

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

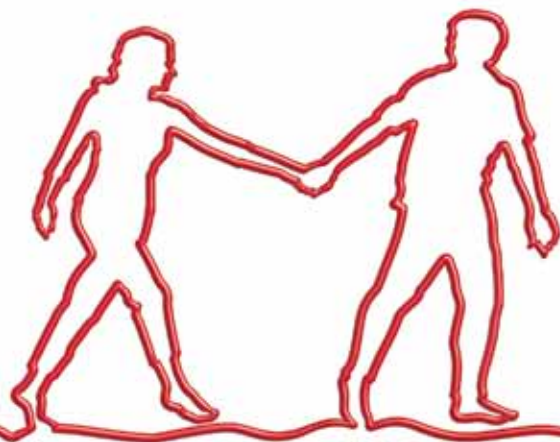
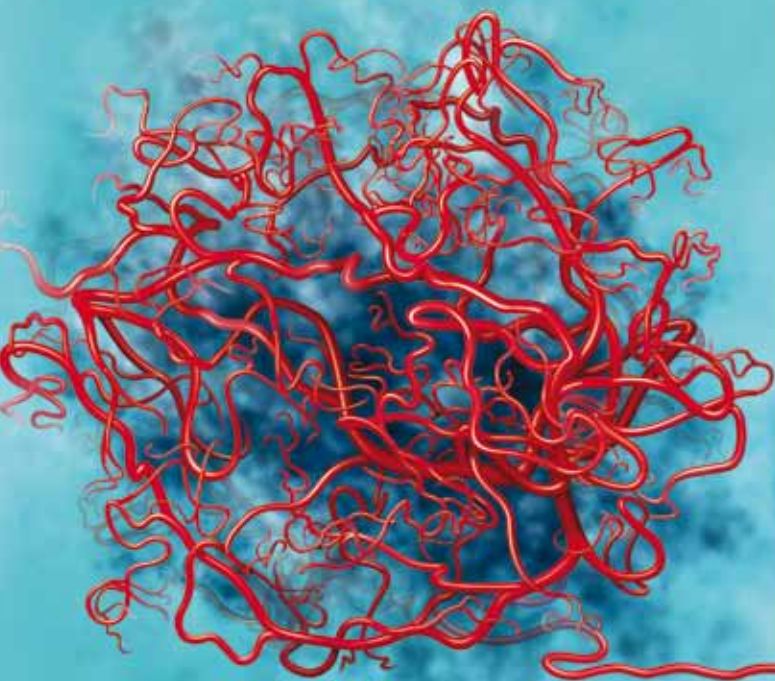
NK buňky, chemokiny a chemokinové receptory

Angiogeneze jako součást nádorového „ekosystému“ a možnosti jejího ovlivnění

Long-Term Outcome of Treatment for Hodgkin's Disease: The University Hospital Sofia Experience



Kontrolou angiogeneze...



...k prodloužení přežití

Přesně zacílená inhibice VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) prokazatelně prodlužuje přežití nemocných u řady nádorových onemocnění.

Avastin je možné podávat v Komplexních onkologických centrech. Jejich síť je popsána na www.onconet.cz

Dovolte, abychom Vás upozornili na závažnou změnu v SPC přípravku Avastin (bevacizumab). Rozhodnutím EMEA ze dne 25. 3. 2009 byly "neléčené CNS metastázy" vypuštěny ze seznamu kontraindikací.

AVASTIN® 25 mg/ml koncentrát pro přípravu infúzního roztoku
- Základní informace o přípravku

Účinná látka: bevacizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration Limited, Velká Británie. **Registrační čísla:** EU/1/04/300/001-002. **Schválené indikace pro použití:** Terapie metastazujícího karcinomu tlustého střeva nebo rekta v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin. Avastin v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem je indikován jako léčba první linie u nemocných s metastazujícím karcinomem prsu. Avastin přidáný k chemoterapeutickému režimu s platinou je indikován k léčbě první linie nemocných s neresekabilním pokročilým, metastatickým nebo rekurentním nemalobuněčným plicním karcinomem jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk. Avastin v kombinaci s interferonem alfa-2a je indikován jako léčba první linie u nemocných s pokročilým a/nebo metastazujícím karcinomem ledviny. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo jakoukoli pomocnou látku přípravku, na látky produkované ovariálními buňkami čínských křeček nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky. Těhotenství. Upozornění: Zvýšená pozornost u pacientů s intraabdominálním zářetlivým procesem (zvýšené riziko vzniku perforace a píštěle GIT), po operaci (možné komplikace

při hojení ran), s nekontrolovanou hypertenzí (riziko hypertenzní krize a proteiurie), ve věku nad 65 let (zvýšené riziko vzniku arteriálních tromboembolických příhod), u pacientů s kongenitální hemoragickou diatézou, získanou koagulopatií nebo u pacientů léčených plnou dávkou antikoagulancí k léčbě tromboembolismu před zahájením léčby Avastinem. V případě vzniku tracheoesofageální píštěle nebo jakékoli píštěle 4 stupně trvale ukončit léčbu. Ukončení léčby zvážit v případě vnitřní píštěle mimo oblast GIT. **Klinicky významné interakce:** Bevacizumab neovlivňuje v klinicky závažném rozsahu farmakokinetiku 5-fluorouracilu, karboplatiny, paklitaxelu a doxorubicinu. U některých pacientů léčených kombinací bevacizumabu a sunitinib malátu byla hlášena mikroangiopatická hemolytická anemie (MAHA). **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky** (u pacientů léčených jak v monoterapii, tak v kombinaci s chemoterapií): Nejzávažnější pozorované nežádoucí účinky - gastrointestinální perforace, píštěle, hemoragie, arteriální a žilní tromboembolismus, syndrom reverzibilní zadní leukoencefalopatie, proteiurie. Nejčastější nežádoucí účinky - astenie, průjem, dysfonie, nevolnost a jiné nespecifikované bolesti. **Dávkování a způsob podání** - Obecná doporučení: První dávka Avastinu by měla být podávána během 90 minut ve formě nitrožilní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podávána

AVASTIN®
bevacizumab
Leading angiogenesis inhibition

během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infuze podávána během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut. Nepodávejte jako bolus v nitrožilní injekci nebo bolusovou injekci. Infuze nesmí být podávány nebo míchány s roztoky glukózy. Snížení dávky při výskytu nežádoucích příhod se nedoporučuje. V případě nutnosti musí být léčba buď trvale ukončena nebo dočasně pozastavena. **Doporučené dávkování pro jednotlivé diagnózy:** Viz platný Souhrn údajů o přípravku. **Dostupná balení přípravku:** 1x100 mg bevacizumabu ve 4 ml; 1x 400 mg bevacizumabu v 16 ml koncentrátu pro přípravu infuze. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C-8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** 21. 12. 2009. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění** (o úhradě v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic, karcinomu prsu a karcinomu ledviny zatím nebylo rozhodnuto). Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Avastin nebo na adrese: Roche, s.r.o., Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Obsah | Contents

PŘEHLEDY | REVIEWS

- NK buňky, chemokiny a chemokinové receptory** 5
NK Cells, Chemokines and Chemokine Receptors
Kopecký J., Kopecký O.
- Nové pohledy moderní medicíny na léčbu pomocí kmenových buněk, její praktické a etické důsledky** 10
New Views of Modern Medicine Regarding Treatment with Stem Cells, its Practical and Ethical Consequences
Abramson S.
- Angiogeneze jako součást nádorového „ekosystému“ a možnosti jejího ovlivnění** 14
Angiogenesis as Part of the Tumor „Ecosystem“ and Possibilities to Influence It
Klener P.
- Velmi malé karcinomy prsu, HER2-pozitivní a léčba trastuzumabem v adjuvanci** 21
Very Small Breast Cancer, HER2 Positive, and Trastuzumab in Adjuvant Treatment
Vyzula R.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

- Průkaz vlivu estrogenových a progesteronových receptorů na přežití u karcinomu prsu bez cytostatické a hormonální léčby v malém souboru pacientek** 25
Demonstration of the Effect of Estrogen and Progesterone Receptors on Survival in Breast Cancer without Cytostatic and Hormonal Treatment in a Small Set of Patients
Hochmann J.
- Long-Term Outcome of Treatment for Hodgkin's Disease: The University Hospital Sofia Experience** 34
Dlouhodobé výsledky léčby Hodgkinovy choroby: zkušenosti z univerzitní nemocnice v Sofii
Gocheva L., Koleva I.

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

- Small-cell Carcinoma of the Ovary with Breast Metastases: A Case Report** 43
Malobunkový karcinóm vaječníkův s metastázami do prsníku: kazuistika
Reckova M., Mego M., Rejlekova K., Sycova-Mila Z., Obertova Z., Mardiak J.
- Dlouhodobá odpověď jaterních metastáz karcinomu prsu na léčbu kapecitabinem – kazuistické sdělení** 46
Long-term Response of Liver Metastases of Breast Cancer to Capecitabine – Case Report
Macková D.

AKTUALITY Z KLINICKÝCH STUDIÍ | CLINICAL STUDY REPORTS

- Přidání bevacizumabu k chemoterapii vede ke zlepšení celkového přežití žen s pokročilým karcinomem prsu** 49
Bevacizumab Administered Along with Chemotherapy Results in an Improvement in the Overall Survival in Women with Advanced Breast Cancer
Svoboda M.

AKTUALITY Z REGISTRŮ | REPORTS FROM CLINICAL REGISTRIES

- Klinický registr AVASTIN** 50
AVASTIN Clinical Registry
Němeček R.

