	Organisation	Safety	Attitude	Communication & Information	Own Input	Coordination	Supervision & Support	Rounding Treatment	Overall Opinion	Total
HUN										
Mean	2.875	3.802	3.353	3.474	3.333	3.468	3.336	2.882	3.722	23.773
Median	2.917	4.000	3.400	3.667	3.500	3.500	3.508	3.000	4.000	23.850
Range	1.833	1.500	2.200	2.250	2.500	1.500	2.111	1.800	1.000	29.972
Std. Deviation	0.496	0.358	0.571	0.568	0.733	0.365	0.533	0.561	0.384	5.119
PRT										
Mean	2.653	3.971	3.516	3.706	3.409	3.288	3.473	3.294	3.757	22.148
Median	2.750	4.000	3.500	3.875	3.750	3.250	3.600	3.292	4.000	23.125
Range	1.500	0.500	1.833	2.000	2.500	1.750	2.000	1.000	2.000	28.267
Std. Deviation	0.477	0.119	0.511	0.484	0.796	0.549	0.573	0.319	0.460	5.525
NLD										
Mean	2.222	3.872	3.526	3.650	3.667	3.335	3.338	3.176	3.836	24.153
Median	2.167	4.000	3.667	3.750	4.000	3.500	3.500	3.333	4.000	24.875
Range	2.470	2.500	2.333	2.920	3.000	2.750	3.000	2.470	3.000	29.930
Std. Deviation	0.520	0.381	0.507	0.478	0.577	0.597	0.698	0.493	0.411	4.759
ROM										
Mean	2.875	3.591	3.604	3.640	3.202	3.390	2.959	3.106	3.804	25.094
Median	3.000	4.000	3.800	3.750	3.000	3.500	3.111	3.417	4.000	24.992
Range	2.167	1.500	1.833	2.000	3.000	1.750	2.700	2.167	1.000	18.667
Std. Deviation	0.553	0.542	0.481	0.477	0.804	0.535	0.661	0.718	0.325	4.276
LIT										
Mean	2.817	3.648	3.660	3.43	3.396	3.471	3.473	3.282	3.793	23.511
Median	2.833	3.500	3.833	3.750	4.000	3.625	3.700	3.500	4.000	23.750
Range	1.000	1.000	2.000	2.500	3.000	2.500	1.900	2.067	2.000	18.600
Std. Deviation	0.329	0.362	0.533	0.597	0.978	0.567	0.633	0.572	0.491	4.889
ITA										
Mean	3.088	3.862	3.369	3.530	3.013	3.027	3.125	3.157	3.739	22.104
Median	3.167	4.000	3.500	3.500	3.000	3.250	3.200	3.292	4.000	22.900
Range	1.333	1.000	2.200	1.667	3.000	2.500	2.200	1.167	2.000	25.750
Std. Deviation	0.396	0.289	0.572	0.455	0.839	0.563	0.688	0.406	0.456	5.510
CZE										
Mean	2.242	3.379	3.335	3.642	3.271	3.402	3.480	3.144	3.930	23.163
Median	2.200	3.500	3.333	4.000	4.000	3.500	3.750	3.291	4.000	23.567
Range	1.700	3.000	2.830	3.250	3.000	2.500	2.890	2.000	1.000	20.830
Std. Deviation	0.414	0.435	0.572	0.546	0.934	0.594	0.645	0.485	0.228	4.212
FIN										
Mean	–	3.834	3.240	3.398	3.497	3.057	3.391	3.731	3.907	22.406
Median	–	4.000	3.333	3.500	3.500	3.000	3.600	3.833	4.000	22.333
Range	–	2.500	3.000	4.250	4.000	3.750	3.800	4.000	3.000	30.350

Table 2 Results per country (Continued)

Nationality	Organisation	Safety	Attitude	Communication & Information	Own Input	Coordination	Supervision & Support	Rounding Treatment	Overall Opinion	Total
Std. Deviation	–	0.372	0.564	0.633	0.977	0.628	0.800	0.863	0.314	3.539
Total										
Mean	2.366	3.902	3.362	3.512	3.492	3.199	3.342	3.365	3.867	23.119
Median	2.333	4.000	3.500	3.750	4.000	3.250	3.500	3.400	4.000	23.083
Range	2.470	4.500	3.000	4.250	4.000	4.000	3.800	4.130	3.000	30.850
Std. Deviation	0.572	0.491	0.562	0.583	0.871	0.621	0.710	0.715	0.359	4.302

For all categories the minimum score is 1 and the maximum score is 4, except for total where the maximum is 35

The second objective, verifying the influence of cultural factors, helps to further establish the ECCQI as a tool for international benchmarking by looking into a possible influencing factor. We found that *masculinity* is negatively associated with reported patient experiences in lower educated patients. This could imply that the ECCQI score in masculine countries will be lower than in more feminine countries for lower educated patients. The opposite effect was found for patients with a moderate or higher education; these patients will probably score higher in a more masculine country. The effect of masculinity for lower educated patients on the patient reported experience is comparable to the association of lower patient satisfaction in masculine societies [15, 16]. *Uncertainty avoidance* is also negatively associated with patient reported experiences in this study. This is consistent with the theory that, although medical statistics show no evidence of objective health differences, people in uncertainty tolerant countries still feel healthier [10]. A positive association was found between the *power distance* and patient reported experience of care. This means that patient reported experience score is higher

in societies with a large power distance. Our general model demonstrated that in case of equal scores on *power distance* and *uncertainty avoidance*, i.e. for Romania, the effects of these cultural determinants is eliminated. All else the same, the patient satisfaction score of countries with a *power distance* score higher than their *uncertainty avoidance* score will be affected positively. When the ECCQI is used for international benchmarking it is important to look into differences in the cultural domains and if applicable correct for them. However, to further determine the influence of cultural differences on satisfaction with healthcare it would be suggested to assess people from different cultural backgrounds within one country. This eliminates the influence of the healthcare system setting.

Limitations

The internal consistency of the categories of the ECCQI was acceptable to good in most categories. Previous assumptions, that the low internal consistency of the category ‘Safety’ might have been caused by the low number of respondents, were falsified. A low internal

Table 3 Cronbach’s alpha (α) for each ECCQI category per country

Country	HUN	PRT	NLD	ROM	LIT	ITA	FIN	CZE	Total
Category (N Items)									
Organisation (5)	0.698 (21)	0.347 (9)	0.549 (216)	0.668 (30)	0.237 (11)	0.631 (17)	–	0.338 (25)	0.621 (328)
Safety (2)	0.170 (48)	–	0.440 (268)	0.525 (43)	0.089 (25)	0.558 (47)	0.224 (691)	0.703 (101)	0.312 (1255)
Attitude of HP (6)	0.725 (28)	0.848 (21)	0.799 (3)	0.897 (25)	0.920 (9)	0.864 (34)	0.768 (680)	0.835 (116)	0.790 (1261)
Communication and information (4)	0.830 (50)	0.780 (26)	0.760 (309)	0.796 (43)	0.802 (23)	0.615 (41)	0.686 (691)	0.784 (101)	0.723 (1283)
Own inputs (2)	0.397 (40)	0.775 (22)	0.752 (299)	0.679 (35)	0.827 (14)	0.687 (36)	0.540 (690)	0.819 (49)	0.594 (1185)
Coordination (4)	0.496 (49)	0.638 (31)	0.688 (258)	0.514 (42)	0.829 (25)	0.706 (46)	0.481 (691)	0.721 (70)	0.553 (1211)
Supervision and support (10)	0.841 (18)	0.856 (16)	0.969 (17)	0.929 (15)	0.913 (9)	0.923 (21)	0.819 (125)	0.770 (15)	0.858 (236)
Rounding of treatment (5)	0.775 (3)	0.889 (4)	0.843 (14)	0.887 (10)	0.698 (8)	0.625 (4)	0.724 (143)	0.685 (17)	0.740 (203)
Overall opinion (2)	0.676 (54)	0.851 (35)	0.845 (402)	0.546 (46)	0.857 (29)	0.849 (46)	0.871 (691)	0.749 (115)	0.834 (1417)

The α for each ECCQI category per country is displayed in bold. For each α , the valid N is shown between brackets. Means α could not be calculated

Table 4 Significant regression models for different sociodemographic groups with MAS, UA and PD as predictor

Model	Constant	Sign p	MAS β	Sign p	PD β	Sing p	UA β	sign p
Breast	24.983	0.000	0.016	0.100	0.115	0.000	-0.113	0.000
Prostate	25.681	0.000	-0.031	0.189	0.013	0.829	-0.033	0.594
35–64	25.119	0.000	0.012	0.314	0.093	0.000	-0.097	0.002
> 65	25.376	0.000	-0.027	0.118	0.099	0.002	-0.091	0.016
Low educated	26.723	0.000	-0.610	0.014	0.087	0.141	-0.069	0.167
Moderate educated	28.608	0.000	0.037	0.031	0.128	0.000	-0.192	0.000
High educated	28.124	0.000	0.042	0.023	0.129	0.000	-0.185	0.000

consistency was namely also reported in countries with a high number of respondents. In addition, Cronbach's alpha for Portugal could not be calculated since one of the two questions had no variance. The category 'Safety' in the ECCQI should therefore be re-examined. The category 'Organisation' for Finland could not be calculated due to too little answers. We did not include the option "Force answer" in our survey tool, as forcing an answer is associated with higher drop-out rates [22].

The results of this dataset may be influenced by the differences in response of the various participating countries. A possible limitation of this study design is the sampling method. With convenience sampling the chance of selection bias is high which could have influenced the outcomes. For example, with regard to education level a majority of the Portuguese patients had a low education level, a majority of the Italian patient had a moderate education while in the other countries the majority had a high education level. Regarding physical health, patients in Portugal were more negative giving a moderate score, while in the other countries most patients rated their physical health as good or excellent. Analysis of the total study population however showed no influence of demographic characteristics.

The response target of the studies of which we pooled data was both set on 100 per participating hospital per tumour type. The second study however exceeded this target by 2.65. It is likely that the high response is caused by the differences in recruitment strategy of the involvement study, in which hospitals sent the survey per email to patients. This difference in response between recruitment strategies was also found in the first study, in which the institutes using a digitalized strategy had a higher response rate than the centres using a paper based survey. At the start of the recruitment, the Czech hospital stated that it is likely that a low number of elderly patients would respond due to digital illiteracy. The proportion of elderly patients participating in the Czech Republic did however deviate little from the proportions of participating elderly patients in The Netherlands and

Finland. We did encounter a big difference in response between breast cancer patients (75.9%) and prostate cancer patients (24.1%). A possible explanation for this could be that breast cancer has a higher incidence in Europe (female breast cancer is the most commonly diagnosed cancer, prostate cancer holds a third place) [23]. There were also more hospitals in this study that provided data for breast cancer patients (10 out of 11) compared to prostate cancer (9 out of 11).

None of the hospitals that participated in the first study participated again in the second study and there were 4 years between the first and the second study.

Conclusion

This research confirmed conclusions about differences in patient satisfaction using the ECCQI as a measure. Significant differences between countries are likely not to be influenced by numbers of respondents. This study demonstrated good and acceptable internal consistency of the ECCQI. The items in the 'Safety' category of the ECCQI should be re-evaluated in order to hopefully increase the internal consistency of this category. Although the differences between the total scores are little, the ECCQI can discriminate between countries and used for benchmarking when looking into the category scores of this ECCQI. To our knowledge, this is the first study that reports associations of cultural aspects divided in *masculinity*, *power distance* and *uncertainty avoidance* with experiences and satisfaction of cancer patients measured by the ECCQI. The positive effect of *power distance* is however often outweighed by the negative effect of *uncertainty avoidance*. *Power distance* and *uncertainty avoidance* should therefore be included in international benchmarking in order to make valid comparisons.

Abbreviations

CZE: Czech Republic; ECCQI: European cancer consumer quality index; FIN: Finland; HAQ: Health access and quality index; HUN: Hungary; IARC: International Agency for Research on Cancer; ITA: Italy; LIT: Lithuania; MAS: Masculinity; NLD: The Netherlands; PD: Power distance; PRT: Portugal; ROM: Romania; SD: Standard deviation; UA: Uncertainty avoidance

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07943-0>.

Additional file 1. Full ECCQI questionnaire.

Additional file 2. Scores for MAS, PD and UA of all nationalities in the dataset collected from 'Hofstede's insights country comparison tool'.