INFORMACE Z ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI | SOCIETY NEWS

- Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 22. 12. 2009 ve VFN Praha** 52
- Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 19. 1. 2010 ve VFN Praha** 54

RECENZE KNIHY | BOOK REVIEW

56

ERBITUX – účinná individualizovaná léčba

- 1. linie léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu
Významné prodloužení přežití bez progresu onemocnění a zvýšení odpovědi na léčbu u pacientů s nemutovanou formou genu KRAS* 1,2
- 1. linie léčby recidivujícího a/nebo metastazujícího karcinomu hlavy a krku
Erbix přidáný k chemoterapii na bázi platiny významně zvyšuje celkové přežití 3

Merck Serono Oncology | *Combination is key™*

ERBITUX® 5 mg/ml infuzní roztok – Zkrácená informace o přípravku

Léčivá látka: cetuximabum **Složení:** 5 mg cetuximabu v 1 ml infuzního roztoku. **Indikace:** K léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím gen KRAS divokého typu. Erbitux je možné použít v kombinaci s chemoterapií a/nebo jako samostatnou látku k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu, a pacientů, kteří nesnáší irinotekan. Erbitux je indikován v kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku a/nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě opakovaného a/nebo metastazujícího onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Erbitux je podáván 1x týdně. Úvodní dávka cetuximabu je 400 mg/m² tělesného povrchu, následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy. U kolorektálního karcinomu je doporučeno provádět léčbu cetuximabem do progresu základního onemocnění. U pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku se cetuximab používá souběžně s radiační terapií. Doporučuje se zahájit terapii cetuximabem jeden týden před radiační terapií a pokračovat v terapii cetuximabem do konce období radiační terapie. Erbitux se podává intravenózně pomocí infuzní pumpy, infuzí po spádu nebo injekční pumpou. **Kontraindikace:** Erbitux je kontraindikován u pacientů se známou závažnou (stupeň 3 nebo 4) přecitlivělostí na cetuximab nebo radiační terapii. **Nežádoucí účinky:** *Hypersenzitivní reakce:* Mírné až středně závažné reakce (stupeň 1 nebo 2) zahrnují příznaky jako je horečka, třesavka, nevolnost, vyrážka nebo dušnost. K těžkým formám reakcí z přecitlivělosti (stupeň 3 nebo 4) dochází obvykle v průběhu nebo do 1 hodiny po ukončení úvodní infuze. Mezi příznaky patří rychlý nástup obstrukce dýchacích cest (bronchospasmus), kopřivka a/nebo hypotenze. Častý je výskyt hypomagnezémie, který je reverzibilní po vysazení přípravku. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky, které jsou pro radiační terapii typické: mukositida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. **Kožní reakce:** Zahrnují zejména akneiformní vyrážku a/nebo poruchy nehtů (paronychia). **Zvláštní upozornění:** U pacientů léčených cetuximabem byly zaznamenány závažné (stupeň 3 nebo 4) reakce z přecitlivělosti. Příznaky se objevily v průběhu nebo do 1 hodiny po ukončení úvodní infuze, ale mohou se objevit po několika hodinách. Výskyt závažných reakcí z přecitlivělosti vyžaduje úplné a trvalé přerušení léčby cetuximabem. **Interakce:** V kombinaci s infuzemi 5-fluorouracilu se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka-noha. Nejsou k dispozici údaje o tom, že bezpečnostní profil cetuximabu je ovlivněn irinotekanem nebo naopak. **Léková forma a balení:** Infuzní roztok. Balení obsahuje jednu 20 ml lahvičku s obsahem 100 mg cetuximabu. **Uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 – 8°C). Chraňte před mrazem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck KGaA, 64293 Darmstadt, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/04/281/003. **Datum poslední revize textu:** 11/2008. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění po selhání cytostatické léčby irinotekanem u mCRC a v kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. O úhradě v léčbě 1. linie se zatím jedná. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

* v kombinaci se standardní chemoterapií

KRAS protein kódovaný proto-onkogenem KRAS je součástí signální dráhy receptoru pro epidermální růstový faktor

1. Van Cutsem et al. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. ASCO Annual Meeting 2008; Abstract 2.
2. Bokemeyer et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008; epub ahead of print <http://jco.ascpubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2008.20.8397>
3. Vermorken et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Eng J Med 2008; 359:1116-27.

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:

Divize Merck Serono, Merck Pharma k.s., Na Hřebenec II. 1718/10 140 00 Praha 4

Tel.: +420 272 084 211, Fax: +420 272 084 307, erbitux@merck.cz, www.erbitux.cz, www.erbitux-international.com

NK buňky, chemokiny a chemokinové receptory

NK Cells, Chemokines and Chemokine Receptors

Kopecký J.¹, Kopecký O.^{2,3}

¹ Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

² II. interní klinika, FN Hradec Králové

³ Oddělení klinické onkologie, Oblastní nemocnice Náchod, a. s.

Souhrn

NK buňky jsou důležitou komponentou přirozené imunity, která zajišťuje obranné reakce proti virům, bakteriálním a parazitárním intracelulárním patogenům a nádorově změněným buňkám. NK buňky jsou schopny rychlé odpovědi bez předchozí senzibilizace a cytotoxická reakce není závislá na přítomnosti antigenů hlavního histokompatibilního systému. NK buňky produkují řadu cytokinů (např. INF- γ , GM-CSF a TNF- β) a chemokinů a touto cestou regulují jak přirozenou, tak získanou imunitní odpověď. Naproti tomu jsou pozitivně i negativně regulovány cytokiny a chemokiny produkovanými dalšími buňkami imunitního systému. Pozornost je zaměřena na možnost ovlivnění nádorového procesu pomocí NK buněk aktivovaných cytokiny a chemokiny. Ve studiích prováděných na myších modelech, ale i v několika klinických studiích bylo prokázáno, že přítomnost cytotoxických buněk v nádorovém stromatu je asociována s příznivější prognózou nádorového onemocnění. Existuje ale i množství dokladů, že v nádorovém stromatu dochází k produkci řady cytokinů a chemokinů, z nichž mnohé mají ambivalentní efekt.

Klíčová slova

NK buňky – chemokiny – chemokinové receptory – cytokiny

Summary

NK cells are an important component of natural immunity, which provides a defence response against viruses, bacterial and parasitic intracellular pathogens and tumour cells. NK cells are capable of rapid responses without prior sensitization and cytotoxic response is independent of the presence of the antigens of the major histocompatibility system. NK cells produce a number of cytokines (e.g. INF- γ , GM-CSF and TNF- β) and chemokines and in this way they regulate both the natural and acquired immune response. By contrast, NK cells are regulated both positively and negatively by cytokines and chemokines produced by other immune cells. Attention is focused on the possibility of influencing the tumour process by using cytokine- and chemokine-activated NK cells. In studies in mice models as well as in several clinical trials, it has been shown that the presence of cytotoxic cells in tumour stroma is associated with a more favourable prognosis of cancer. There is also plenty of evidence that in tumour stroma a number of cytokines and chemokines are produced which may have ambivalent effects.

Key words

natural killer cells – chemokines – chemokine receptors – cytokines

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 "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Jindřich Kopecký
Klinika onkologie a radioterapie
FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: kopeckin@fnhk.cz

Obdrženo/Submitted: 4. 3. 2009

Přijato/Accepted: 10. 8. 2009

Úvod

NK buňky jsou důležitou komponentou přirozené imunity, která zajišťuje obranné reakce proti virům, bakteriálním a parazitárním intracelulárním patogenům a nádorově změněným buňkám. Po kontaktu s poškozenou buňkou jsou NK buňky schopny rychlé odpovědi bez předchozí senzibilizace a cytotoxická reakce není závislá na přítomnosti antigenů hlavního histokompatibilního systému [1–2]). NK buňky tvoří pouze 5–10 % mononukleárních buněk v periferní krvi. Přesto jsou důležitou složkou přirozené imunity. NK buňky se nacházejí ve všech tělních kompartmentech, jejich zastoupení je však v některých orgánech odlišné. Například v lymfatických orgánech je počet NK buněk až 10krát vyšší než v periferní krvi [3]. Zvýšené počty NK buněk jsou nacházeny i v plicích, játrech nebo slezině [4].

Aktivované NK buňky produkují řadu cytokinů (např. INF- γ , GM-CSF a TNF- β) a chemokinů, které vedou k autokrinní a parakrinní aktivaci buněk podílejících se na imunitní reakci. Touto cestou jsou NK buňky schopny regulovat přirozenou i získanou imunitní odpověď [5–6]. Naproti tomu jsou pozitivně i negativně regulovány jak dalšími buňkami imunitního systému, tak poškozenými anebo nádorově transformovanými buňkami. V experimentálních studiích zabývajících se možností využití NK buněk v protinádorové terapii je zaměřena pozornost na roli chemokinů a jejich receptorů.

Ve studiích prováděných na myších modelech, ale i v několika klinických studiích bylo prokázáno, že průkaz cytotoxických buněk v nádorovém stromatu je asociován s příznivější prognózou onemocnění [7–9]. Přítomnost NK buněk v nádorovém stromatu je považována za jedno z prognostických znamení [10–13]. Naproti tomu existuje řada dokladů, že v nádorovém stromatu dochází také k produkci řady cytokinů a chemokinů, z nichž mnohé mají ambivalentní efekt. Nádorové stroma je z velké části tvořeno makrofágy, které jsou pod regulačním vlivem nádorových buněk a samy produkují mediátory, jež podporují proliferaci nádorových buněk, s nádorem spojenou angiogenezi a metastazování. Navíc chemokiny produkované v místě rostoucího nádoru jsou odpovědné za vstup neutro-

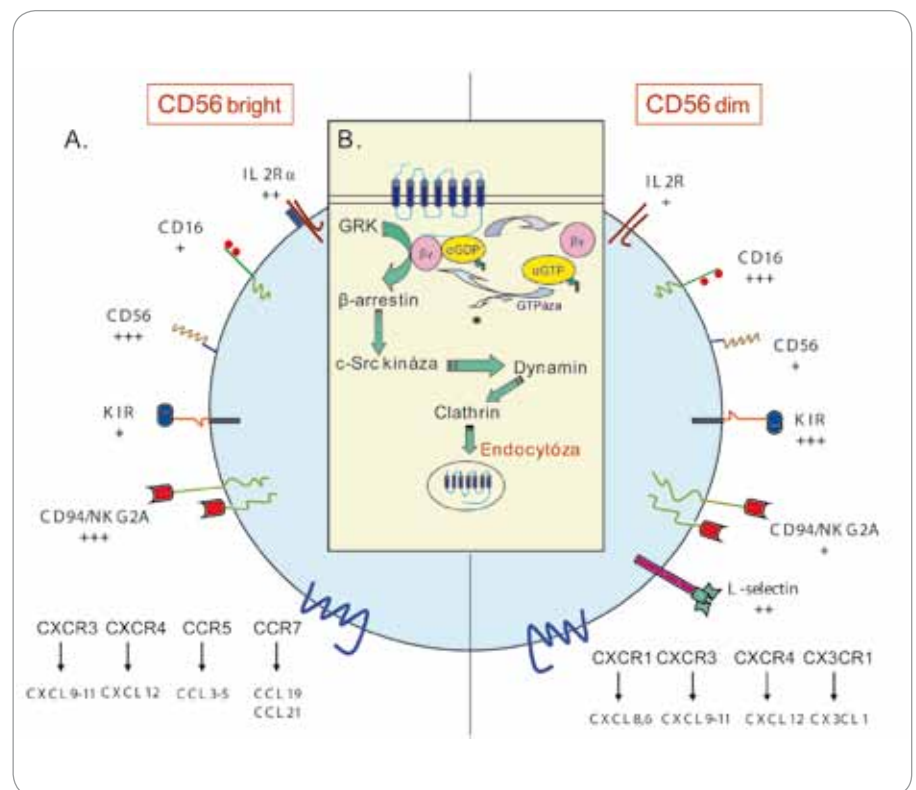
filních segmentů. Tyto leukocyty pak po vstupu do stromatu uvolňují další angiogenní faktory, mitogeny a proteolytické enzymy. Tímto mechanismem vzniká mikroprostředí příznivé pro nádorový růst a založení vzdálených metastáz [14].

NK buňky CD56^{dim} a CD56^{bright}

Na povrchu NK buněk můžeme prokázat řadu molekul, které mají funkci receptoru pro cytokiny, chemokiny, a adhezivní molekuly, pomocí nichž je možné NK buňky identifikovat a určovat jejich subpopulace (obr. 1). NK buňky nemají vyjádřen receptor pro T-lymfocyty (T-cell receptor – TCR), jsou CD3 negativní [15]. Naopak, všechny NK buňky nesou membránovou molekulu CD7. Hlavní pan NK membránovou molekulou je neurální buněčná adhezivní molekula (neural cell

adhesion molecule – NCAM) nesoucí označení CD56 [16]. Další povrchovou molekulou vyjádřenou na většině NK buněk je FcR γ III receptor označovaný jako CD16. Na základě exprese těchto dvou molekul rozlišujeme dvě hlavní subpopulace NK buněk, CD56^{dim}CD16⁺ a CD56^{bright}CD16^{dim/-}. Tyto subpopulace NK buněk vykazují funkční odlišnosti v odpovědi na stimulaci IL-2, v zastoupení NKR (natural killer receptors), adhezivních molekul a v cytotoxické kapacitě [17–18].

NK buňky CD56^{bright} exprimují na svém povrchu vysokoafinní receptor pro IL-2 tvořený řetězci α , β , γ (IL-2R $\alpha\beta\gamma$) (CD 25, CD122 a CD132) a expandují *in vitro* a *in vivo* podmínkách i po nízkých dávkách IL-2. Naopak CD56^{dim} exprimují nízkofinní receptory pro IL-2 tvořený ře-



Obr. 1. Membránové molekuly, aktivace a deaktivace receptoru NK buněk. A – Hlavní rozdíly exprese povrchových receptorů u NK bright a NK dim. Míra exprese membránových molekul je vyznačena pomocí znaménka +. B – Po stimulaci receptoru dochází ke konformačním změnám receptoru, které umožní změnu GDP na GTP vedoucí k disociaci $\beta\gamma$ podjednotky s α podjednotkou. Existují dvě cesty, jak docílit deaktivace receptorů. První je pomocí GTPázy urychlení hydrolyzy α GTP na α GDP. Druhou možností je zapojení G-protein-coupled-receptoru kinázy (GRK), která je po navázání na $\beta\gamma$ podjednotku schopna fosforylace receptoru. Fosforylovaný receptor se dále váže s β -arrestinem, nerekceptorovou tyrosin kinázou c-Src a dyaminem, který usnadňuje endocytózu receptoru pomocí clatrinu.

těžci α , β a jejich proliferační odpověď je nízká i na vysoké dávky IL-2. Schopnost usmrcovat terčové buňky je u CD56^{dim} buněk vyšší než u CD56^{bright}. Tato vlastnost CD56^{dim} buněk je dána přítomností velkého počtu cytoplazmatických granul obsahujících perforiny a granzimy a vyšší denzitou membránových receptorů pro Fc fragment IgG.

Subpopulace NK buněk mají odlišné zastoupení v jednotlivých tělních kompartmentech, CD56^{bright} buňky se nalézají v největším počtu v lymfatických uzlinách, zatímco CD56^{dim} jsou většinou populací v periferní krvi a slezině [3]. Všechny NK buňky CD56^{bright} mají vyjádřen s vysokou denzitou membránový receptor CD94/NKG2, který náleží do C-typ lecitinové rodiny, a jen malý počet (méně než 10%) těchto buněk exprimuje KIR (killer cell imunoglobulin-like receptor). Buňky CD56^{bright} mají na svém povrchu přítomny CC-chemokininový receptor 7 (CCR7) a s vysokou denzitou CXC receptor 3 (CXCR3). CD56^{bright} exprimují také adhezivní molekuly z rodiny L-selektinů, které zajišťují vazbu s cévním endotelem a umožňují přesun těchto buněk do sekundárních lymfatických orgánů, kde následně vstupují do interakcí s T-lymfocyty [19].

CD56^{dim} NK buňky mají v naprosté většině (až 85%) vysoce vyjádřeny KIR receptory a naopak nízkou denzitu CD94/NKG2. Povrchový CCR7 není přítomen, ale silně jsou vyjádřeny CXCR1 a CX3CR1.

Subpopulace NK buněk se liší i v produkci cytokinů, CD56^{bright} produkují mnohonásobně vyšší množství IFN- γ , TNF- β , GM-CSF, IL-10, a IL-13 než CD56^{dim} [17–18,20–21].

Chemokiny a chemokininové receptory

Chemokiny jsou jednou z nejpočetnějších cytokininových rodin, která čítá okolo 50 navzájem si podobných proteinů [22–23]. Jejich současná klasifikace je založena na rozdílném počtu aminokyselin oddělujících cysteinová rezidua na N-konci. Rozznává čtyři skupiny chemokínů: CXC (alfa chemokiny) CC (beta chemokiny), CX3C (delta chemokiny) a C (gama chemokiny). Skupiny CXC a CC se dále dělí na další podskupiny podle strukturálních homologií a biologických aktivit [24].

Za označením CC, CXC, CX3C a C následuje označení písmeny L pro ligandy či R pro receptor a na konci je uvedeno číslo, které odpovídá pořadí jeho objevení. Např. chemokin v literatuře často označován jako stromal derived factor 1 je dle klasifikace CXCL12 a jeho receptor je CXCR4 [25–27].

Klasifikace chemokininových receptorů kopíruje dělení chemokininových ligandů. Chemokininové receptory náleží do rodiny receptorů asociovaných s G proteinem tvořeným sedmi transmembránově probíhajícími doménami. G protein je heterotrimerická molekula složená z podjednotek α , β , γ . Prostřednictvím chemokininových receptorů a jejich ligand je uplatňován chemotaktický gradient vedoucí k polarizaci a migraci NK buněk do poškozených tkání.

V experimentálních pracích bylo doloženo, že se jeden chemokininový ligand může vázat na několik receptorů a naopak, jeden receptor může vázat různé chemokiny stejné skupiny. Dosud bylo rozpoznáno téměř 50 chemokínů a bylo popsáno nejméně 18 chemokininových receptorů [25].

Chemokiny hrají důležitou roli v koordinaci přirozené i získané imunitní odpovědi. Regulují pohyb nezralých progenitorových lymfoidních buněk, recirkulaci zralých naivních T- a B-lymfocytů. Chemokiny zajišťují i migraci antigen prezentujících buněk zahrnující jak dendritické buňky, tak i buňky z linií monocytů/mikrofágů. Chemokiny navíc zvyšují afinitu a aviditu β 1 a β 2 integrinů *na povrchu leukocytů k endoteliálním receptorům zahrnující intracelulární adhezivní molekulu 1 a 2 a vaskulární buněčnou adhezivní molekulu 1* [28].

Řada studií prokázala inhibiční efekt chemokínů na růst nádorů. Chemokiny CCL3 CCL21 CCL27 CX3CL1 uvolňované v místě nádoru přitahují cytotoxické T-lymfocyty, NK buňky a dendritické buňky, které se podílejí na účinné protinádorové odpovědi [29–33]. Chemokin CCL2 navíc reguluje vstup monocytů/makrofágů do nádorového stromatu a potencuje jejich cytotoxický protinádorový efekt [34]. CX3CL1 zesiluje protinádorovou aktivitu NK buněk [35]. Chemokin CCL5 je široce exprimován na různých imunokompetentních

buňkách, včetně aktivovaných NK buňkách, které se podílejí na inhibici nádorového růstu [36].

Chemokininové receptory na NK buňkách

Podle Cambella et al většina NK buněk silně exprimuje receptory CXCR1, CXCR4 a CX3CR1, naopak receptory CXCR2 a CXCR3 jsou podle jejich pozorování vyjádřeny slabě [37]. Práce jiných autorů však popisuje nález pouze receptoru CXCR4, a ne CXCR1, CX3CR1, CXCR2 a CXCR3 [38].

Naopak v případě receptorů pro CC chemokiny se shodují závěry dvou studií v absenci receptorů CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8 a CCR9 na povrchu klidových NK buněk. K zvýšení exprese receptorů CCR2, CCR4, CCR5 a CCR8 dochází až po in vitro aktivaci IL-2 nebo IL-15 [37–38].

Přítomnost povrchových receptorů pro chemokiny se u NK buněk liší podle exprese CD16 molekuly. NK buňky CD16⁺ mají silně vyjádřené molekuly CX3CR1, CXCR1 a CXCR4, slabě exprimované CXCR2 a CXCR3 molekuly, receptory CCR1–7, CCR9 a CXCR5 nejsou přítomny. Na NK buňkách CD16⁻ není membránový receptor pro CXCR1 detekován a receptor pro CX3CR1 je přítomen v nízké denzitě, zatímco receptory CCR5, CCR7, CXCR3 a CXCR4 jsou silně vyjádřeny. Membránové molekuly CCR1–4, CCR6, CCR9 a CXCR2 nejsou na CD16⁻ NK buňkách detekovány [37].