Acknowledgments

The authors thank all participating patients for filling out the survey and the participating healthcare institutes for their cooperation. The authors are grateful for the help of Mark Patrick Roeling with the statistics.

Authors' contributions

AW designed the study, interpreted the data and drafted the manuscript, EH designed the study, analyzed and interpreted the data and drafted the manuscript, RvE contributed to the design of the study, assisted in the data collection and critically read the manuscript, RW contributed to the design of the study, assisted in the data collection and critically read the manuscript, JH contributed to the design of the study, assisted in the data collection and critically read the manuscript, JM contributed to the design of the study, assisted in the data collection and critically read the manuscript, SS contributed to the design of the study and critically read the manuscript, WvH contributed to the design of the study, contributed to the data analysis and the drafting of the manuscript and critically read the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This study was part of a larger study which is sponsored by Novartis. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Availability of data and materials

The datasets supporting the conclusions of this article are included within the article (and its additional files). The full data set on the outcomes of the questionnaire are available upon request (please contact the corresponding author: ankewind@gmail.com).

Declarations

Ethics approval and consent to participate

According to local regulations, we obtained ethical review approval from every center in the second (involvement) study (see Wind et al. for information on the first study [5]). For the Netherlands this study was reviewed and approved by the Institutional Review Board (MREC) of the Radboud University (2019–5406). For Finland ethics approval was waived by the Institutional Review Board of HUS. For the Czech Republic ethical approval was obtained from the Institutional Review Board of MMCI (2019/1829/MOU).

Patient consented to participate through the opt-out method. Information about the purpose of the study and the process was given after which patients were explained that if they did not wish to complete the questionnaire, they could mark the opt-out box and return the page. Whether or not patients participated in the study, had no influence on further treatment or any other consequences.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Rijnstate Hospital, Arnhem, The Netherlands. ²Department of Health Technology and Services Research, technical Medical Centre, Faculty of behavioural, management and social sciences (BMS), University of Twente, Enschede, The Netherlands. ³Department of Urology, Jeroen Bosch Hospital, Den Bosch, The Netherlands. ⁴Department of Comprehensive Cancer Care, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic. ⁵Department of Comprehensive Cancer Care, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno,

Czech Republic. ⁶Helsinki University Hospital Comprehensive Cancer Center, Helsinki, Finland. ⁷Department of Research and Development, Netherlands Comprehensive Cancer Organisation (IKNL), Utrecht, The Netherlands.

Received: 8 July 2020 Accepted: 21 February 2021

Published online: 06 March 2021

References

- Ouwens M, Hermens R, Hulscher M, Vonk-Okhuijsen S, Tjan-Heijnen V, Termeer R, et al. Development of indicators for patient-centred cancer care. *Support Care Cancer*. 2010;18(1):121–30.
- Institute of Medicine. Committee on health Care in America: crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
- Booij JC, Zegers M, Evers PM, Hendriks M, Delnoij DM, Rademakers JJ. Improving cancer patient care: development of a generic cancer consumer quality index questionnaire for cancer patients. *BMC Cancer*. 2013;13:203.
- Wessels H, de Graeff A, Wynia K, de Heus M, Kruitwagen CL, Teunissen SC, et al. Are health care professionals able to judge cancer patients' health care preferences correctly? A cross-sectional study. *BMC Health Serv Res*. 2010;10:198.
- Wind A, Roeling MP, Heerink J, Sixma H, Presti P, Lombardo C, et al. Piloting a generic cancer consumer quality index in six European countries. *BMC Cancer*. 2016;16(1):711.
- World Cancer Fund. Worldwide cancer data; Global cancer statistics for the most common cancers. 2018. Available at: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/worldwide-cancer-data>. [Accessed 5 Nov 2020].
- GLOBOCAN. Cancer tomorrow (Incidence, Males, Prostate cancer, Females, Breast cancer). 2018. Available at: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/home>. [Accessed 12 Mar 2020].
- Napier AD, Ancarno C, Butler B, Calabrese J, Chater A, Chatterjee H, et al. Culture and health. *Lancet*. 2014;384(9954):1607–39.
- Mackenbach JP. Cultural values and population health: a quantitative analysis of variations in cultural values, health behaviours and health outcomes among 42 European countries. *Health Place*. 2014;28:116–32.
- Hofstede G, Hofstede GJ, Minkov M. *Cultures and Organisations: software of the mind. Intercultural cooperation and its importance for survival*. New York: McGraw-Hill; 2010.
- Verma A, Griffin A, Dacre J, Elder A. Exploring cultural and linguistic influences on clinical communication skills: a qualitative study of international medical graduates. *BMC Med Educ*. 2016;16(1):162.
- Morrow G, Rothwell C, Burford B, Illing J. Cultural dimensions in the transition of overseas medical graduates to the UK workplace. *Med Teach*. 2013;35(10):1537–45.
- Venaik S, Brewer P. Avoiding uncertainty in Hofstede and GLOBE. *J Int Bus Stud*. 2010;41(8):1294–315.
- Borisova LV, Martinussen PE, Rydland HT, Stornes P, Eikemo TA. Public evaluation of health services across 21 European countries: the role of culture. *Scand J Public Health*. 2017;45(2):132–9.
- Hofstede G. Dimensionalizing cultures: the Hofstede model in context. *Online Read Psychol Cult*. 2011;2(1):8.
- Meeuwesen L, van den Brink-Muinen A, Hofstede G. Can dimensions of national culture predict cross-national differences in medical communication? *Patient Educ Couns*. 2009;75(1):58–66.
- Sixma HJ, De Boer D, Delnoij D. *Handboek CQ-index ontwikkeling: richtlijnen en voorschriften voor de ontwikkeling van een CQ-index meetinstrument*. Utrecht: NIVEL; 2008.
- Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*. 1951;16:297–334.
- Streiner LD, Norman GR. *Health measurement scales: a practical guide to their development and use*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2008.
- Helgason S. International benchmarking experiences from OECD countries. In Proceedings of the Danish ministry of finance conference on international benchmarking. Copenhagen: The Stationery Office; 1997.
- GBD 2016 Healthcare Access and Quality Collaborators. Measuring performance on the Healthcare Access and Quality Index for 195 countries and territories and selected subnational locations: A systematic analysis from the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2018;391:2236–71.
- Décieux JP, Mergener A, Neufang KM, Sischa P. Implementation of the forced answering option within online surveys: do higher item response

rates come at the expense of participation and answer quality? *Psihologija*. 2015;48(4):311–26.

23. EU Science Hub. 2020 Cancer incidence and mortality in EU-27 countries. 2020. Available at: [https://ec.europa.eu/jrc/en/news/2020-cancer-incidence-and-mortality-eu-27-countries#:~:text=Over%20355%2C000%20women%20in%20the,cancer%20\(318%2C000%2C%2011.9%25\)](https://ec.europa.eu/jrc/en/news/2020-cancer-incidence-and-mortality-eu-27-countries#:~:text=Over%20355%2C000%20women%20in%20the,cancer%20(318%2C000%2C%2011.9%25).). [Accessed 5 Nov 2020].

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



Clinical Relevance of uPA, uPAR, PAI 1 and PAI 2 Tissue Expression and Plasma PAI 1 Level in Colorectal Carcinoma Patients

Jana Halamkova^{1,2}, Igor Kiss¹, Zdenek Pavlovsky³, Jiri Jarkovsky⁴, Jiri Tomasek¹, Stepan Tucek¹, Lada Hanakova², Mojmir Moulis³, Zbynek Cech⁵, Jirina Zavrelouva⁵ and Miroslav Penka⁵

¹Masaryk Memorial Cancer Institute, ²Department of Internal Medicine and Haemato-oncology, ³Institute of Pathology, ⁴Institute of Biostatistics and Analyses at the Faculty of Medicine and the Faculty of Science Masaryk University and ⁵Department of Haematology, University Hospital Brno and Faculty of Medicine Masaryk University, Brno, Czech Republic

Corresponding author: Jana Halamkova, MD, PhD, Masaryk Memorial Cancer Institute, Faculty of Medicine Masaryk University, Zlutý kopec 7, 656 53 Brno, Czech Republic; Tel.: +42 0723552783; E-mail: jana.halamkova@mou.cz

Key Words:

Colorectal cancer; Plasminogen activator system; PAI 1; PAI 2; uPA; uPAR.

Abbreviations:

Diaminobenzidine (DAB); Plasminogen Activator Inhibitor 1 (PAI 1); Plasminogen Activator Inhibitor 2 (PAI 2); Plasminogen Activator System (PAS); Prourokinase (pro-uPA); Tissue Plasminogen Activator (tPA); Urokinase (uPA); Receptor for Urokinase (uPAR).

ABSTRACT

Background/Aims: Urokinase (uPA) is a serine protease, which together with uPAR, tPA, PAI 1 and PAI 2 forms the plasminogen activator system, a component of metastatic cascade contributing to the invasive growth and angiogenesis of malignant tumours. **Methodology:** Both preceding therapy and after 6-8 weeks of the treatment, plasma PAI 1 levels (photometric microplate method on the ELISA) and uPA, uPAR, PAI 1 and PAI 2 tissue expression (immunohistochemical reaction) were analysed from 80 colorectal carcinoma patients. **Results:** Analysis showed higher pre-treatment plasma levels of PAI 1 in patients with advanced tumours, which decreased after surgery or the start of therapy ($p=0.004$); Patients with higher plasma level

PAI 1 before (0.013) and after therapy (0.004) had significantly shorter survival. There was a higher expression of uPA ($p<0.001$), uPAR ($p<0.001$), PAI 1 ($p=0.042$) and PAI 2 ($p<0.001$) in advanced colorectal carcinoma. A relationship between PAI 2 ($p=0.010$) and uPAR ($p=0.019$) expression and survival was demonstrated. There is a correlation between pre-treatment plasma PAI 1 levels and PAI 2 ($p=0.028$) and uPAR ($p=0.043$) expression. **Conclusions:** Immunohistochemical analysis of PAS in tumour tissue and plasma PAI 1 levels was found to be a useful prognostic factor in colorectal carcinoma patients. Plasma PAI 1 could be advantageous in evaluating the effectiveness of a mode of treatment.

INTRODUCTION

Urokinase (uPA) is a serine protease that plays a fundamental role in the activation of plasminogen into plasmin, as well as contributing to the activation of matrix metalloproteases, latent elastases, growth factors and cytokines involved in the degradation of extracellular matrix elements such as fibrin and laminin. It is synthesized from its proenzyme prourokinase (pro-uPA). Pro-uPA is activated by means of a number of proteases including, for example, plasmin, cathepsin B/L, kallikrein, trypsin-like enzymes, thermolysin, NGF-g (1). Together with its receptor (uPAR), tissue activator (tPA) and urokinase inhibitors (PAI 1, PAI 2, PAI 3 and protease-nexin) (2) it forms the plasminogen activator system (PAS), a component of metastatic cascade significantly contributing to the invasive growth and angiogenesis of malignant tumours. tPA circulates in plasma bound in a complex with urokinase inhibitor 1 (PAI 1), the unbound (active) form represents less than 5% (2). In contrast to tPA that is fundamental in fibrinolysis, uPA plays an essential role in tissue degradation as part of the physiological and pathological process. It is of interest that, contrary to colorectal carcinomas that show low tPA and high uPA activity, the tissue of a healthy colon demonstrates low uPA and high tPA expression (3). uPAR is a membrane glycoprotein. The binding of uPA to uPAR leads to the activation of signal transduction pathways and consequent stimulation of cell proliferation, modulation of adhesion and fa-

cilitation of cell migration.

PAI 1 and PAI 2, both belonging to the serpin family (serine protease inhibitor super-family), are its most important specific inhibitors (4). PAI 1 is synthesised predominantly in smooth muscle tissue, in megakaryocytes, endothelium, granulocytes, monocytes, macrophages and tumour cells. It is a serpin, present in plasma and in thrombocyte α -granules and capable of binding to vitronectin (5,6). The vitronectin-PAI 1 complex has a longer elimination half-life and inhibits the migration of smooth muscle tissue cells by blocking $\alpha_v\beta_3$ integrin to vitronectin (7). Apart from $\alpha_v\beta_3$ integrin, it also binds to other integrins, including $\alpha_v\beta_1$, $\alpha_v\beta_2$, $\alpha_1\text{Ib}\beta_2$, and $\alpha_5\beta_1$ (8). PAI 1 plasma levels are normally low and high plasma levels are associated with various diseases, e.g. vascular diseases (9) and malignant tumours.