Vliv chemokínů na chemotaxi NK buněk

Nádorová tkáň je tvořena nejen nádorovými buňkami, ale i buňkami stromálních. Zatímco makrofágy a fibroblasty jsou nalézány v nádorovém stromatu konstantně, přítomnost ostatních populací imunokompetentních buněk je proměnlivá. Je prokázáno, že zánětlivá reakce a nádorový růst jsou úzce spojeny a v řadě případů mají i prognostický význam. Nález lymfocytárního infiltrátu v melanomové tkáni je spojen s příznivou prognózou, zatímco v případě karcinomu prsu je přítomnost zánětlivého infiltrátu spojena s horší prognózou.

Nádorové mikroprostředí určené interferony, interleukiny a zvláště che-

mokiny je rozhodující pro charakter zá-
nětlivé reakce. Vlivem chemotaktického
gradientu nádorového mikroprostředí
jsou přitahovány T-lymfocyty, dendri-
tické buňky, granulocyty, makrofágy
i NK buňky. Všechny uvedené buňky
mohou produkovat chemokiny a spolu
s chemokiny tvořenými nádorovými
buňkami mají určující vliv na charakter
zánětlivé reakce. Rozhodují o tom, zda
imunitní odpověď povede jako v pří-
padě melanomu k rejekci nádoru, nebo
naopak zvýší invazivitu a metastazování
tumoru pozorované u infiltrativního ná-
doru prsu [39].

Intracelulární signální cesty indukované chemokiny v NK buňkách

Přenos signálu zprostředkovaným che-
mokinem lze rozdělit do tří kroků: 1. na-
vázání chemokinu na receptor a interakce
s G proteinem, 2. aktivace intracelulární
efektorové molekuly, 3. inaktivace recep-
toru [40] (obr. 1).

Receptory pro chemokiny náleží do
rodiny molekul tvořených sedmi trans-
membránovými doménami, které jsou
na COOH-konci asociovány s G protei-
nem. Mezi N-koncem (extracytoplazma-
tický) a COOH-koncem (intracytoplaz-
matický) je sedm transmembránových
hydrofobních oblastí receptoru. Vně
membrány se nachází tři extracelulární
domény a uvnitř tři intracelulární hydro-
filní domény. COOH-konec je bohatý na
serin/treonin, které jsou po navázání li-
gandu fosforylovány.

Protein G je tvořen třemi podjednot-
kami α , β , γ . Po navázání ligandu na ex-
tracelulární část molekuly dojde ke
konformačním změnám hydrofobních
oblastí, což je důležité pro zvýšení va-
zebné afinity k alfa podjednotce hetero-
trimerického G proteinu. Následně, alfa
podjednotka změní svou konformaci,
což umožní navázání GTP. Po této vazbě
nastane odštěpení β , γ podjednotky od
 α podjednotky. Prostřednictvím GTP- α
podjednotky dochází k aktivaci fosfoli-
pázy C a adenylát cyklázy [41]. Adeny-
lát cykláza je aktivována $G_{\alpha s}$ proteinem
a inhibován $G_{\alpha i}$, zatímco fosfolipáza C je
aktivována $G_{\alpha q}$. Jako sekundární mes-
sengery jsou uplatněny v případě adeny-
lát cyklázy cAMP a v případě fosfolipázy

C diacylglycerol a inositol 1,4,5 trifosfát.
Zpětnovazebná regulace chemokino-
vých receptorů probíhá dvěma způsoby.
První možností je hydrolyza GTP- α na
GDP- α GTPázou, s následnou rekonsti-
tucí heterotrimerického $G_{\alpha\beta\gamma}$ proteinu.
Druhou cestou je inaktivace zprostřed-
kovaná kinázou vázající se na β , γ pod-
jednotku G proteinu. Tato kináza fosfo-
ryluje COOH-konec receptoru vázaného
s G proteinem a způsobí cestou β -arres-
tinu, c-Src kinázou, dynaminu a clathrinu
endocytózu receptoru [40,42].

Závěr

V průběhu nádorového onemocnění jsou
aktivovány jak cytotoxické buňky (cyto-
toxické T-lymfocyty a NK buňky), tak další
buněčné populace (makrofágy, dendri-
tické buňky, B-lymfocyty), které mají spo-
lečně s nádorovými buňkami zásadní vliv
na charakter protinádorové imunitní od-
povědi. Přítomnost aktivovaných NK
buněk ještě není důkazem účinné proti-
nádorové odpovědi. Pro klinické využití
NK buněk jsou nezbytné detailní znalosti
biologických vlastností chemokinů a je-
jich receptorů a jejich vlivu na nádorové
mikroprostředí.

Literatura

- French AR, Yokoyama WM. Natural killer cells and viral infections. *Curr Opin Immunol* 2003; 15: 45–51.
- Smyth MJ, Godfrey DI, Trapani JA. A fresh look at tumor immunosurveillance and immunotherapy. *Nat Immunol* 2001; 2: 293–299.
- Gregoire C, Chasson L, Luci C et al. The trafficking of natural killer cells. *Immunol Rev* 2007; 220: 169–182.
- Ferlazzo G, Thomas D, Lin SL et al. The abundant NK cells in human secondary lymphoid tissues require activation to express killer cell Ig-like receptors and become cytolytic. *J Immunol* 2004; 172: 1455–1462.
- Biron CA, Nguyen KB, Pien GC et al. Natural killer cells in antiviral defense: function and regulation by innate cytokines. *Annu Rev Immunol* 1999; 17: 189–220.
- Taub DD. Natural killer cell-chemokine interactions. Biologic effects on natural killer cell trafficking and cytotoxicity. In: Rollins BJ. *Chemokines and cancer*. Totowa: Humana Press Inc. 1999: 73–93.
- Jass JR. Lymphocytic infiltration and survival in rectal cancer. *J Clin Pathol* 1986; 39: 585–589.
- Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 203–213.
- Sato E, Olson SH, Ahn J et al. Intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8+/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 18538–18543.
- Coca S, Perez-Piqueras J, Martinez D et al. The prognostic significance of intratumoral natural killer cells in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 2320–2328.

- Hsia JY, Chen JT, Chen CY et al. Prognostic significance of intratumoral natural killer cells in primary resected esophageal squamous cell carcinoma. *Chang Gung Med J* 2005; 28: 335–340.
- Villegas FR, Coca S, Villarrubia VG et al. Prognostic significance of tumor infiltrating natural killer cells subset CD57 in patients with squamous cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 35: 23–28.
- Beano A, Signorino E, Evangelista A et al. Correlation between NK function and response to trastuzumab in metastatic breast cancer patients. *J Translat Med* 2008; 6: 25.
- Yan L, Anderson GM, DeWitte M et al. Therapeutic potential of cytokine and chemokine antagonists in cancer therapy. *Eur J Cancer* 2006; 42: 793–802.
- Robertson MJ, Ritz J. Biology and clinical relevance of human natural killer cells. *Blood* 1990; 76: 2421–2438.
- Lanier LL, Le AM, Civin CI et al. The relationship of CD16 (Leu-11) and Leu-19 (NKH-1) antigen expression on human peripheral blood NK cells and cytotoxic T lymphocytes. *J Immunol* 1986; 136: 4480–4486.
- Cooper MA, Fehniger TA, Caligiuri MA. The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends Immunol* 2001; 22: 633–640.
- Cooper MA, Fehniger TA, Turner SC. Human natural killer cells: a unique innate immunoregulatory role for the CD56bright subset. *Blood* 2001; 97: 3146–3151.
- André P, Spertini O, Guida S et al. Modification of P-selectin glykoprotein ligand-1 with natural killer cell-restricted sulfated lactosamine creates an alternate ligand for L-selectin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 3400–3405.
- Jacobs R, Hintzen G, Kemper A et al. CD56bright cells differ in their KIR repertoire and cytotoxic features from CD56dim NK cells. *Eur J Immunol* 2001; 31: 3121–3126.
- Fehniger TA, Cooper MA, Nuovo GJ et al. CD56bright natural killer cells are present in human lymph nodes and are activated by T cell-derived IL-2: a potential new link between adaptive and innate immunity. *Blood* 2003; 101: 3052–3057.
- Rollins BJ. Chemokines. *Blood* 1990; 90: 909–928.
- Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 217–242.
- Rot A, von Andrian UH. Chemokines in innate and adaptive host defense: basic chemokines grammar for immune cells. *Annu Rev Immunol* 2004; 22: 891–928.
- Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Imunity* 2000; 12: 121–127.
- Bacon K, Baggiolini M, Broxmeyer H et al. Chemokine/chemokine receptor nomenclature. *J Interferon Cytokine Res* 2002; 22: 1067–1068.
- Muchy PM, Baggiolini M, Charo IF et al. International Union of Pharmacology. XXII. Nomenclature for chemokine receptors. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 145–176.
- Constantin G, Majeed M, Giagulli C et al. Chemokines trigger immediate $\beta 2$ integrin affinity and mobility changes: differential regulation and roles in lymphocyte arrest under flow. *Imunity* 2000; 13: 759–769.
- van Deventer HW, Serody JS, McKinnon et al. Transfection of macrophage inflammatory protein 1 α into B16, F10 melanoma cells inhibits growth of pulmonary metastases but not subcutaneous tumors. *J Immunol* 2002; 169: 1634–1639.
- Vicari AP, Ait-Yahia S, Chemin K et al. Antitumor effects of the mouse chemokine 6CKine/SLC through angiostatic and immunological mechanisms. *J Immunol* 2000; 165: 1992–2000.
- Gao JQ, Tsuda Y, Katayama K et al. Antitumor effect by interleukin-11 receptor α -locus chemokine/CCL27, introduced into tumor cells through a recombinant adenovirus vector. *Cancer Res* 2003; 63: 4420–4425.
- Guo J, Chen T, Wang B et al. Chemoattraction, adhesion and activation of natural killer cells are involved in the anti-tumor immune response induced by fractalkine/CX3CL1. *Immunol Lett* 2003; 89: 1–7.

33. Xin H, Kikuchi T, Andarini S et al. Antitumor immune response by CX3CL1 fractalkine gene transfer depends on both NK and T cells. *Eur J Immunol* 2005; 35: 1371–1380.
34. Ueno T, Toi M, Saji H et al. Significance of macrophage chemoattractant protein-1 in macrophage recruitment, angiogenesis, and survival in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3282.
35. Lavergne E, Combadiere B, Bonduelle O et al. Fractalkine mediates natural killer-dependent antitumor responses in vivo. *Cancer Res* 2003; 63: 7468.
36. Lavergne E, Combadiere C, Iga M et al. Intratumoral CC Chemokine Ligand 5 Overexpression Delays Tumor Growth and Increases Tumor Cell Infiltration. *J Immunol* 2004; 173: 3755–3762.
37. Campbell JJ, Qin S, Unutmaz D et al. Unique subpopulations of CD56+NK and NK-T peripheral blood lymphocytes identified by chemokine receptor expression. *J Immunol* 2001; 166: 6477–6482.
38. Inngjerdigen M, Damaj B, Maghazachi AA. Expression and regulation of chemokine receptors in human natural killer cells. *Blood* 2001; 97: 367–375.
39. Balkwill F. Cancer and the chemokine network. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 540–550.
40. Maghazachi AA. Intracellular Signalling Pathways Induced by Chemokines in Natural Killer Cells. *Cell Signal* 1999; 11: 385–390.
41. Ji TH, Grossmann M, Ji I. G Protein-coupled Receptors. *J Biol Chem* 1998; 273: 17299–17302.
42. Maghazachi AA. Insights into seven and single transmembrane-spanning domain receptors and their signalling pathways in human natural killer cells. *Pharmacol Rev* 2005; 57: 339–357.

Nové pohledy moderní medicíny na léčbu pomocí kmenových buněk, její praktické a etické důsledky

New Views of Modern Medicine Regarding Treatment with Stem Cells, its Practical and Ethical Consequences

Abramson S.

Department of Virology, Kimron Veterinary Institute, The Israeli State Veterinary Services and Animal Health, Bet Dagan, State of Israel

Souhrn

V poslední době se jednou z velkých nadějí v léčbě rakoviny stává terapie pomocí ES buněk. Objev izraelských lékařů ukazuje, že právě ES buňky mohou být jedním ze skrytých mechanismů vzniku nádorového onemocnění. Svou hypotézu popisují na kazuistice izraelského chlapce, který od narození trpěl *Ataxia teleangiectasia*. Po čtyřech letech, kdy pacientovi byly do spinálního kanálu implantovány nervové ES buňky, se u mladého pacienta projevila nádorová progresse. Analýza DNA nádorové tkáně však ukázala, že neodpovídá DNA pacienta, nýbrž má původ z aplikovaných ES buněk pocházejících od více než dvou dárců. Vzhledem k tomu, že v humánní medicíně je terapie pomocí ES buněk teprve v počátcích, je nutné ji prověřit značným počtem auditovaných klinických testů, aby se předešlo nežádoucím vedlejším účinkům zhoubného bujení. Prezentovaný článek dále přináší úvahu o etičnosti používání ES buněk z pohledu křesťanství a judaismu. Izraelské zdravotnictví k řešení těchto otázek čerpá z tradičního judaismu. Judaismus definuje jedince jako člověka, pokud je schopen samostatné existence, na rozdíl s lidským zárodkem, který je stále přímo závislý na životě své matky. Proto v otázkách záchrany života, včetně léčby umožňující zlepšení životních možností jedince, je léčba pomocí ES buněk judaizmem tolerována, jelikož jednoznačně upřednostňuje živého a soběstačného jedince před shlukem embryonálních buněk. Na druhou stranu je jasné, že veškeré tyto zákroky musí mít svá zásadní pravidla a etické normy. V Izraeli je výzkum na ES buňkách povolen, a to na těch, které byly získány v průběhu neúspěšné léčby plodnosti pomocí umělého oplodnění.

Klíčová slova

ES buňky – *Ataxia teleangiectasia* (AT) – rakovina – zhoubné bujení – léčba – etika – judaismus

Summary

Embryonic stem (ES) cells recently became the Holy Grail for the treatment of multiple diseases including cancer. A recent discovery of Israeli scientists however shows that ES cells can also become one of the causes triggering cancer. They base this hypothesis on a case of an Israeli boy suffering from *Ataxia teleangiectasia*, who developed cancer 4 years after ES transplantation. DNA analysis of the tumors showed that the malignant cells originated from the transplanted ES cells of the donors and not from the recipient's own cells. Given the fact that the therapeutic application of ES cells is still in the beginning, it is therefore necessary to thoroughly verify and test all the risks of their potential therapeutic use. This article also discusses in detail ethical and other aspects of ES cells applications, in particular the differences in points of view between Christianity and Judaism. Israeli Health to address these issues draws on traditional Judaism. Judaism defines an individual as a man if he can a separate existence, in comparison with the human embryo, which is still directly dependent on his or her mother. Therefore, in matters of saving lives, including treatment options for improving the living, treatment with ES cells is tolerated Judaism as a clear preference for live and self-sustaining individual, before a cluster of cells. On the other hand, it is clear that all these therapies must have their basic rules and ethical reasons. In Israel, research on ESC and allowed it to those obtained in the course of unsuccessful fertility treatment by artificial insemination.

Key words

ES cells – *Ataxia teleangiectasia* (AT) – cancer – tumor – therapeutic – ethical – Judaism

Článek je věnován nejnovějším poznatkům izraelské medicíny, které byly v posledních měsících prezentovány v prestižních vědeckých časopisech Nature a PLoS Medicine.

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

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

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

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



Samuel Abramson, DVM, Ph.D.

Department of Virology
Kimron Veterinary Institute
The Israeli State Veterinary Services
and Animal Health P.O.B. 12
502 50 Bet Dagan
State of Israel
e-mail: samuel.abramson@mail.huji.ac.il

Obdrženo/Submitted: 13. 11. 2009

Přijato/Accepted: 20. 12. 2009

Nepřiměřený nárůst rakovinných onemocnění v posledních letech přivedl moderní medicínu ke zcela převratným poznatkům v odhalování vlivů, které tato onemocnění vyvolávají, jako jsou například průmyslové zplodiny znečišťující životní prostředí, v zemědělství používaná hnojiva kontaminující potraviny, sluneční UV-záření a samozřejmě genové mutace. Jednou z nadějí v léčbě této zákeřné nemoci se stala léčebná terapie pomocí tzv. kmenových buněk, v odborné literatuře též známých pod pojmem „Stem Cells“. V poslední době se podařil izraelským lékařům z Sheba Medical Center u Tel Avivu mimořádný objev. Zjistili, že právě kmenové buňky mohou být oním skrytým mechanismem ve vzniku samotného nádorového onemocnění. Toto zjištění způsobilo do slova poprask a ostrou diskuzi ve všech vědeckých komunitách a nutí vědce a lékaře k přehodnocení současných vědeckých trendů a léčebných postupů.

V rámci léčby rakoviny krve a lymfy byly zpočátku používány kmenové buňky pocházející z kostní dřeně a zodpovídající za produkci krevních buněk. V posledních letech však na scénu moderní medicíny vstoupily pojmy vzbuzující obrovskou naději v léčbě dosud zatím neléčitelných nemocí – „embryonální kmenové buňky“, ES buňky (Embryonic Stem Cells), které produkují embrya v raném vývojovém stadiu, a „nervové kmenové buňky“ (nervové ES buňky), které jsou izolovány z embryonálního mozku. Nejnovější objev izraelských lékařů však nabízí nový pohled na další smysl a směr ve výzkumu používání kmenových buněk k léčbě nádorových onemocnění. Poslední vědecké poznatky, které byly sumarizovány na Oddělení molekulární biologie v Centru pro výzkum rakoviny v Sheba Medical Center, svědčí o tom, že v samotných rakovinných buňkách ještě existují i takzvané „nádorové kmenové buňky“, jež svou charakteristickou neomezenou možností samoreplikace spouštějí mechanismus nádorové progresse. Proto případná identifikace těchto buněk otevře nový obzor v účinném hledání nových léčebných prostředků a postupů, které přímo neutralizují jejich vliv na mechanismus nádorového bujení.

Kazuistika izraelského chlapce

Vědci z Sheba Medical Center u Tel Avivu, pod vedením profesora Gideona Rechaviho, nedávno prezentovali v prestižních vědeckých časopisech PloS MEDICINE a Nature nejnovější zjištění v terapii rakoviny [1–2]. Ve zmíněných člancích kolektiv přináší kazuistiku izraelského chlapce, který podstoupil v rámci klinické studie léčbu pomocí nervových ES buněk a v jejím důsledku u něho nečekaně došlo ke vzniku nádorového onemocnění.

V kazuistice se konkrétně jedná o 16letého chlapce z centrální části Izraele, který od narození trpěl vzácnou imundeficitní nemocí zvanou *Ataxia teleangiectasia* neboli progresivní mozečková ataxie, která je projevuje defektní schopností opravovat zlomy molekuly DNA. Vedle defektu buněčné i humorální imunity postižené děti trpí také mozečkovou ataxií, tj. poruchou udržení rovnováhy a koordinace pohybů, svalovou atrofií, teleangiektáziemi, tj. rozšířením cév na kůži a sliznicích.

Chlapec podstoupil experimentální léčbu v Moskvě. Zde mu byly do spinálního kanálku injekčně implantovány nervové ES buňky. Mladý pacient poté pokračoval v ošetřování a doléčení v rámci izraelského zdravotnictví, avšak po čtyřech letech si začal stěžovat na nesnesitelné bolesti hlavy. Vyšetření MRI prokázalo, že u pacienta v oblasti spinálního kanálku u mozkového kmene, tj. přesně tam, kde mu byly před čtyřmi lety injekčně aplikovány nervové ES buňky, vzniklo zhoubné nádorové bujení. Podrobná analýza DNA však překvapivě ukázala, že DNA nádorové tkáně neodpovídá DNA pacienta, nýbrž pochází z aplikovaných ES buněk. K údivu lékařů další podrobná analýza odhalila, že implantované nervové ES buňky pocházejí dokonce od několika jedinců, což znamená, že mladému pacientovi byl aplikován „koktejl“ buněk pocházejících z několika embryí, a to více než dvou (obr. 1)!