PAI 2 is also known as placental plasminogen activator inhibitor. It is found in trophoblastic epithelium and is synthesised by leucocytes. Until recently, it was mainly perceived as a modulator of coagulation during pregnancy. Further investigations into its function suggest it has a rather significant role in the process of malignant tumour growth.

Therefore, the effects of PAI 1 and PAI 2 on tumour cells are a reflection of their distinct physiological and biological functions. By binding to the uPA/uPAR complex PAI 1 thus stimulates growth as well as the redistribution of uPAR on cell surfaces; this redistribution provides for

tumour tissue invasiveness (10). On the other hand, PAI 2 should be the true PAS inhibitor, not just because it inhibits urokinase activity but also because it inhibits tumour cell migration by means of uPAR blockade (11). *In vivo*, it is mainly the balance between activators and their inhibitors that determines plasmin-mediated degradation of fibrin and extracellular matrix (12). The precise mechanism of local growth and metastasizing of malignant tumours is so far not known. It is nevertheless clear, that a number of factors contribute to this process, particularly proteolytic enzymes that cause erosion of the extracellular matrix. What is generally accepted with regards to colorectal carcinoma is Morson's theory which claims that the majority of colorectal carcinomas develop from adenomatous polyps. However, the biochemical background of this process has yet to be explored sufficiently. This sequence of transformation, from normal mucosa to adenomatous polyps to adenocarcinoma to metastasis is associated with an increasing expression of uPA, uPAR and PAI 1 as well as PAI 2 with a concomitant decrease in tPA expression (13).

Cell adhesion facilitated by integrins, cadherins, catenins, selectins, immunoglobulins and other adhesive molecules and extracellular proteolytic enzymes such as, for example, matrix metalloproteases, cysteine proteases (e.g. cathepsin B, L, D) and serine proteases (e.g. urokinase) is essential for the process of metastasizing. Even though the precise mechanism is not known, it is certain that uPAR does not serve only for uPA embedding but is also involved in the signalling cascade. The means of this activity are unclear since uPAR is a GPI (glycosylphosphatidylinositol)-anchored protein with no cytoplasmic domain but involvement of transmembrane integrins is anticipated (14). The binding of uPA to uPAR results in the activation of protein tyrosine kinase (15), protein kinase C (16) and MAP kinase (17). At the same time, the direct signalling pathway via Jak/STAT cascade utilising the signalling transduction of Src-like protein tyrosine kinase has also been described (18). uPAR expression is regulated by a range of growth factors, e.g. EGF, FGF-2 and HGF. Extracellular interaction between uPA, uPAR, $\alpha_5\beta_1$ integrin and fibronectin initiates an intracellular signalling cascade mediated by epidermal growth factor (19). The uPAR/uPA/PAI 1 system is also involved in VEGF-induced angiogenesis (20).

PAI 1-positive malignant cells have been identified mainly in the central parts of tumours, peripheries showed high expression of uPA together with signs of tissue destruction; this supports the theory that an inhibitor could protect tissue from the effects of uPA (4). It has been shown that PAI 1 inhibits uPA-dependent invasiveness of lung carcinoma, ovarian carcinoma, choriocarcinoma and fibrosarcoma cell lines (21-23). Paradoxically, however, increasing PAI 1 expression in tumour tissue of oncology patients is associated with poorer prognosis. Therefore, its role in the entire process of tumour growth remains, for the time being, unclear and it is not known why the increasing level of proteolytic inhibitor should be associated with poorer prognosis. Nevertheless, studies with PAI 1-deficient transgenic mice showed that local invasion and tumour-associated angiogenesis are dependent on the presence of PAI 1 (24). How, then, is PAI 1 involved in tumour progression? The explanation could be as follows: uPAR induction results in a modification of integrin-mediated cell adhesion by means of interaction with vitronectin. Binding of uPA to uPAR brings about increased affinity to vitronectin. It is, therefore, likely that a

TABLE 1. Description of patients.

	Patients (n=80)
Age, yrs (mean, median (min-max))	62.5, 62.5 (39.0-80.0)
Men, n (%)	55 (68.8%)
Follow-up median - months (min-max)	18.5 (3.0-42.0)
PAI 1 tumour-positive, n (%)	33 (41.3%)
PAI 2 tumour-positive, n (%)	44 (55.0%)
uPA tumour-positive, n (%)	29 (36.3%)
uPAR tumour-positive, n (%)	40 (50.0%)
Stage (TNM classification)	n (%)
1	25 (31.3%)
2	19 (23.8%)
3	17 (21.3%)
4	19 (23.8%)
Stage (Dukes classification)	n (%)
A	25 (31.3%)
B	19 (23.8%)
C	17 (21.3%)
Grade	n (%)
1	25 (31.3%)
2	39 (48.8%)
3	14 (17.5%)
4	1 (1.3%)
unknown	1 (1.3%)

PAI 1 increase decreases cell adhesion to the extracellular matrix by interference with vitronectin-bound uPAR. This, consequently, facilitates cell invasion and migration (25).

METHODOLOGY

The prospective evaluation involved a total of 80 patients treated for adenocarcinoma of the colon or rectum at the Department of Clinical Oncology, University Hospital Brno, consisting of 55 men and 25 women, aged 39-80 years with a median age of 62.5 years. The group consisted of 25 (31.3%) patients at TNM classification stage I, 19 (23.8%) stage II patients, 17 (21.3%) stage III patients and 19 (23.8%) stage IV patients. Sixteen patients died during the evaluation period, the death of 3 patients was not associated with the primary disease, while 13 patients died due to the progression or relapse of the colorectal cancer. Of the total of 80 patients, 36 (45%) suffered from carcinoma of the colon and 44 patients (55%) were diagnosed with adenocarcinoma of the rectum. The main patient characteristics are summarized in **Table 1**.

Patients were included in the project after they had signed an ethics committee approved informed consent form.

Material sampling and processing

The immunohistochemical proof of urokinase-type plasminogen activator, its receptor and plasminogen activator inhibitor 1 and 2 is based on an immunohistochemi-

cal reaction in native tumour tissue. The tissue fixed in 4% formaldehyde solution (*i.e.* 10% formalin solution) was processed in standard fashion into formalin-fixed, paraffin-embedded blocks. The blocks were cut into 4 micrometer thick sections that were subsequently deparaffinised. Endogenous peroxidases were inactivated (using 3% solution of hydrogen peroxide in methanol) and the tissue epitopes were demasked using heat induction at 98°C for 20 minutes in a citrate buffer at pH 6.0. This was followed by inactivation of non-specific bonds using 1% Normal Rabbit Serum. Primary goat (anti-goat) polyclonal antibodies PAI-1-Santa Cruz, (C-20): sc-6642, PAI-2-Santa Cruz, (N18): sc-6647, uPA-Santa Cruz (C-20): sc-6830, uPAR-Santa Cruz (N-19): sc-9793 were then applied, all 1:50 diluted. Detection was performed using Goat Vectastain ABCkit (Vector) and DAB (diaminobenzidine) visualization for 5 minutes. The sections were stained with Gills Haematoxylin, dehydrated, mounted and examined in light microscope. Two independent and fully qualified doctors with the aid of the LUCIA morphometric program evaluated the results of the immunohistochemical reactions.

Peripheral blood for PAI 1 plasma analysis was sampled pre-surgery or, in TNM stage IV patients, before the initiation of oncology therapy and, subsequently, 6-8 weeks later. The evaluation of the functional activity of PAI 1 was performed using the photometric microplate method on an Expert Plus (ASYS Hitech) ELISA reader with Spectrolyse / (pLPAI-1) set by BIOPOOL (Trinity Biotech Company). Plasma samples were prepared from blood samples added to 1:10 diluted 0.109M sodium citrate and centrifuged for 15 minutes at 2500g in a cooled centrifuge (15°C) and stored at -70°C. A reference range of 0-10.0AU/mL was used to assess PAI 1 plasma levels.

All patients were monitored as part of their routine follow-up; patients in complete remission were, after the post-surgery sampling, evaluated at 3-monthly intervals using imaging methods. Chemotherapy patients were evaluated at monthly intervals. Adjuvant chemotherapy

consisted of the standard fluorouracil/leucovorin (FUFA) Mayo 5-day protocol. Palliative treatment was based on irinotecan or oxaliplatin chemotherapy, possibly combined with bevacizumab.

Statistical analysis

Descriptive statistics (N, median, minimum and maximum, 5 and 95% percentile) were calculated for continuous variables and absolute and relative numbers of patients in each category for categorical variables. The Kruskal-Wallis test and Mann Whitney U-test were applied to assess associations between PAI 1 levels before and after the treatment and the disease's stage. A Post Hoc Multiple Comparisons of Mean Ranks test for all groups was used to identify homogenous subgroups after the Kruskal-Wallis test. Contingency tables were tested with a Chi-square test and Fisher's exact test. A paired *t*-test was employed to assess the difference between PAI 1 before and after the treatment. The association between categorical variables and survival was projected into the Kaplan-Meier survival curve and tested with the log-rank test. A *p* value of less than 0.05 was considered to be statistically significant. The analysis was performed with the support of Statistica for Windows 8 and SPSS 17.

RESULTS

Our results confirmed a statistically significantly higher expression of uPA ($p < 0.001$), uPAR ($p < 0.001$), PAI 1 ($p = 0.042$) and PAI 2 ($p < 0.001$) in tumour tissue of patients with advanced colorectal carcinoma. Table 2 shows that increased tumour tissue uPA, uPAR and PAI 2 expression in colorectal carcinoma signifies more advanced disease; stage I and IV groups can thus be clearly defined.

The analysis also confirmed a statistically significant association between plasma PAI 1 levels before treatment with respect to disease stage ($p = 0.011$) and after initiation of the treatment ($p = 0.008$) (Table 3 and 4). More advanced colorectal carcinoma is associated with higher pre-treatment levels of soluble PAI 1 that gradu-

TABLE 2. Relationship between stage and uPA, uPAR, PAI 1 and PAI 2 expression in colorectal carcinoma tissue.

	Stage				<i>p</i> ¹
	I	II	III	IV	
PAI 1 tumour					
negative, n (%)	20 (42.6%)	11 (23.4%)	8 (17.0%)	8 (17.0%)	0.042
positive, n (%)	5 (15.2%)	8 (24.2%)	9 (27.3%)	11 (33.3%)	
<i>p</i> (group vs. others) ¹	0.014	1.000	0.283	0.113	
PAI 2 tumour					
negative, n (%)	19 (52.8%)	12 (33.3%)	4 (11.1%)	1 (2.8%)	<0.001
positive, n (%)	6 (13.6%)	7 (15.9%)	13 (29.5%)	18 (40.9%)	
<i>p</i> (group vs. others) ¹	<0.001	0.112	0.057	<0.001	
uPA					
negative - N (%)	22 (43.1%)	16 (31.4%)	7 (13.7%)	6 (11.8%)	<0.001
positive - N (%)	3 (10.3%)	3 (10.3%)	10 (34.5%)	13 (44.8%)	
<i>p</i> (group vs. others) ¹	0.002	0.054	0.045	0.002	
uPAR					
negative, n (%)	20 (50.0%)	10 (25.0%)	6 (15.0%)	4 (10.0%)	<0.001
positive, n (%)	5 (12.5%)	9 (22.5%)	11 (27.5%)	15 (37.5%)	
<i>p</i> (group vs. others) ¹	0.001	1.000	0.274	0.008	

¹Tested with maximum likelihood Chi-square test (more than two categories) and Fisher's exact test (two categories).

TABLE 3. Relationship between plasma level of PAI 1 before therapy and stage of colorectal carcinoma.

PAI 1 before therapy (AU/mL)	Stage ¹			
	I ^a	II ^{a,b}	III ^{a,b}	IV ^b
n	25	19	17	19
Median	4.2	9.8	7.6	11.6
Min-max	0.0-21.5	0.0-23.2	0.0-36.0	0.0-42.2
Percentile 5-95%	0.0-19.7	0.0-23.2	0.0-36.0	0.0-42.2

¹Tested with Kruskal Wallis test ($p=0.011$);
^{a,b}homogenous groups, without significant difference.