Léčba nervové tkáně pomocí nervových ES buněk je považována za jednu z velkých nadějí současné medicíny. Přesto je nutné si uvědomit, že tento postup je teprve v počátcích a nedisponuje jednoznačně průkaznými výsledky, které by potvrdily efektivitu a bezpečnost této léčby. K tomu, aby tento postup mohl



Obr. 1. Nádorové kmenové buňky, které byly nalezeny v těle chlapce. Foto: Centrum pro výzkum rakoviny v nemocnici Sheba [3].

být standardně aplikován v humánní medicíně, musí projít mnohem hlubšími a kompetentnějšími auditovanými klinickými testy, čímž se předejde nežádoucím vedlejším účinkům, jako například zmíněnému nádorovému bujení. Také starší vědecké publikace referují o tom, že i v rámci léčebného postupu se standardně implantovanou kostní dřeně se objevily vzácné případy rakoviny krve. Následující laboratorní testy prokázaly, že původ rakoviny byl v použitých kmenových buňkách kostní dřeně, avšak tyto případy zhoubného onemocnění jsou ve srovnání s aplikací nervových ES buněk velmi ojedinělé.

Současné poznatky a prognózy ve výzkumu kmenových buněk

V současném výzkumném projektu se snaží izraelská lékařská komunita z Sheba Medical Center vysvětlit podstatu existence nádorových kmenových buněk pomocí testů, které se uskutečňují na samotných tkáních odebraných z nádorových ložisek pacientů trpících rakovinou prsu, krve, kůže a mozku [3]. Cílem tohoto výzkumu je identifikovat v nádorových buňkách buňky jiné, které vstupují do mechanismu vývoje nádorového bujení.

Lékaři se mimo jiné pokoušejí vysvětlit, proč jsou například určité lokality lidského těla ve srovnání s ostatními citlivější k vývoji nádorových onemocnění nebo proč je rakovina tlustého střeva běžnější ve srovnání s počtem onemocnění rakovinou střeva tenkého.

Byl zjištěn také rozdíl v rakovinném onemocnění mezi dětskými a dospělými pacienty. Spočívá v tom, že u dětí se vět-

šina těchto nemocí vyvíjí v cévní soustavě, což je způsobeno počtem mutací poškozujících normální plodový (fetální) vývoj. To znamená, že se první degenerační přeměna raných krevních buněk (pronormoblastů) v buňky nádorové děje již v plodovém stadiu vývoje jedince. Naproti tomu u dospělých pacientů zmíněné mutace probíhají v buňkách již vyvinutých funkčních orgánů. V současném projektu se izraelská lékařská centra snaží identifikovat kmenové buňky zodpovídající za progresi zhoubného bujení a k nim vyvinout vhodné léky, které umožní zástavu růstu zhoubných nádorů.

Původní implantace kostní dřevě si již našla svou náhradu v implantaci kmenových buněk pocházejících z pupečnickové krve. Ta se díky svému nezbytnému využívání stala velmi vzácnou a žádanou surovinou, přestože kmenové buňky je možné technicky izolovat i z jiných orgánů v těle, avšak s velkými obtížemi. Například nyní lze úspěšně nahradit drahé a bolestivé plastické operace v rámci kosmetické regenerace stárnoucí pleti za použití kmenových buněk, které byly získány z odsáté tukové tkáně jedince.

I přesto byl jen několika málo klinickým projektům vedeným předními nadnárodními biotechnologickými společnostmi schválen výzkum humánní terapie za pomoci nervových ES buněk poté, co byly doloženy výsledky zajišťující bezpečnost a efektivnost této léčby! Takto stanovená mezinárodní kritéria zajišťují, že kmenové buňky určené k léčbě mají zaručenou kvalitu s porovnáním s těmi, které byly použity na moskevské klinice v léčbě izraelského pacienta.

„Cestovní kanceláře“ za kmenovými buňkami

Nadějně používání kmenových buněk v humánní léčbě položilo v posledních letech základ zcela novému „turistickému odvětví“ dávajícímu naději pacientům z různých koutů světa na „žádané a snadné uzdravení“. Tyto nové cestovní kanceláře zprostředkovávají léčbu převážně v zemích třetího světa, kde jsou náklady na terapii nesrovnatelně nižší. Ovšem ne všechny léčebné postupy jsou v těchto zemích vedeny v duchu etických zásad a pod odborným lékařským auditem. Pacienti, kteří jsou

ochotni těmto službám využít za účelem záchranu svého života, podstupují určité riziko, že jejich léčba může proběhnout v rámci neověřených klinických projektů. Mezinárodní zdravotnická organizace WHO dokonce vydala soupis zemí, jako jsou Čína, Tchaj-wan, Indie a Malajsie, které své léčebné zákroky, včetně etických kritérií, nepředkládají k žádnému mezinárodnímu lékařskému auditu. Těmto zemím by se měli pacienti raději vyhnout, jelikož zdejší léčba může představovat dvě základní nebezpečí:

- 1) Může se jednat o nekvalitně zaškolený odborný personál.
- 2) Může se naopak jednat o špičkově vybavené kliniky s vysoce kvalifikovanými lékaři, kteří ke své odbornosti dospěli na základě legálních mezinárodních stipendií, ale tím, že v těchto zemích je možné beztržně využívat nízké ekonomické a sociální situace žen, které jsou za nízký poplatek ochotny sloužit jako „živé inkubátory“ a stimulovanými potraty produkovat surovinu zvanou „embryonální kmenové buňky“, lze bezpochyby tuto léčbu považovat za zcela neetickou a v rozporu s lidskou morálkou!

Lze vůbec považovat používání embryonálních kmenových buněk za etické?

Vědecký výzkum a léčba pomocí ES buněk v poslední době vzbuzuje vášnivou diskuzi, ale i spory v otázce morálnosti používání této „suroviny“, která je ve své podstatě získávána z „nenarozených dětí“. Dřívější vláda George Bushe ve Spojených státech amerických zcela zastavila federální dotace na výzkum ES buněk. Ty však byly s nástupem nového prezidenta Baraka Obamy po osmi letech obnoveny. Existuje však stále řada západních zemí, které z etických důvodů tento výzkum nepodporují, jako například Rakousko, Bulharsko, Německo, Irsko, Itálie a Litva. V Izraeli je výzkum na ES buňkách povolen, a to na těch, které byly získány v průběhu neúspěšné léčby neplodnosti pomocí umělého oplodnění.

Rozdíl v interpretaci etického a morálního pojetí těchto otázek v jednotlivých zemích může být dán i vlivem historickým a náboženským, který přímo či nepřímo ovlivnil morální a etické cítění jednotlivých

národů. Křesťanství například jednoznačně považuje lidský zárodek i v nejranějším stadiu jeho vývoje za hotovou a bezbrannou lidskou bytost a zakazuje jakoukoliv manipulaci s jeho tkání. Proto je v kruzích, ke kterým patří i bývalý prezident USA George Bush, tato manipulace označována za vraždu! Naproti tomu pohled judaismu na tento způsob výzkumu a léčby je mnohem sofistikovanější. Izraelské zdravotnictví při řešení těchto citlivých etických otázek čerpal z tradičního judaismu. Na základě interpretace starozákonního metaforického stvoření již dospělých bytostí Adama a Evy definuje judaismus jedince jako člověka až od chvíle, kdy je schopen samostatné existence. V tom je rozdíl proti lidskému zárodku, který je stále přímo závislý na životě své matky, a to dýcháním, výživou, imunitním systémem. Mišna, což je rabínský komentář Starého zákona sepsaný před dvěma tisíci lety, nedefinuje lidský zárodek v prvních 40 dnech jeho vývoje jako lidského jedince. Proto je v otázkách záchranu života, včetně léčby umožňující zlepšení životních možností jedince (u nemocí jako Parkinsonova, Alzheimerova, diabetes či jiné genetické nemoci) léčba pomocí ES buněk judaismem tolerována, jelikož jednoznačně upřednostňuje živého a soběstačného jedince před shlukem embryonálních buněk. Na druhou stranu je jasné, že veškeré tyto zákroky musí mít svá zásadní pravidla a za zlepšení životních podmínek nelze považovat například kosmetické regenerace stárnoucí pleti žen ze západních států ES buňkami, které byly získány stimulovanými potraty u chudých afrických a asijských žen.

Člověk si ve své podstatě někdy není schopen sám najít relevantní odpověď na podobné otázky, a proto nám sama příroda ukazuje své hranice. Podobně tomu bylo před 30 lety, kdy začaly vášnivě diskuzi kolem klonování organismů. Na jedné straně někteří vědci slibovali pomocí klonování obohatit lidskou populaci o generaci Mozartů, Einsteinů, Freudů a dokonce i stáda krav s rekordní doživostí, na druhé straně však stála skupina myslitelů a moralistů, kteří lidstvo varovali před možným zneužitím těchto vědeckých poznatků k vytváření nových Hitlerů a Stalinů. Avšak sama příroda dala lidstvu v posledním

desetiletí najevo svou odpověď: podařilo se již vytvořit první klony u vývojově vyšších živočichů, jako myši a ovce Dolly. Ukázalo se však, že klony trpí nevysvětlitelným procesem rychlejšího stárnutí, a tím se veškeré další spekulace o využití či zneužití klonování lidstvem staly nerelevantní. Podobně je to i se současným objevem izraelských vědců,

jehož výsledky varují před představou, že kmenové buňky mohou sloužit jako všelék a do pacientů je možné libovolně „vstříkovat“ různé výtažky z embryí s tím, že tělo si s léčbou samo poradí. Jen klinicky ověřené studie založené na etických kodexech mohou sloužit k dalšímu vývoji způsobů léčby nádorových či genetických onemocnění.