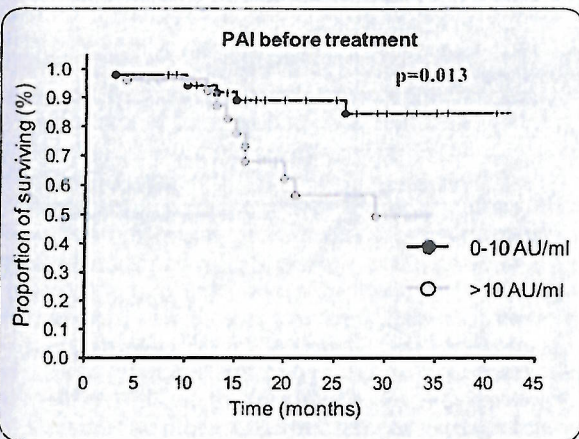


FIGURE 1. Correlation between plasma level of PAI 1 before therapy and survival.

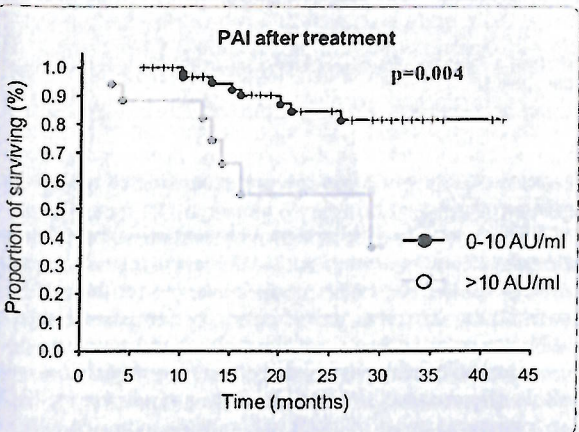


FIGURE 2. Correlation between plasma level of PAI 1 after initiation of therapy and survival.

TABLE 4. Relationship between plasma level of PAI 1 after initiation of therapy and stage of colorectal carcinoma.

PAI 1 after therapy (AU/mL)	Stage ¹			
	I ^a	II ^{a,b}	III ^{a,b}	IV ^b
n	25	19	17	19
Median	2.0	4.7	2.5	7.8
Min-max	0.0-12.7	0.0-31.3	0.0-33.0	0.0-30.2
Percentile 5-95%	0.0-12.6	0.0-31.3	0.0-33.0	0.0-30.2

¹Tested with Kruskal Wallis test ($p=0.008$).
^{a,b} - homogenous groups, without significant difference.

TABLE 5. Relationship between plasma levels of PAI 1 before and after initiation of therapy.

	PAI 1 (AU/mL)		Difference of PAI 1
	Before therapy	After therapy	
n	80	80	80
Median	6.7	3.5	-2.8
Min-max	0.0-42.2	0.0-33.0	-31.4-25.4
Percentile 5-95%	0.0-31.1	0.0-23.8	-15.8-15.6
p^1			0.004

¹Tested with paired t-test.

TABLE 6. Relationship between plasma level of PAI 1 before therapy and expression of PAI 1, PAI 2, uPA, uPAR in tumorous tissue.

PAI 1 before therapy (AU/mL)	n	Median	Min - max	Percentile 5-95%	p^1
PAI 1 tumour					
negative	47	6.8	0.0-36.2	0.0-29.2	0.930
positive	33	6.6	0.0-42.2	0.0-37.9	
PAI 2 tumour					
negative	36	5.7	0.0-16.8	0.0-15.3	0.028
positive	44	7.7	0.0-42.2	0.0-36.2	
uPA tumour					
negative	51	6.0	0.0-36.2	0.0-33.2	0.087
positive	29	8.7	0.0-42.2	0.0-34.1	
uPAR tumour					
negative	40	6.0	0.0-36.2	0.0-30.8	0.043
positive	40	8.3	0.0-42.2	0.0-35.5	

¹Tested with Mann-Whitney U test.

ally decrease after the initiation of treatment. Stage I and stage IV patients are clearly distinct from the homogenous group of stages II and III. **Table 5** shows that plasma PAI 1 levels decreased significantly after the operation or start of treatment. This difference in plasma PAI 1 levels before and after operation or initiation of treatment is statistically significant ($p=0.004$).

Figures 1-2 also suggest that there is a statistically significant association between soluble PAI 1 levels and survival, i.e. that survival is significantly lower in patients with pathological plasma PAI 1 levels than in patients with plasma levels within the reference range. Overall survival was statistically significantly shorter in patients with pathological PAI 1 plasma levels measured before

the initiation of treatment as well as 6-8 weeks later.

A statistically significant relationship was confirmed between soluble PAI 1 levels prior to treatment and PAI 2 ($p=0.028$) and uPAR ($p=0.043$) expression in tumour tissue. However, our data did not confirm an association between soluble PAI 1 levels and tumour tissue PAI 1 ($p=0.93$) and uPA ($p=0.087$) expression (**Table 6**).

Figures 3-6 suggest that there was a statistically significant association between survival and PAI 2 ($p=0.010$) and uPAR ($p=0.019$) expression in tumour tissue. The same association was not statistically significant for uPA ($p=0.193$) and PAI 1 ($p=0.062$). However, there was a clear trend of reduced survival linked to an increased expression of these factors in tumour tissue.

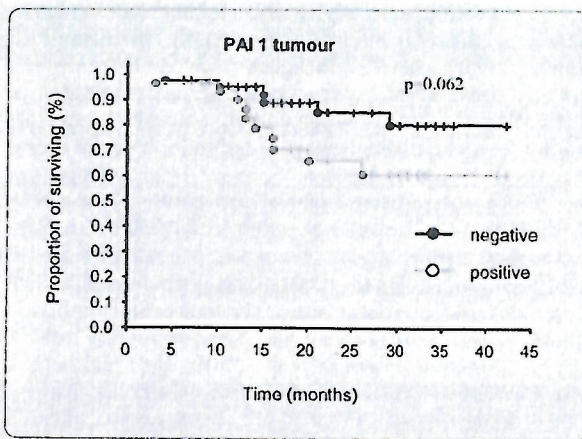


FIGURE 3. Correlation between expression of PAI 1 in tumorous tissue and survival.

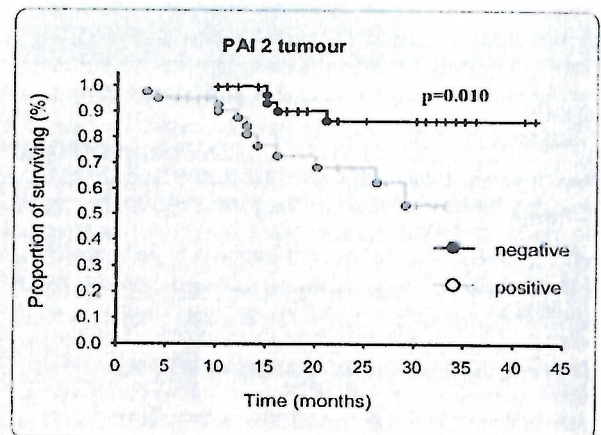


FIGURE 4. Correlation between expression of PAI 2 in tumorous tissue and survival.

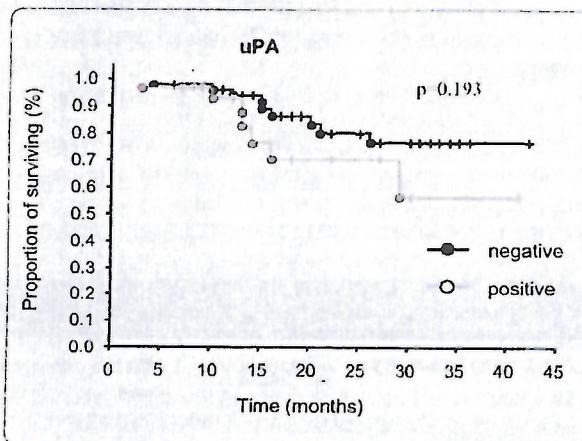


FIGURE 5. Correlation between expression of uPA in tumorous tissue and survival.

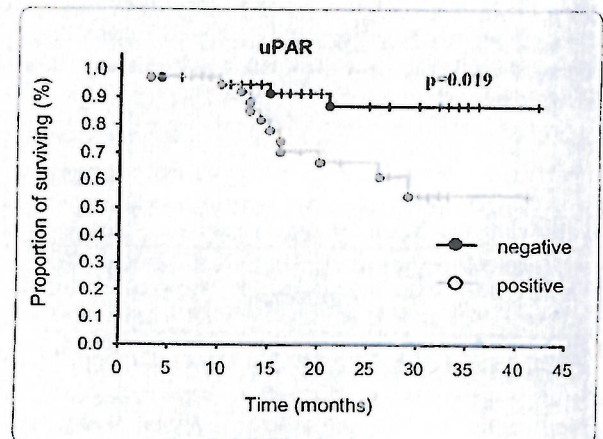


FIGURE 6. Correlation between expression of uPAR in tumorous tissue and survival.

DISCUSSION

A number of studies have explored in depth the importance of the individual plasminogen activator system elements relate to oncology patient survival. An increased uPA, uPAR, PAI 1 and PAI 2 expression in tumour tissue has been confirmed in a number of tumours, such as breast, stomach, kidney, lung, ovarium (26-31) and it is certain that these factors play an important role in tumour invasiveness and metastasizing. We have, in line with the previously published results (32) confirmed the association between expression of these factors and disease stage. Negative uPA, uPAR, PAI 1 and PAI 2 expression in colorectal carcinoma tumour tissue was statistically significantly associated with stage I, and high expression of uPA, uPAR and PAI 2 with stage IV. Lack of correlation between PAI 1 expression and higher stages of disease, particularly involving lymph nodes, was established by Papadopoulou *et al.* (33), and we have confirmed these results. Low PAI 1 expression in tumour tissue in early stages of the disease is in accordance with the theory, that by releasing tumour cells from the matrix, PAI 1 facilitates tumour invasiveness (34).

High uPA as well as PAI 1 expression in other tumours, *e.g.* in breast cancer, was perceived as an independent prognostic factor for shorter survival (35). Knoop *et al.* demonstrated that, in these patients, PAI 1 itself is a predictor of distant rather than local relapse. This verifies the

important role of PAS in the metastasizing of malignant tumours (36).

Even though we did not provide statistical proof of reduced survival in association with increasing uPA expression, graphical depiction suggests such a tendency. This association was also established in published studies (37). We have, in line with the published literature, documented poorer survival rates of patients with increased uPAR expression ($p=0.019$) and thus confirmed a higher prognostic value of uPAR in comparison to uPA (13).

Even though Ito *et al.* (38) states that PAI 1-negative malignant stomach tumours show a higher incidence of liver metastases and thus poorer prognosis, our results suggest just the opposite since the patients with metastasizing disease had the highest PAI 1 expression in tumour tissue, albeit this was not statistically significant. There was a statistically significant higher expression of PAI 2 in the tumour tissue of colorectal carcinoma in metastasizing stages of the disease.

The Dukes system and TNM classification are the most commonly used prognostic systems in colorectal carcinoma and thus a statistically significant association between increased PAI 2 expression in tumour tissue and the disease stage provides evidence of the prognostic value of increased PAI 2 expression. In other types of tumours, however, the literature generally describes an association between PAI 2 and a better prognosis, particularly in pa-

tients with breast cancer (39,40) or stomach cancer; as described by Maeda *et al.* These patients with uPA-positive and PAI 2-negative tumour tissue expression have, in comparison to other patients, a significantly poorer prognosis (41).

Macaluso *et al.* (42) confirmed that a specific fragment of the PAI 2 promoter is bound simultaneously by pRb2/p130, PAI 2, E2F5 in normal primary human corneal epithelial cells, and by pRb2/p130, PAI 2, E2F5 in normal primary human conjunctiva epithelial cells. These results suggest that pRb2/p130 and PAI 2 may cooperate in modulating PAI 2 gene expression by chromatin remodelling in normal corneal and conjunctival cells (42). PAI 2 can enhance the tumour suppressing activity of the Rb gene. PAI 2 co-localized with Rb in the nucleus and inhibited the turnover of Rb, which led to increases in Rb protein levels and Rb-mediated activities (43). PAI 2 should, therefore, have a protective role as has been established in breast, lung and pancreatic cancers (44-46); high PAI 2 expression in these patients was linked to protection against invasive tumour growth and is, therefore, a marker of a good prognosis. It is not clear so far why a high PAI 2 expression is associated with poorer prognosis in patients with colorectal carcinoma, as demonstrated by the present study, and with carcinomas of the stomach or the endometrium, as described in the literature (47,48). The role of PAI 2 in colorectal carcinoma growth in this context still remains to be elucidated. It is possible that, in colorectal carcinoma, PAI 2 plays a more important role in tumour growth and the spread of metastases than PAI 1.

Previous studies established a direct relationship between plasma levels of soluble uPAR protein; pre-operative levels of this protein correlated closely with CEA levels, disease stage according to Dukes and colorectal carcinoma patient prognosis (49). Based on these studies, we focused on PAI 1 plasma levels and their correlation with PAI 1 expression in tumour tissue and thus also on patient prognosis. We have shown a statistically significant relationship between soluble PAI 1 plasma levels and tumour progression as expressed by TNM and Dukes classification. This provides evidence for a direct association between PAI 1 plasma levels and progression of disease. This means that plasma PAI 1 levels decrease within weeks of a surgical procedure or initiation of treatment, *i.e.* that PAI 1 occurs in the organism in close association with tumour process and its levels in peripheral blood decrease when the tumour is eliminated. We have further shown a significant association between declining plasma PAI 1 levels and treatment response as we were able to statistically correlate PAI 1 levels with a patient sample divided into 3 homogenous groups; the group of patients in partial remission or with stabilized disease was clearly separated from the group of patients in complete remission and the group of patients with progressing disease. Plasma PAI 1 levels could therefore serve as a marker of the disease progression before surgery or in cases where the disease stage is unclear from tumour imaging. We have also shown a statistically significant reduction in plasma PAI 1 levels after resection surgery or treatment initiation. This suggests a possible link between soluble PAI 1 levels and tumour viability and could serve as a marker of surgical procedure curativeness or, alternatively, tumour treatment effectiveness (50). Interestingly with respect to the association between PAI 1 and disease stage, a significant separation into groups was shown, a homogenous stage II and III group being distinct from both stage I and stage IV groups. The findings summa-

rised above could lead to the hypothesis that the biological characteristics of tumours do not actually correspond with the standard classification system based on currently accepted parameters. However, soluble PAI 1 cannot be used in isolation from other parameters employed in the evaluation of a patient's prognosis; it should, instead, be used in conjunction with them.

Our model of patient survival associated with expressed soluble PAI 1 levels, as in line with the literature (51), showed on Kaplan-Meier curve a statistically significant lower survival of patients with pathological levels of soluble PAI 1 prior to the treatment even if PAI 1 values did not decline to the reference range post-initiation of treatment. In their patient sample Herszényi *et al.* demonstrated a relationship between patient survival and plasma PAI 1 levels as well as the importance of plasma PAI 1 in invasively growing colorectal carcinomas and the progression of colorectal non-carcinogenic lesions into carcinomas (49). But in our study it was shown that for a good prognosis it is very important that the patient exhibits a decrease of PAI 1 levels in plasma after surgery or initiation of treatment.

On the basis of previous studies, we also analysed the relationship between pre-treatment plasma PAI 1 levels and uPA, uPAR, PAI 1 and PAI 2 expression in tumours and established a statistically significant relationship between plasma PAI 1 levels prior to treatment and PAI 2 and uPAR expression in tumour tissue. It is not exactly clear why there is no direct relationship between soluble PAI 1 levels and its increased expression in tumour tissue of colorectal carcinoma while there is a relationship between plasma PAI 1 levels and uPAR and PAI 2 expression; this certainly indicates that there are unclear issues regarding the process of fibrinolysis in tumour tissue. However, this could also indicate a more important involvement of PAI 2 in colorectal carcinoma than assumed so far through the synchronous effect of plasma PAI 1 and tumorous PAI 2. The relationship between plasma PAI 1 level prior to the treatment and uPAR expression could thus be explained by receptor up-regulation; increasing soluble PAI 1 levels result in uPA inhibition and thus a growing number of its receptor sites on tumour cells. A correlation between plasma uPA, uPAR and PAI 1 levels and expression of these parameters in breast cancer tissue has been demonstrated and explained by the gradual release of individual PAS parameters into the peripheral blood (52); however no such study has been published for colorectal carcinoma.

It is also apparent from the literature that there is higher uPA expression in colorectal carcinoma in comparison to normal intestinal tissue or adenomas, and a number of studies investigated the relationship between uPA expression in tumour tissue and patient prognosis (3,53). Mulcahy *et al.* (54) Seetoo *et al.* (55), Sato *et al.* (56) and Langenskiöld *et al.* (57) confirmed increasing uPA expression as a negative prognostic factor, while Ganesh *et al.* (58) did not. Even though the views on the effects of uPA expression on colorectal carcinoma patient prognosis differ, we have confirmed a higher expression in advanced cancer as statistically significant. However, poorer survival with increasing uPA expression in tumour tissue has not been established.

Evidence of negative uPA, uPAR, PAI 1 and PAI 2 expression in tumour tissue of colorectal carcinoma in relation to TNM classification then can be considered as a positive prognostic factor (32,59).

CONCLUSIONS

In our group of patients we demonstrated a low expression of uPA, uPAR, PAI 1 and PAI 2 in tumour tissue in colorectal carcinoma patients in the early stages of disease and a higher plasma level of PAI 1 in advanced tumours and its subsequent decline after the start of therapy. We also documented lower survival rates in patients with a higher plasma level PAI 1 both before treatment and 6-8 weeks after surgery or initiation of treatment.

The immunohistochemical analysis of uPA, uPAR, PAI 1 and PAI 2 in tumour tissue was found to be a useful

prognostic factor in colorectal carcinoma patients. Plasma PAI 1 could be useful in evaluating the effectiveness of the mode of treatment (surgery, chemotherapy, biological treatment, etc.). An increased expression of the PAS components in tumour tissue could be utilized when planning adjuvant treatment of patients with colorectal carcinoma.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by the research programme of the Ministry of Health of the Czech Republic: FUNDIN MZ0MOU2005.


REFERENCES

- Krueger S, Kalinski T, Wolf H, et al.: Interactions between human colon carcinoma cells, fibroblasts and monocytic cells in coculture-regulation of cathepsin B expression and invasiveness. *Cancer Lett* 2005; 223(2):313-322.
- Greenberg SC, Orthner CL: Blood coagulation and fibrinolysis. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, et al.: *Wintrobe's Clinical Hematology*, 10th edition, Williams & Wilkins, Baltimore; 1999:684-764.
- De Bruin PA, Griffioen G, Verspaget HW, et al.: Plasminogen activators and tumor development in the human colon: activity levels in normal mucosa, adenomatous polyps, and adenocarcinomas. *Cancer Res* 1987; 47(17):4654-4657.
- Pyke C, Kristensen P, Ralfkiaer E, et al.: The plasminogen activation system in human colon cancer: Messenger RNA for the inhibitor PAI1 is located in endothelial cells in tumor stroma. *Cancer Res* 1991; 51(15):4067-4071.
- Fay WP, Shapiro AD, Shih JL, et al.: Complete deficiency of plasminogen-activator inhibitor type 1 due to a frame-shift mutation. *N Engl J Med* 1992; 327(24):1729-1733.
- Hill SA, Shaughnessy SG, Joshua P, et al.: Differential mechanisms targeting type 1 plasminogen activator inhibitor and vitronectin into the storage granules of a human megakaryocytic cell line. *Blood* 1996; 87(12):5061-5073.
- Stefansson S, Peticlerc E, Wong MK, et al.: Inhibition of angiogenesis in vivo by plasminogen activator inhibitor-1. *J Biol Chem* 2001; 276(11):8135-8141.
- Sugiura Y, Ma L, Sun B, et al.: The plasminogen-plasminogen activator (PA) system in neuroblastoma: role of PA inhibitor-1 in metastasis. *Cancer Res* 1999; 59(6):1327-1336.
- Mouquet F, Cuilleret F, Susen S, et al.: Metabolic syndrome and collateral vessel formation in patients with documented occluded coronary arteries: association with hyperglycaemia, insulin-resistance, adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1. *Eur Heart J* 2009; 30(7):840-849.
- Chazaud B, Ricoux R, Christov C, et al.: Promigratory effect of plasminogen activator inhibitor-1 on invasive breast cancer cell populations. *Am J Pathol* 2002; 160(1):237-246.
- Schmitt M, Wilhelm O, Reuning U, et al.: The urokinase plasminogen activator system as a novel target for tumour therapy. *Fibrinolysis & Proteolysis* 2000; 14:114-132.
- Baker EA, Bergin FG, Leaper DJ, et al.: Plasminogen activator system, vascular endothelial growth factor and colorectal cancer progression. *J Clin Pathol* 2000; 53(6):307-312.
- Ganesh S, Sier CF, Heerding MM, et al.: Urokinase receptor and colorectal cancer survival. *Lancet* 1994; 344(8919):401-402.
- Ploug M, Ronne E, Behrendt N, et al.: Cellular receptor for urokinase plasminogen activator: Carboxyl-terminal processing and membrane anchoring by glycosylphosphatidylinositol. *J Biol Chem* 1991; 266(3):1926-1933.
- Resnati M, Guttinger M, Valcamonica S, et al.: Proteolytic cleavage of the urokinase receptor substitutes for the agonist-induced chemotactic effect. *EMBO J* 1996; 15(7):1572-1582.
- Busso N, Masur SK, Lazega D, et al.: Induction of cell migration by pro-urokinase binding to its receptor: possible mechanism for signal transduction in human epithelial cells. *J Cell Biol* 1994; 126(1):259-270.
- Nguyen DH, Hussaini IM, Gonias SL: Binding of urokinase-type plasminogen activator to its receptor in MCF-7 cells activates extracellular signal regulated kinase 1 and 2 which is required for increased cellular motility. *J Biol Chem* 1998; 273(14):8502-8507.
- Dumler I, Weis A, Mayboroda OA, et al.: The Jak/Stat pathway and urokinase receptor signaling in human aortic vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1998; 273(1):315-321.
- Durand MK, Bødker JS, Christensen A: Plasminogen activator inhibitor 1 and tumour growth, invasion and metastasis. *Tromb Haemost* 2004; 91(3):439-449.
- Prager GW, Breuss JM, Steurer S, et al.: Vascular endothelial growth factor receptor-2-induced initial endothelial cell migration depends on the presence of the urokinase receptor. *Circ Res* 2004; 94(12):1562-1570.
- Brückner A, Filderman AE, Kirchheimer JC, et al.: Endogenous receptor-bound urokinase mediates tissue invasion of the human lung carcinoma cell lines A549 and Calu-1. *Cancer Res* 1992; 52(11):3043-3047.
- Kobayashi H, Moniva N, Gotoh J, et al.: Role of activated protein C in facilitating basement membrane invasion by tumor cells. *Cancer Res* 1994; 54(1):261-267.
- Praus M, Collen D, Gerard RD: Both u-PA inhibition and vitronectin binding by plasminogen activator inhibitor 1 regulate HT1080 fibrosarcoma cell metastasis. *Int J Cancer* 2002; 102(6):584-591.
- Bajou K, Noël A, Gerard RD, et al.: Absence of host plasminogen activator inhibitor 1 prevents cancer invasion and vascularization. *Nat Med* 1998; 4(8):923-928.
- Kanse SM, Kost C, Wilhelm OG, et al.: The urokinase receptor is a major vitronectin-binding protein on endothelial cells. *Exp Cell Res* 1996; 224(2):344-353.
- Nekarda H, Siewert JR, Schmitt M: Tumour-associated proteolytic factors uPA and PAI-1 and survival in totally resected gastric cancer. *Lancet* 1994; 343(8889):117.
- Zemzoum I, Kates RE, Ross JS, et al.: Invasion factors uPA/uPAI-1 and HER2 status provide independent and complementary information on patient outcome in node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(6):1022-1028.
- Sakakibara T, Hibi K, Koike M, et al.: Plasminogen activator inhibitor-1 as a potential marker for the malignancy of colorectal cancer. *Br J Cancer* 2005; 93(7):99-103.
- Ohba K, Miyata Y, Kanda S, et al.: Expression of urokinase-type plasminogen activator, urokinase-type plasminogen activator receptor and plasminogen activator inhibitors in patients with renal cell carcinoma: correlation with tumor associated macrophage and prognosis. *J Urol* 2005; 174(2):461-465.
- Pedersen H, Grøndahl-Hansen J, Francis D, et al.: Urokinase and plasminogen activator inhibitor type 1 in pulmonary adenocarcinoma. *Cancer Res* 1994; 54(1):120-123.
- Konecny G, Untch M, Pihan A, et al.: Association of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor with disease progression and prognosis in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7(6):1743-1749.
- Fujii T, Obara T, Tanno S, et al.: Urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 as a prognostic factor in human colorectal carcinomas. *Hepato-gastroenterology* 1999; 46(28):2299-2308.
- Papadopoulou S, Scorilas A, Yotis J, et al.: Significance of urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) expression in human colorectal carcinomas. *Tumour Biol* 2002; 23(3):170-178.
- Waltz DA, Natkin LR, Fujita RM, et al.: Plasmin and plasminogen activator inhibitor type I promote cellular motility by regulating the interaction between the urokinase receptor and vitronectin. *J Clin Invest* 1997; 100(1):58-67.
- Grøndahl-Hansen J, Christensen IJ, Rosenquist C, et al.: High levels of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in cytosolic extracts of breast carcinomas are associated with poor prognosis. *Cancer Res* 1993; 53(11):2513-2521.
- Knoop A, Andreassen PA, Andersen JA, et al.: Prognostic significance of urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in primary breast cancer. *Br J Cancer*