Literatura

1. Amarglio N, Hirshberg A, Scheithauer BW et al. Donor-Derived Brain Tumor Following Neural Stem Cell Transplantation in an Ataxia Telangiectasia Patient. PLoS Medicine 2009; 6(2): 0001–0011. http://www.quack-watch.org/06ResearchProjects/stemcell_tumor.pdf.
2. Baker M. Tumours spark stem-cell review. Nature 2009; 457(19): 941.
3. Even D. Mohou být kmenové buňky příčinou rakovinného bujení, místo aby jej léčily? NRG/MAARIV. 01. 3. 2009. (In Hebrew). <http://www.nrg.co.il/online/1/ART1/859/964.html>.

Angiogeneze jako součást nádorového „ekosystému“ a možnosti jejího ovlivnění

Angiogenesis as Part of the Tumor „Ecosystem“ and Possibilities to Influence It

Klener P.

1. interní hemato-onkologická klinika 1. LF a VFN a ÚHKT, Praha

Souhrn

Angiogeneze je komplexní proces, který má zásadní význam pro růst nádoru, invazivitu a metastazování. V posledních deseti letech byl připraven větší počet látek působících inhibicí angiogeneze. V tomto sdělení jsou angiogenní inhibitory rozříděny podle cílového místa zásahu do procesu angiogeneze. Podrobně je popsána úloha VEGF a jeho receptorů, ale jsou uvedeny i další antiangiogenní strategie, jako je inhibice endoteliální proliferace, inhibice matrixmetalloproteáz nebo použití látek působících disrupci nádorových cév.

Klíčová slova

vaskulogeneze – angiogeneze – lymfangiogeneze – inhibitory angiogeneze – antiangiogenní strategie

Summary

Angiogenesis is a complex process which is critical for the growth, invasion and metastasis of tumors. In the past ten years numerous new agents have been developed as angiogenesis inhibitors. In the review, angiogenesis inhibitors are classified by their targeted area of the angiogenic process. The role of VEGF and its receptors is described in detail, but other antiangiogenic strategies such as inhibition of endothelial proliferation, inhibition of matrix metalloproteinases and use of vascular disrupting agents are also reviewed.

Key words

vasculogenesis – angiogenesis – lymphangiogenesis – angiogenesis inhibitors – strategy of antiangiogenic therapy

Práce podpořena Výzkumným záměrem MSM 0021620808.

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares he has 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 "uniform requirements" for biomedical papers.



prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.

1. interní klinika 1. LF a VFN

U nemocnice 2

128 08 Praha 2

e-mail: pavel.klener@ruk.cuni.cz

Obdrženo/Submitted: 23. 11. 2009

Přijato/Accepted: 3. 1. 2010

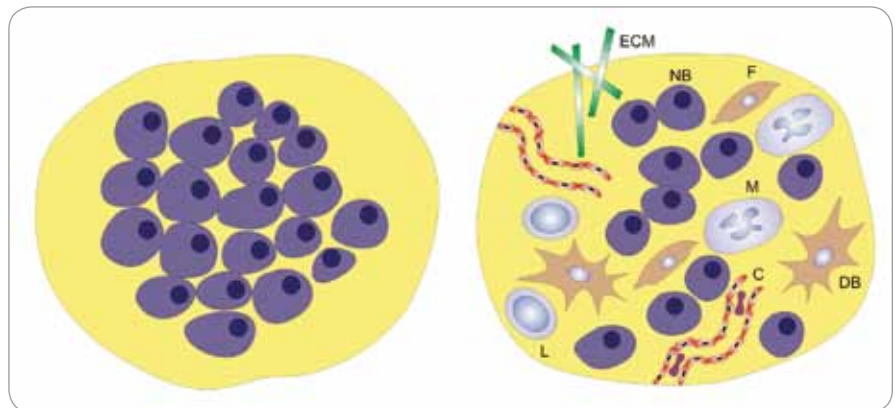
Úvod

Poznatky o významu nádorového mikroprostředí („ekosystému“) pro biologické chování nádoru (invazivita, angiogeneze, metastazování) vedly k zásadní proměně nazírání na povahu nádorového onemocnění od redukcionistického pohledu až k pohledu vysoce komplexnímu (obr. 1). Právě angiogeneze může být modelovým příkladem vzájemných interakcí nádorových buněk a nádorového mikroprostředí.

Mechanismy vaskulogeneze a angiogeneze

Nádor z počátku roste v poměrně hostilním prostředí kompaktní tkáňové architektury pod vlivem specifické směsi různých extracelulárních působků v silně hypoxickém a kyselém prostředí a pod imunologickým dozorem. V průběhu růstu nádor často kooptuje rozličné typy nemaligních buněk (fibroblasty, osteoblasty, osteoklasty, stromální buňky, makrofágy, endotelie, lymfocyty aj.), které pak namísto inhibice vytvářejí permisivní mikroprostředí pro přežití nebo pro další růst a šíření nádoru [1]. Je tedy zcela evidentní, že tyto nové poznatky nacházejí odezvu i v pokusech o nové přístupy v léčebných strategiích, které mohou být cíleny, kromě samotných nádorových buněk, také na nejvýznamnější faktory, jež se na invazivitě a šíření nádoru podílejí. Jedním z možných terapeutických cílů je i novotvorba cév – vaskulogeneze a angiogeneze.

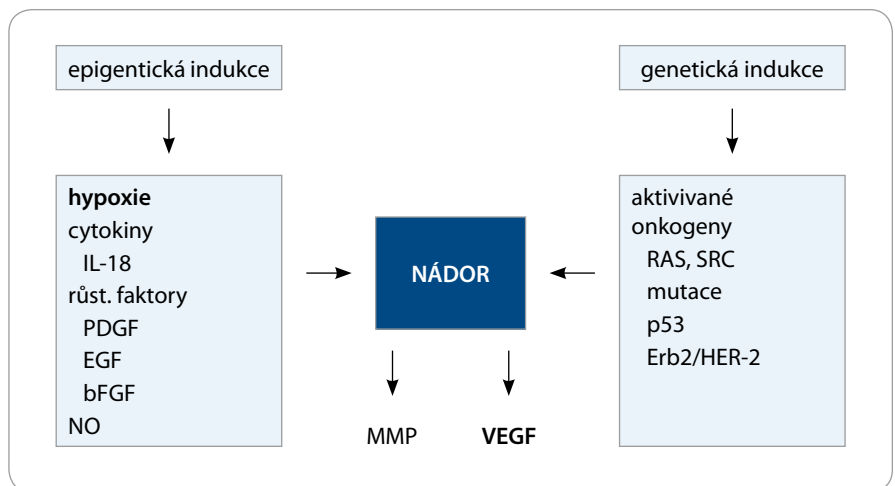
Vaskulogeneze je proces vývoje cév z endoteliálních prekurzorů, nezávislý na preexistujících cévách, který se uplatňuje zejména při tvorbě primitivních embryonálních cév a nepochybně má svou roli i při novotvorbě cév nádoru. Jsou za ni odpovědné cirkulující endoteliální prekurzory, jejichž mobilizaci působí stejné faktory, jaké hrají klíčovou roli i v angiogenezi [2]. **Angiogeneze**, tj. neovaskularizace v širším slova smyslu, následuje vaskulogenezi [3]. Za fyziologických okolností se uplatňuje nejen při embryogenezi, ale též např. při hojení ran nebo ovulaci. Je regulována humorálními faktory angiogenními a antiangiogenními, které jsou za normálních okolností v rovnováze. Jejich přehled je uveden v tab. 1 a podrobněji jsou popsány níže.



Obr. 1. Redukcionistický a komplexní pohled na nádor. ECM – extracelulární matrix, F – fibroblast, M – makrofág, NB – nádorová buňka, DB – dendritická buňka, L – lymfocyt, C – céva.

Tab. 1. Přehled mediátorů angiogeneze.

Proangiogenní faktory	Antiangiogenní faktory
rodina VEGF	trombospondin
angiopoetiny	endostatin (fragment kolagenu XVIII)
HGF	tumstatin, kanstatin (fragments kolagenu IV)
MMP	angiostatin, vazostatin
FGFb	TGF beta
PD-EPDGF, PDGF	IFN alfa, IFN beta
EGF, TNF	TIMPs, PAI
IL-6	IL-12, IL-18
integriny	vasohibin



Obr. 2. Indukce angiogenních faktorů.

Význam angiogeneze pro růst a šíření nádoru byl poznán již na sklonku minulého století. Ukázalo se, že nádor (metastáza) potřebuje ke svému růstu přísun živin a kyslíku. Pokud nádor nezíská

schopnost novotvořit cévy, nemůže po dosažení určité velikosti cca 100 µm (což je difuzní limit pro kyslík) dále růst [4]. Dochází k deregulaci angiogenního procesu a k převaze angiogenních faktorů,

Tab. 2. Angiogenní kaskáda.

Etapa	Probíhající pochody	Stimulátory	Inhibitory
I	zvýšení permeability disoluce bazální membrány porušení mezibuněčných spojů	ANG1, MMP plazmin VEGF, TGFbeta EGF	trombospondin TIMPs, PAI angiostatin endostatin
II	proliferace endotelií migrace endotelií	VEGF integriny IL-6	IFN alfa a beta PF4
III	morfogeneze nové cévy formace lumina, proliferace fibroblastů, syntéza kolagenu maturace cévní stěny	angiopoetiny PDF E-cadherin, HGF FLT3	vasostatin tumstatin TIMPs

jež vyústí v tzv. angiogenní přepnutí (angiogenní switch), a začnou se vytvářet nové cévy vyživující rostoucí nádor [5]. Impulzy pro výdej angiogenních faktorů jsou jednak epigenetické, jednak genetické, jak ukazuje obr. 2. Z epigenetických faktorů je nejvýznamnější hypoxie. Regulace výdeje VEGF v závislosti na tenzi kyslíku se zúčastní tumor supresorový gen VHL (von Hippel-Lindau), který za normoxie potlačuje výdej VEGF degradací transkripčního faktoru HIF1alfa (hypoxia inducible factor alpha). Za hypoxie dochází naopak ke stabilizaci HIF1alfa a k jeho transportu do jádra, kde se váže na specifickou sekvenci HRE (hypoxia response element) a stimuluje transkripci a následnou expresi VEGF. Angiogeneze se pak uskutečňuje různými mechanismy [6–7]. Nejvýznamnější je tzv. *angiogeneze pučením* („sprouting angiogenesis“), která probíhá v několika etapách označovaných jako angiogenní kaskáda (tab. 2).