- cer 1998; 77(6):932-940.
37. **Mulcahy HE, Duffy MJ, Gibbons D, et al.**: Urokinase-type plasminogen activator and outcome in Dukes' B colorectal cancer. *Lancet* 1994; 344(8922):583-584.
 38. **Ito H, Yonemura Y, Fujita H, et al.**: Prognostic relevance of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor PAI-1 and PAI-2 in gastric cancer. *Virchows Arch* 1996; 427(5):487-496.
 39. **Bouchet C, Spyrtatos F, Martin PM, et al.**: Prognostic value of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitors PAI-1 and PAI-2 in breast carcinomas. *Br J Cancer* 1994; 69(2):398-405.
 40. **Foekens JA, Buessecker F, Peters HA, et al.**: Plasminogen activator inhibitor 2: prognostic relevance in 1012 patients with primary breast cancer. *Cancer Res* 1995; 55(7):1423-1427.
 41. **Maeda K, Chung YS, Sawada T, et al.**: Combined evaluation of urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-2 expression in gastric carcinoma. *Int J Oncology* 1996; 8:499-503.
 42. **Macaluso M, Montanari M, Marshall CM, et al.**: Cytoplasmic and nuclear interaction between Rb family proteins and PAI-2: a physiological crosstalk in human corneal and conjunctival epithelial cells. *Cell Death and Differ* 2006; 13(9):1515-1522.
 43. **Darnell DA, Antalis TM, Johnstone RW, et al.**: Inhibition of retinoblastoma protein degradation by interaction with the serpin plasminogen activator inhibitor 2 via a novel consensus motif. *Mol Cell Biol* 2003; 23(18):6520-6532.
 44. **Sumiyoshi K, Serizawa K, Urano T, et al.**: Plasminogen activator system in human breast cancer. *Int J Cancer* 1992; 50:345-348.
 45. **Nagayama M, Sato A, Hayakawa H, et al.**: Plasminogen activators and their inhibitors in non-small cell lung cancer. Low content of type 2 plasminogen activator inhibitor associated with tumor dissemination. *Cancer* 1994; 73(5):1398-1405.
 46. **Smith R, Xue A, Gill A, et al.**: High expression of plasminogen activator inhibitor-2 (PAI-2) is a predictor of improved survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg* 2007; 31(3):493-502.
 47. **Nordengren J, Fredstorp Lidebring M, Bendahl PO, et al.**: High tumor tissue concentration of plasminogen activator inhibitor 2 (PAI-2) is an independent marker for shorter progression-free survival in patients with early stage endometrial cancer. *Int J Cancer* 2002; 97(3):379-385.
 48. **Kammori M, Kaminishi M, Kobayashi K, et al.**: Immunohistochemical analysis of PAI-2 (plasminogen activator inhibitor type 2) and p53 protein in early gastric cancer patients with recurrence: a preliminary report. *Jpn J Clin Oncol* 1999; 29(4):187-191. (In Japanese with English abstract)
 49. **Herszényi L, Farinati F, Cardin R, et al.**: Tumor marker utility and prognostic relevance of cathepsin B, cathepsin L, urokinase-type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor type-1, CEA and CA 19-9 in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2008; 10:194.
 50. **Angenete E, Langenskiöld M, Palmgren I, et al.**: uPA and PAI-1 in rectal cancer-relationship to radiotherapy and clinical outcome. *J Surg Res* 2009; 153(1):46-53.
 51. **Nielsen HJ, Christensen IJ, Sørensen S, et al.**: Preoperative plasma plasminogen activator inhibitor type-1 and serum C-reactive protein levels in patients with colorectal cancer. The RANX05 Colorectal Cancer Study Group. *Ann Surg Oncol* 2000; 7(8):617-623.
 52. **Rha SY, Yang WI, Gong SJ, et al.**: Correlation of tissue and blood plasminogen activation system in breast cancer. *Cancer Letters* 2000; 150(2):137-145.
 53. **De Bruin PA, Verspaget HW, Griffioen G, et al.**: Plasminogen activator activity and composition in human colorectal carcinomas. *Fibrinolysis* 1987; 1:57-62.
 54. **Mulcahy HE, Duffy MJ, Gibbons D, et al.**: Urokinase-type plasminogen activator and outcome in Dukes B colorectal cancer. *Lancet* 1994; 344:583-584.
 55. **Seetoo DQ, Crowe PJ, Russell PJ, et al.**: Quantitative expression of protein markers of plasminogen activation system in prognosis of colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2003; 82(3):184-193.
 56. **Sato T, Nishimura G, Yonemura Y, et al.**: Association of immunohistochemical detection of urokinase-type plasminogen activator with metastasis and prognosis in colorectal cancer. *Oncology* 1995; 52(4):347-352.
 57. **Langenskiöld M, Holmdahl L, Angenete E, et al.**: Differential prognostic impact of uPA and PAI-1 in colon and rectal cancer. *Tumour Biol* 2009; 30(4):210-20.
 58. **Ganesh S, Sier CF, Heerding MM, et al.**: Contribution of plasminogen activators and their inhibitors to the survival prognosis of patients with Duke's stage B and C colorectal cancer. *Br J Cancer* 1997; 75(12):1793-1801.
 59. **Berger DH**: Plasmin/plasminogen system in colorectal cancer. *World J Surg* 2002; 26(7):767-771.

Penis as a primary site of an extraskeletal Ewing sarcoma

A case report

Dagmar Adamkova Krakorova, MD, PhD^a, Jana Halamkova, MD, PhD^{b,*} , Stepan Tucek, MD, PhD^c, Ondrej Bilek, MD^c, Jan Kristek, MD, PhD^d, Tomas Kazda, MD, PhD^e, Iva Staniczakova Zambo, MD, PhD^f, Regina Demlova, MD, PhD^g, Igor Kiss, MD, PhD^h

Abstract

Rationale: The Ewing sarcoma family of malignant tumors is a group of tumors characterized by morphologically similar round-cell neoplasms and by the presence of a common chromosomal translocation; Ewing sarcoma family of tumors typically occur in children and young adults between 4 to 15 years of age. The primary tumor usually originates in the bone, extraskeletal localization is rare.

Patient concern: We present a case report concerning a 32-year-old male patient with a primary involvement of the penis.

Diagnosis: The histopathology from the first penile biopsy showed a small-cell neuroendocrine carcinoma; however, that result was based on a sample obtained at a different facility than the Sarcoma Center, where the investigating pathologist did not have the adequate expertise. The patient then underwent a radical penectomy and a second reading of the histology was demanded after a radical penile amputation when Ewing sarcoma with R1 resection was confirmed.

Interventions: The patient was referred to the national Sarcoma Center, where – using a multidisciplinary approach – the treatment was started with curative intent. However, it was preceded by a non-standard initiation of the therapy due to the poor primary diagnosis.

Outcomes: The non-standard therapy at the onset of the disease caused a poor prognosis of an otherwise curable diagnosis. Despite all that, the patient survived for a relatively long time.

Lessons: The treatment of sarcomas with atypical localizations should be conducted by an experienced multidisciplinary team in a center with experience in sarcoma treatment.

Abbreviations: ES = Ewing sarcoma, Gy = Gray, RT-PCR = real-time polymerase chain reaction, VIDE = vincristine, iphosphamide, doxorubicin, etoposide.

Keywords: extraskeletal Ewing sarcoma, multidisciplinary treatment, penis

Editor: Maya Saranathan.

This work was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic, MZ CR - DRO (MMCI, 00209805), Ministry of Health of the Czech Republic grant NV18-07-00073 and RI CZECRIN LM2018128.

This paper has not been published in its current form or a substantially similar form (in print or electronically, including on a web site, or in another language), it has not been accepted for publication elsewhere, it is not under consideration by another publication.

Informed consent was obtained from the patient for this publication. Data sharing - not applicable to this article as no datasets were generated or analyzed during the current study.

The authors have no conflicts of interest to disclose.

All data generated or analyzed during this study are included in this published article [and its supplementary information files].

^a Department of Cancer Comprehensive Care Masaryk Memorial Cancer Institute, Zluty kopec 7, ^b Department of Cancer Comprehensive Care Masaryk Memorial Cancer Institute, Faculty of Medicine Masaryk University Zluty kopec 7, 656 53 Brno, Czech Republic And Department of Medical Ethics, Faculty of Medicine Masaryk University, Kamenice 25, ^c Department of Cancer Comprehensive Care Masaryk Memorial Cancer Institute, Faculty of Medicine Masaryk University Zluty kopec 7,

^d Department of Radiology, Masaryk Memorial Cancer Institute Zluty kopec 7, ^e Assoc. Prof. Department of Radiation Oncology Masaryk Memorial Cancer Institute Faculty of Medicine Masaryk University Zluty kopec 7, ^f Department of Pathology, St. Anne's University Hospital, Faculty of Medicine Masaryk University Pekarska 53, ^g Assoc. Prof. Clinical Trial Unit, Masaryk Memorial Cancer Institute Zluty kopec 7, 656 53 Brno, Czech Republic And Department of Pharmacology, Faculty of Medicine Masaryk University, Kamenice 25, ^h Assoc. Prof. Department of Cancer Comprehensive Care Masaryk Memorial Cancer Institute Faculty of Medicine Masaryk University Zluty kopec 7, Brno, Czech Republic.

* Correspondence: Jana Halamkova, Department of Cancer Comprehensive Care, Masaryk Memorial Cancer Institute, Faculty of Medicine, Masaryk University, Zluty kopec 7, 656 53 Brno, Czech Republic (e-mail: jana.halamkova@mou.cz).

Copyright © 2021 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License 4.0 (CCBY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

How to cite this article: Krakorova DA, Halamkova J, Tucek S, Bilek O, Kristek J, Kazda T, Zambo IS, Demlova R, Kiss I. Penis as a primary site of an extraskeletal Ewing sarcoma: a case report. *Medicine* 2021;100:11(e25074).

Received: 9 December 2020 / Received in final form: 12 February 2021 / Accepted: 15 February 2021

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000025074>

1. Introduction

Ewing sarcoma (ES) is a bone tumor typically occurring in children and young adults (4–15 years of age); it is a rare tumor with an incidence of 3 cases per 1 million per year. Ninety percent of patients are younger than 20 years. ES is of a neurogenic origin, in most cases originating in the bone marrow cavity of the pelvis or axial skeleton.^[1,2] Unlike in osteosarcoma, the involvement of long bones in the upper or lower limbs is less common. With its high biological activity, ES typically spreads early by the hematogenous route to the lungs, bones, bone marrow, but rarely into the central nervous system.^[3,4] Spread by lymphatic vessels is less common. Almost 25% of patients have become metastatic by the time of diagnosis.^[3,5] Direct spread and infiltration of surrounding tissues can be expected especially in cases with the involvement of flat bones and the chest wall. Primary extraskelatal origin is not common, representing 6% to 24% of cases.^[1] The tumors of the ES group are considered systemic diseases, with typical initial chemo- and radiosensitivity. Negative prognostic markers of this disease are: an extraskelatal localization, an axial skeletal involvement, a primary systemic spread, and a limited response to induction therapy. A common finding is a translocation between chromosomes 11 and 22 (t11/22, q24, q12). Other translocations (i.e. 7/22, 17/22) are also possible.^[6,7,8] The real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) sensitivity is approximately 95%.^[9] The translocations lead to a juxtaposition of Ewing sarcoma genes on chromosome 22 and a Fms-like tyrosine kinase 1 gene on chromosome 11, and production of a chimeric protein with a transcription capability [Fig. 1].^[1,9,10,11] Additionally, new small-round-cell sarcoma entities with novel translocation have been recognized in recent years (*BCOR*, *CIC-FOXO4*, *CIC-DUX4* and other). In the 1960s and 70s, the standard treatment for local control was surgery and radiotherapy, with an overall 5-year survival rate of 22% of patients with localized disease.^[1] The addition of systemic chemotherapy has led to a remarkable improvement. With localized disease, the observed long-term survival of 65% to 70% children and 50% of young adults is up to 29 years.^[1,12,13] However, the prognosis of patients with a primary metastatic spread is much worse: up to 30% of patients reach 5-year survival

in case of lung involvement, but less than 10% with a bone or bone marrow involvement.^[5,14] More than 20% of patients who were originally thought to have a localized disease, have bone marrow micrometastases detectable by RT-PCR.^[15] Negative and positive RT-PCR finding mean 2-year survival of 80% and 53% of patients, respectively.^[15] The conventional treatment can lead to a complete remission but it does not prevent the relapse of the disease in primary metastatic patients. The minimal residual disease, clinically undetectable, leads to relapse within 1 to 2 years after the treatment discontinuation. Since 2000, the treatment of localized or metastatic ES in Europe has been conducted according to the EURO- EWING 99 protocol.^[16] This protocol has been aimed at patients younger than 50 years. It consists of the vincristine, iphosphamide, doxorubicin, etoposide induction chemotherapy (using vincristine, iphosphamide, doxorubicin and etoposide), followed by stratification according to prognostic factors.^[16] Local therapy follows, surgery being preferred to radiation. The next step is consolidation therapy (chemotherapy +/- radiotherapy +/- high-dose chemotherapy). An updated version of the protocol includes Ewing 2008 and EURO Ewing 2012.^[17,18] Additionally, some protocol adjustments may be required considering the therapy tolerance and comorbidities.^[19,20]

2. Case report

A 32-year-old male with no significant family history noticed a plum-sized lump on the left side of his penis in April 2010. Otherwise completely asymptomatic, he underwent an examination at a regional university hospital. Five months later, a tumorous infiltration arising probably from the urinary tube was diagnosed on CT.

Magnetic resonance imaging showed infiltration of both cavernous bodies (Fig. 2A,B). There was no pathologic lymphadenopathy in the pelvis or any infiltration of the bladder. The histopathology from the first penile biopsy showed a small-cell neuroendocrine carcinoma; however, that result was based on a sample obtained at a different hospital than the Sarcoma Center and the investigating pathologist did not have adequate expertise. A second histology reading was not demanded at that time. Bone scintigraphy, chest and brain CT did not confirm any metastatic disease. A total penile amputation, left side orchiectomy and perineostomy were carried out. The right testicle was transposed in the abdominal cavity. The definitive histology with a second reading confirmed an extraskelatal ES (Fig. 3) arising from the penis, with high proliferation and perineural propagation. The margins of resection were positive at the symphysis and the bulb of the penis. With these findings, the patient was referred for further treatment at the national Sarcoma Center. A quick restaging was conducted including trepanobiopsy. The assessment of the primary tumor showed a t11/22 translocation, the cytogenetic assessment of the bone marrow was negative. Using a multidisciplinary approach, treatment was started with curative intent, according to the EuroEwing 99 protocol and later Ewing 2008 protocol; however, with a nonstandard initiation due to the poor primary diagnosis. After the induction chemotherapy (6 cycles of vincristine, iphosphamide, doxorubicin, etoposide) had the patient no signs of disease. Consolidation chemotherapy was administered which contained 8 cycles of vincristine, dactinomycin, iphosphamide with concomitant radiotherapy of 45 Gray (Gy) in 25 fractions and 10.8 Gy in 6 fractions, respectively. The treatment tolerance was good, toxicity predictable, especially the

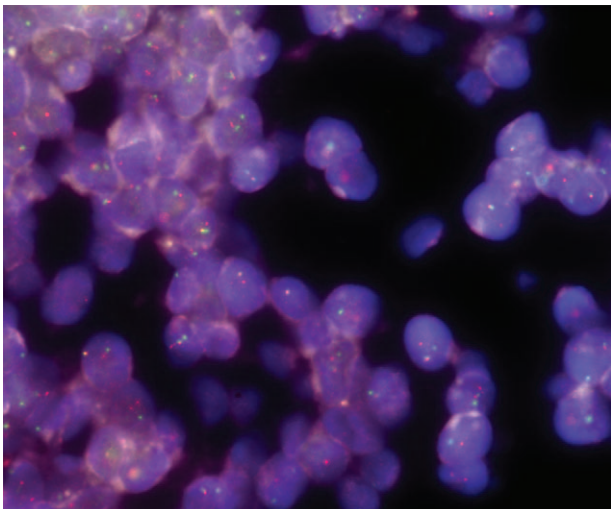


Figure 1. Positive EWS/FLI1 (t11;22)(q24;q12) translocation (FISH). FISH = Fluorescence *in situ* hybridization.

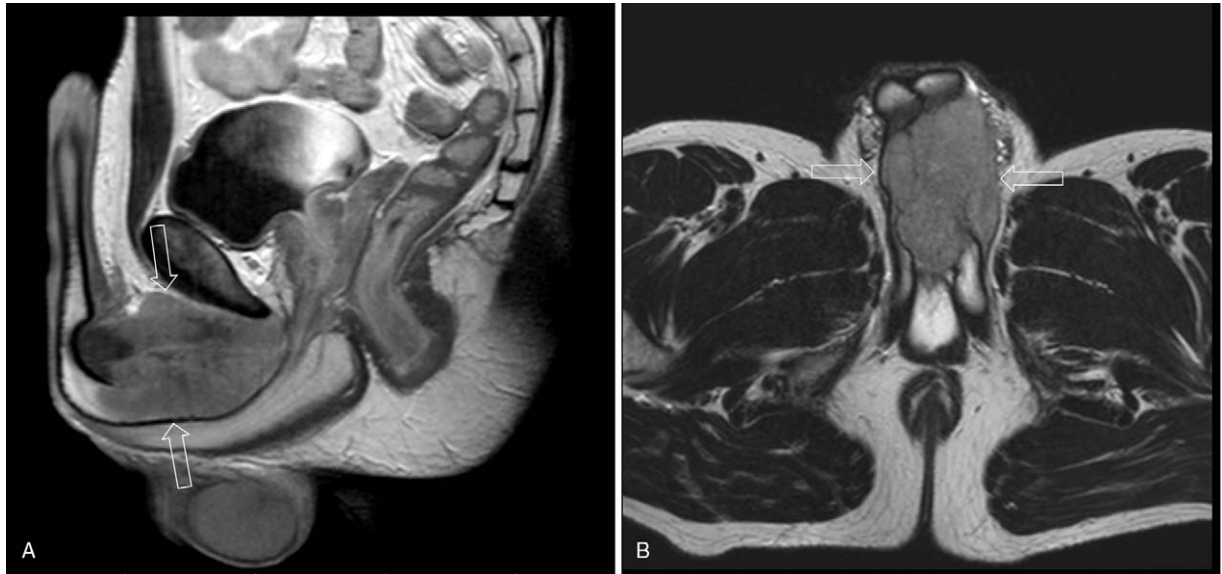


Figure 2. Initial findings of the penis base infiltration on MRI. A) T1-weighted, contrast-enhanced image in the sagittal plane showing a hypointense fusiform mass infiltrating corpora spongiosa with spicular extensions into the pubic fat pad and marked enhancement of the mass due to profuse vascularity. An aggressive, diffuse form of tumor growth is apparent. Note the relative sparing of the bulbospongiosus muscle and pubic bone. B) Same sequence, transversal plane documenting complete destruction of the anatomical structures and the macroscopic architecture of the tumor. MRI = magnetic resonance imaging.

grade 4 hematological toxicity in the induction phase. Maximal supportive care was provided. The treatment lasted for 10 months, ending one year after the diagnosis. The patient had been undergoing permanent antidepressant therapy, mainly due to the extent of initial surgical resection. The young man had been followed-up for 29 months with no signs of the disease. In October 2013, multiple lung metastases were diagnosed and induction chemotherapy combining irinotecan/temozolomide was started. In January 2014, a metastasectomy of all detectable

pulmonary metastases was performed and the patient finished the chemotherapy treatment with an irinotecan/temozolomide combination in April 2014. In May 2014, the patient underwent high-volume lung irradiation with a dose of 12x1.5 Gy. After six months, a CT scan showed a relapse of the tumor in the dorsal mediastinum. In January 2015, the second thoracotomy was indicated. Marginal (R2) resection confirmed the recurrence of ES, with a 10% cell necrosis and high mitotic activity. Subsequently, metronomic chemotherapy modified with Com-

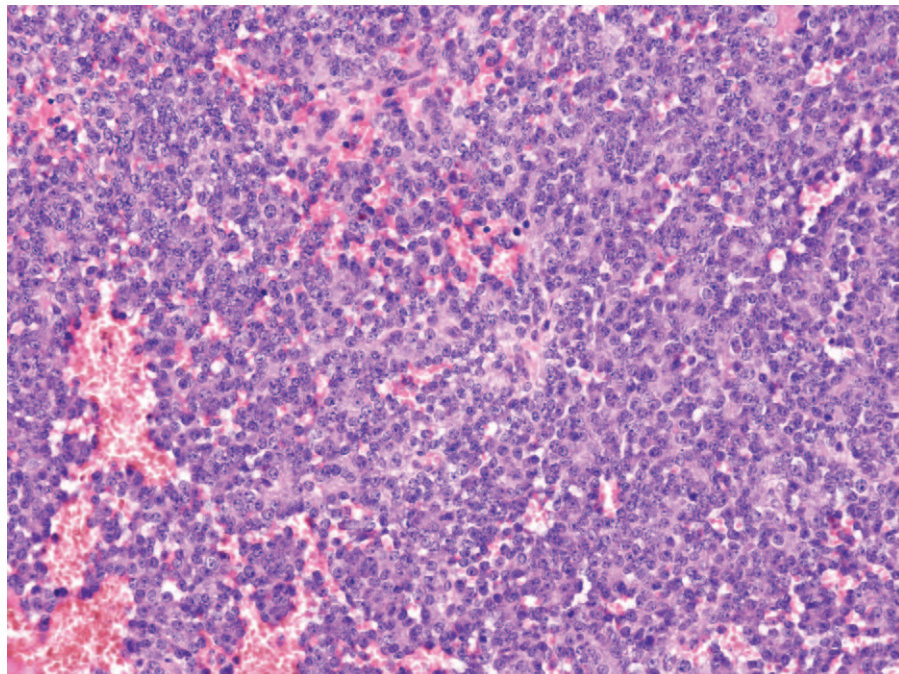


Figure 3. Histologically, Ewing sarcoma is composed of small cells with round hyperchromatic nuclei (x200 magnification).

bined Oral Metronomic Biodifferentiating Antiangiogenic Treatment including cyclophosphamide, celecoxib, vitamin D, and fenofibrate was started.^[21,22] In March 2015, the tumor in the mediastinum was irradiated with a dose of 40 Gy, showing a regression. The next chemotherapy with an etoposide/iphosphamide combination was started for the tumor progression in December 2015. After 6 cycles of chemotherapy, another progression of the tumor was determined and the patient was switched to fourth-line chemotherapy combining gemcitabine/docetaxel, which was terminated after 4 cycles due to further tumor progression. In still good overall condition, the patient started a new treatment with a topotecan/cyclophosphamide combination. The patient died due to rapid progression 3 months later, in February 2017.

3. Discussion

Extraskelletal localization of ES is rare; nevertheless, ES can be found in any location. So far, incidental cases of ES have been described of its occurrence in the vulva, vagina, uterus, ovaries, testicles, thyroid gland, bladder, kidneys, gallbladder, esophagus, stomach, and lungs.^[23–35] Based on the reviewed publications, only six cases of primary penile involvement of ES have been published (Pubmed 1970– Oct 2020). In 1999, Toh et al.^[36] informed about a case of a 21-year-old patient with an ulcer lesion of the penile gland and a peritoneal mass, already metastatic to lungs at the time of the diagnosis, treated by the combination of iphosphamide, vincristine, doxorubicin, and dactinomycin, which resulted in regression after 3 months and a progression after 8 months of treatment. Another case was shown by Kilicaslan et al. in 2008^[37]: A 19-year-old patient with a painless lump on the dorsum of the penis was treated with antibiotics repeatedly, later resected. No dissemination was found; nevertheless, a bilateral inguinal lymphadenectomy was performed with a negative result. The patient was treated with 4 cycles of iphosphamide, etoposide chemotherapy and chemotherapy vincristine/doxorubicin/cyclophosphamide chemotherapy, with a 20 Gy brachyradiotherapy combined with a 34 Gy external beam radiotherapy. The patient refused further treatment. Nine months later the patient relapsed in the lungs and the pleura. Subsequent salvage chemotherapy was not effective and resulted in a further progression 24 months after the diagnosis. In 1992 Jimenes-Verdejo et al. described a rare case of ES with metastatic involvement of the penis.^[38] Yonknevich et al. published a case of a 65-year-old male with an extremely rare spindle-cell sarcoma.^[39] Because of the extensive unresectable nature of the disease, treatment with palliative chemotherapy iphosphamide and doxorubicin was chosen, with no response. Sharma et al presented a case of a 29-year-old patient with a penile ES spread to the lungs, treated with multi-agent chemotherapy including vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide, and iphosphamide followed by local radiotherapy and bilateral pulmonary metastasectomy. Adjuvant chemotherapy was applied using a combination of vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, topotecan, and cisplatin. Follow-up CT scans showed an increase in the size of lung metastases and local recurrence. Next, imatinib was used, followed by gefitinib, with no response.^[40] Ma et al also presented a case of a 28-year-old male with a primary penile ES.^[41] A pediatric Ewing sarcoma occurring in the genitourinary system has rarely been reported. He et al described four cases of pediatric patients, one involving a penile ES.^[42]

ES is a rare chemosensitive and radiosensitive tumor which can occur in any location. The treatment procedure consists of combined induction chemotherapy, followed by local treatment with a preference for surgery over irradiation alone. Surgical treatment must include all initially affected tissues (i.e. not just a shrinking tumor after the chemotherapy) or must be supplemented by postoperative irradiation. After the local treatment, systemic chemotherapy is continued at 2 to 3 weekly intervals. The treatment of adult patients is based on the same principles and adaptations of the same treatment protocols as in children and adolescents. However, it is burdened with worse tolerance and higher toxicity, which is predictable and manageable using maximal supportive therapy, but justifiable due to high tumor chemosensitivity. The treatment of extraskelletal ES proceeds according to the same principles as in bone sites, with systemic chemotherapy administered in all cases and irradiation implemented in most cases.^[43]

Our case report describes the long-term treatment of a curable rare disease where the prognosis of the patient was affected by non-standard management at the beginning of the diagnostic and treatment procedures. As a consequence, a young patient's quality-of-life was considerably impaired due to the amputation of the penis which could unfortunately be avoided.

The possibility of an atypical localization of rare tumors should be considered especially in young patients requiring centralized care and a multidisciplinary approach. The European Union is currently running the EURACAN project, where multidisciplinary teams are being set up at a European level, making it possible to consult rare tumors according to their location and histology type.^[44]

4. Conclusion

In the cases of an atypical localization of malignant diseases and/or with the finding of rare histology, multidisciplinary management of the patients in an experienced center is highly recommended.

Author contributions

Conceptualization: Dagmar Adamkova Krakorova, Jana Halamkova, Stepan Tucek, Jan Kristek, Tomas Kazda, Regina Demlova.

Formal analysis: Jana Halamkova.

Funding acquisition: Regina Demlova, Igor Kiss.

Methodology: Dagmar Adamkova Krakorova, Jana Halamkova, Regina Demlova.

Project administration: Dagmar Adamkova Krakorova, Jana Halamkova, Tomas Kazda.

Resources: Jana Halamkova.

Supervision: Tomas Kazda, Regina Demlova, Igor Kiss.

Validation: Regina Demlova.

Visualization: Jan Kristek, Iva Staniczkova Zambo.

Writing – original draft: Dagmar Adamkova Krakorova, Jana Halamkova, Stepan Tucek, Ondrej Bilek, Jan Kristek, Tomas Kazda, Iva Staniczkova Zambo.

Writing – review & editing: Dagmar Adamkova Krakorova, Jana Halamkova, Ondrej Bilek, Tomas Kazda, Regina Demlova, Igor Kiss.

References

- [1] Bleyer WA, Barr RD. Bone cancer in Cancer in Adolescents and Young Adults. Verlag: Springer; 2007. 203-215.

- [2] Bleyer WA, O'Leary M, Barr R, Ries LAG. *Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 years of Age, Including SEER Incidence and Survival 1975–2000*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, NIH Pub. No 06–5767; 2006;97–109.
- [3] Cangir A, Vietti TJ, Gehan EA, et al. Ewing's sarcoma metastatic at diagnosis: Results and comparisons of two intergroup Ewing's sarcoma studies. *Cancer* 1990;66:887–93.
- [4] Bernstein ML, Devidas M, Lafreniere D, et al. Intensive therapy with growth factor support for patients with Ewing tumor metastatic at diagnosis: Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Phase II Study 9457- a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24:152–9.
- [5] Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC, et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol* 2010;28:3284–91.
- [6] Zoubek A, Pfeleiderer C, Salzer-Kuntschik M, et al. Variability of EWS chimeric transcripts in Ewing tumours: a comparison of clinical and molecular data. *Br J Cancer* 1994;70:908–13.
- [7] Grünewald TGP, Cidre-Aranaz F, Surdez D, et al. Ewing sarcoma. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:5.
- [8] Sorensen PH, Lessnick SL, Lopez-Terrada, et al. A second Ewing's sarcoma translocation, t(21;22), fuses the EWS gene to another ETS-family transcription factor. *ERG Nat Genet* 1994;6:146–51.
- [9] Machado I, Noguera R, Pellin A, et al. Molecular diagnosis of Ewing sarcoma family of tumors: a comparative analysis of 560 cases with FISH and RT-PCR. *Diagn Mol Pathol* 2009;18:189–99.
- [10] Antonescu CR, Owosho AA, Zhang I, et al. Sarcomas with CIC-rearrangements are a distinct pathologic entity with the aggressive outcome: a clinicopathologic and molecular study of 115 cases. *Am J Surg Pathol* 2017;41:941–9.
- [11] Yamada Y, Kuda M, Kohashi K, et al. Histological and immunohistochemical characteristics of undifferentiated small round cell sarcomas associated with CIC-DUX4 and BCOR-CCNB3 fusion genes. *Virchows Arch* 2017;470:373–80.
- [12] Bacci G, Forni C, Longhi A, et al. Long-term outcome for patients with non-metastatic Ewing's sarcoma treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J Clin Oncol* 2000;18:4–11.
- [13] Cotteril SJ, Ahrens S, Paulussen M, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3108–14.
- [14] Miser JS, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Treatment of metastatic Ewing's sarcoma or primitive neuroectodermal tumor of bone: evaluation of combination ifosfamide and etoposide – a Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004;22:2873–6.
- [15] Schleiermacher G, Peter M, Oberlin O, et al. Increased risk of systemic relapse associated with bone marrow micrometastasis and circulating tumor cells in localized Ewing sarcoma tumor. *J Clin Oncol* 2003;21:85–91.
- [16] EURO-E.W.I.N.G 99 treatment manual available online cit Oct-23-2020, Available at: <http://euro-ewing.klinikum.uni-muenster.de>.
- [17] EWING 2008 treatment manual available online cit Oct-23-2020, Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00987636>.
- [18] Anderton J, Moroz V, Marec-Bérard P, et al. International randomised controlled trial for the treatment of newly diagnosed EWING sarcoma family of tumours - EURO EWING 2012 Protocol. *Trials* 2020;21:96.
- [19] Pieper S, Ranft A, Braun-Munzinger G, et al. Ewing's tumor over the age of 40: a retrospective analysis of 47 patients treated according to the International Clinical Trials EICESS 92 and EURO-E.W.I.N.G. 99. *Onkologie* 2008;657–63.
- [20] Engelhardt M, Zeiser R, Ihorst G, et al. High-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in adult patients with high-risk or advanced Ewing and soft tissue sarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007;133:1–1.
- [21] Zapletalova D, André N, Deak L, et al. Metronomic chemotherapy with the COMBAT regimen in advanced pediatric malignancies: a multicenter experience. *Oncology* 2012;82:249–60.
- [22] Penel N, Adenis A, Bocci G. Cyclophosphamide-based metronomic chemotherapy: after 10 years of experience, where do we stand and where are we going? *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;82:40–50.
- [23] Cetines H, Kir G, Gelmann EP, et al. Primary vulvar Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor: a report of 2 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1131–6.
- [24] Yip CM, Hsu SS, Chang NJ, et al. Primary vaginal extraosseous Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor with cranial metastasis. *J Chin Med Assoc* 2009;72:332–5.
- [25] Sorensen JB, Schultze HR, Madsen EL, et al. Primitive neuroectodermal tumor (PNET) of the uterine cavity. *Eur J Obst Gynecol* 1998;76:181–4.
- [26] Kim KJ, Jang BW, Lee SK, et al. A case of peripheral primitive neuroectodermal tumor of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:370–2.
- [27] Heikaus S, Schaefer KL, Eucker J, et al. Primary peripheral primitive neuroectodermal tumor/Ewing's tumor of the testis of a 46-year-old man – differential diagnosis and review of the literature. *Hum Pathol* 2009;40:893–7.
- [28] Adapa P, Chung TW, Popek EJ, et al. Extraosseous Ewing sarcoma of the thyroid gland. *Pediatr Radiol* 2009;39:1365–8.
- [29] Okada Y, Kamata S, Akashi T, et al. Primitive neuroectodermal tumor/Ewing's sarcoma of the urinary bladder: a case report and its molecular diagnosis. *Int J Clin Oncol* 2011;16:435–8.
- [30] Jimenez RE, Folpe AL, Lapham RL, et al. Primary Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the kidney. *Am J Surg Pathol* 2002;26:320–7.
- [31] Song DE, Choi GW, Davis M, et al. Primitive neuroectodermal tumor of the gallbladder. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:571–3.
- [32] Maesava C, Iijima S, Sato N, et al. Esophageal extraskeletal Ewing's sarcoma. *Hum Pathol* 2002;33:130–2.
- [33] Rafailidis S, Ballas K, Psarras K, et al. Primary Ewing sarcoma of the stomach – a newly described entity. *Eur Surg Res* 2009;42:17–20.
- [34] Lee YY, Kim DH, Lee JH, et al. Primary pulmonary Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor in a 67-year-old man. *J Korean Med Sci* 2007;22(Suppl):S159–63.
- [35] Siddiqui MA, Akhtar J, Shameem M, et al. Giant extraosseous Ewing sarcoma of the lung in a young adolescent female – a case report. *Acta Orthop Belg* 2001;77:270–3.
- [36] Toh KL, Tan PH, Cheng WS. Primary extraskeletal Ewing's sarcoma of the external genitalia. *J Urol* 1999;162:159–60.
- [37] Kilicaslan I, Karayigit E, Bulut F, et al. Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor (ES/PNET) of the penis. *Int Urol Nephrol* 2008;40:113–5.
- [38] Jiménez-Verdejo J, Fernández PL, Haddad A, et al. Extraskeletal Ewing's sarcoma metastatic to penis. *Br J Urol* 1992;70:206–7.
- [39] Yankelevich GR, Piraino J, Edwards D, et al. Noninvasive Ewing's sarcoma of the penis: a rare entity. *Urology* 2020;144:e15–8.
- [40] Sharma P, Bakshi H, Chheda Y, et al. Primary Ewing's sarcoma of penis - a rare case report. *Indian J Surg Oncol* 2011;2:332–3.
- [41] Ma Z, Brimo F, Zeizafoun N. Primary Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor (ES/PNET) of the penis: a report of an extraordinarily unusual site and a literature review of extraskeletal Ewing's sarcoma. *Int J Surg Pathol* 2013;21:63–7.
- [42] He Y, Sun N, Zhang W, et al. Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the urogenital system in children: a retrospective observational case series. *J Pediatr Urol* 2019;15:556e1–556.e7.
- [43] Casali PG, Bielack S, Abecassis N, et al. ESMO Guidelines Committee, PaedCan and ERN EURACAN. Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv79–95.
- [44] ERN EURACAN – Rare Adult Solid Cancers available on-line Available at: <https://euracan.ern-net.eu/cit>. Oct -23-2020.