Kromě toho může krev protékat avaskulárními kanály tvořenými nádorovými buňkami (*vaskulogenní mimikry*) nebo jsou stěny cévy částečně tvořeny nádorovými buňkami (tzv. *mozaikové cévy*), popřípadě roste nádor podél již vytvořených cév (tzv. *koopce cév*).

Zmíněné alternativy angiogeneze pučením jsou předmětem intenzivního studia, neboť se těmto mechanismům připisuje významný podíl na invazivitě a metastazování pokročilých nádorů. *Vaskulogenní mimikry* byly již počátkem minulého desetiletí popsány jako důležitý faktor progresu a metastazování vysoce agresivních

forem maligního melanomu [8]. Vytváření mikrovaskulárních kanálů se děje bez účasti endoteliální proliferace a připisuje se plasticitě geneticky dysregulovaných nádorových buněk stimulovaných hypoxií [9]. To znamená, že standardní antiangiogenní léčba nemusí být za těchto okolností účinná. Podíl vaskulogenních mimikrů na agresivitě a šíření nádoru byl následně prokázán též u karcinomu ovaria, prostaty, inflamatorního karcinomu prsu a u sarkomů měkkých tkání. Terapeutické postupy k omezení vaskulogenních mimikrů se dosud hledají.

Novotvořené cévy jsou nevyzrálé, chaotické, strukturálně defektní, bez souvislé bazální membrány a téměř bez podpůrných stabilizačních buněk pericytů a hladkých svalových buněk. To vede k vysokému průniku plazmy do intersticia (leakage) a ke zvyšování intratumorálního tlaku. Důsledkem toho dochází ke špatnému průtoku krve nádorem, k hypoxickým nekrotickým, a tím k další stimulaci angiogeneze. Významně klesá také průnik cytostatik do nádoru.

Angiogenní faktory

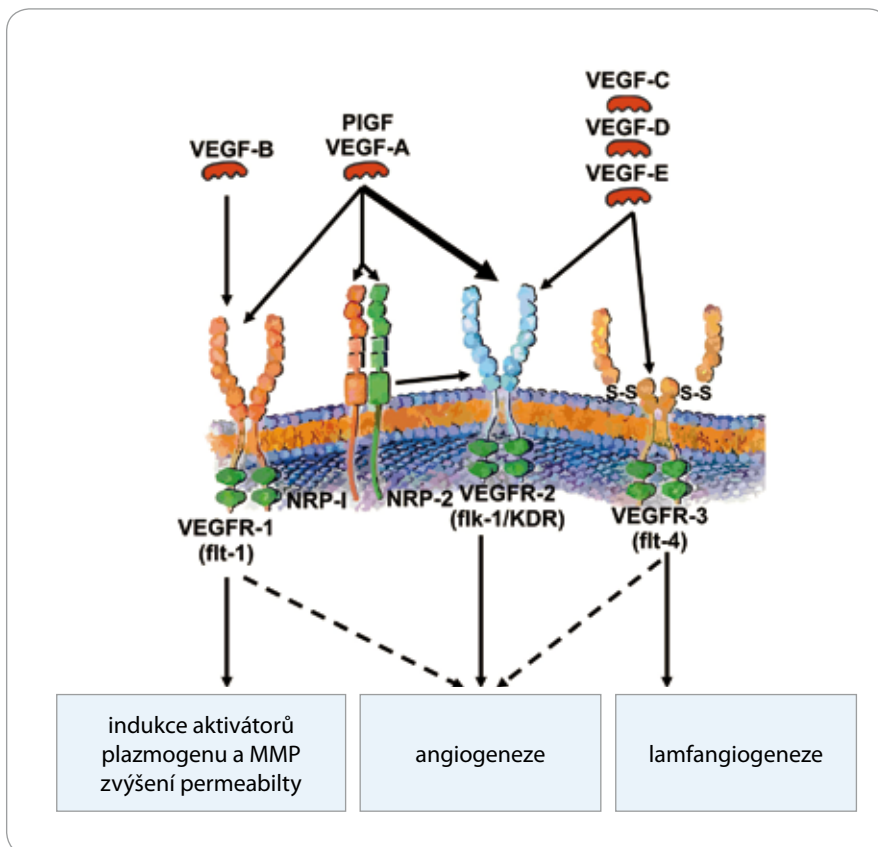
Nejvýznamnějším a nejprozkoumanějším angiogenním faktorem je VEGF (vascular endothelial growth factor), resp. **rodina VEGF** a jejich příslušných receptorů (obr. 3). Členové rodiny VEGF významným způsobem stimuluje proliferaci, migraci a přežití aktivovaných endotelových buněk. Existuje šest variant VEGF (VEGF A-E a PlGF (placenta induced growth factor), který je homologní s VEGF-A. Faktory VEGF jsou dime-

rické glykoproteiny, které se za patologických okolností uvolňují především z nádorových buněk. VEGF-A, VEGF-B a VEGF-E mají podobné biologické účinky. Stimulují proliferaci a migraci endotelií a zvyšují cévní permeabilitu. Naproti tomu VEGF-C a VEGF-D hrají významnou roli při stimulaci lymfangiogeneze. Jejich zvýšená exprese byla nalezena zejména u nádorů metastazujících lymfatickou cestou. Vazbou VEGF na VEGFR se spustí transdukční kaskáda, jejímž výsledkem je zvýšená proliferace endotelových buněk, stimulace jejich migrace a zvýšení permeability cév [10].

Receptory pro VEGF (VEGFR) mají intracytoplazmatickou tyrozinázovou aktivitu, která zprostředkovává přenos signálu do buňky. Existují tři receptory pro VEGF: VEGFR1/FLT1 (FMS-like tyrosin-kinasae-1), VEGFR-2/KDR/FLK1 (kinase domain receptor/fetal liver kinase 1) a VEGFR3/FLT4 (FMS-like tyrosin-kinase 4). VEGFR1 a VEGFR2 indukují proliferaci a migraci endotelií, snižují jejich citlivost k apoptóze a zvyšují cévní permeabilitu. VEGFR2 je nejčastěji zvýšeně exprimovaným receptorem na nádorových endoteliích, a byl proto logicky jedním z prvních cílů antiangiogenní terapie. VEGFR3 je exprimován zejména na lymfatických cévách.

VEGF-A je ligandem ještě pro neuropilinové receptory NP-1 (neuropilin-1). Mají roli koreceptorů pro VEGFR2 a jejich stimulace podporuje angiogenezi [11].

Mezi regulátory angiogeneze patří též **angiopoetiny** (angiopoetin 1-ANG1 a angiopoetin 2-ANG2), které mají pleiotropní a zdánlivě protichůdné účinky. Na roz-



Obr. 3. Rodina VEGF a receptory pro VEGF.

díl od VEGF nepůsobí mitogenně na endotelie, ale regulují především integritu endotelových buněk a pericytů (perivaskulárních buněk) a působí maturaci cév. ANG1 je produkován hlavně hladkými svalovými buňkami, destabilizuje endotelie a usnadňuje angiogenezi, kdežto ANG2 produkovaný endoteliemi je důležitý pro maturaci a remodelaci nově vzniklé cévy. Oba angiopoetiny se vážou na společný receptor označovaný jako TIE-2 [12–13]. Zvýšená exprese TIE-2 byla prokázána zejména na lymfatických cévách.

Kromě toho se na rozvoji angiogeneze mohou podílet i **buňky mikroprostředí**, které sekretují jednak různé angiogenní substance (VEGF, FGF2, IL-8) a jednak proteázy uvolňující z extracelulární matrix růstové faktory [14–15].

Antiangiogenní faktory

Antiangiogenní faktory lze dělit na štěpné produkty extracelulární matrix (ECM) a na „non-ECM faktory“ vznikající štěpením proteinů mimo ECM. **Trom-**

bospondin (TSP1) patří mezi nejdéle známé přirozené inhibitory angiogeneze [16]. Je to glykoprotein ECM s výrazně pleiotropními účinky. Reguluje adhezi, proliferaci a přežití endotelových buněk a inhibuje růst a metastazování nádorů. **Endostatin** je štěpný fragment kolagenu XVIII. Podobné účinky mají štěpné produkty kolagenu **IV tumstatin**, **kanstatin** či **arresten**. Mezi „non-ECM faktory“ patří **angiostatin**, štěpný produkt plazminogenu. Blokuje migraci a proliferaci endotelových buněk a vyvolává v nich apoptózu. Podobné účinky má i **vazostatin**. K sekretovaným antiangiogenním faktorům patří dále destičkový faktor 4 (**PF4**), interferony (IFN alfa a beta), některé interleukiny (IL-12, IL-18), TGFbeta a dále inhibitory proteáz **TIMP** (tissue inhibitor of matrixmetalloproteinase) a **PAI** (plasminogen activation inhibitor).

Kromě těchto „zevních“ inhibitorů existuje též vnitřní inhibitor **vazohibin** (VASH1), exprimovaný endoteliemi účinkem VEGF (VEGFR2) [17]. Mechanismem

zpětné vazby potlačuje VEGFR transkripci [18–19].

Léčebné strategie zaměřené na angiogenezi

K inhibici angiogeneze slouží různé způsoby. Je to použití přirozených antagonistů angiogeneze nebo blokáda angiogenních faktorů.

Použití přirozených antagonistů angiogeneze

Aplikace antiangiogenních faktorů se zatím v klinické praxi příliš neuplatňuje, i když pilotní studie s některými antiangiogenními faktory přinášely slibné výsledky. Nejvíce klinických studií bylo věnováno přípravku **ABT-510**, což je substituovaný nonapeptid s vlastnostmi přirozeného trombospondinu 1. Blokuje odpověď na angiogenní podněty a podporuje apoptózu endotelií [20]. V experimentu byla prokázána jeho schopnost potlačit růst transplantovaných nádorů, ale v klinické praxi se jeho použití nerozšířilo. Rovněž rekombinantně připravený angiostatin a endostatin nenašly praktické uplatnění. Rekombinantně připravený destičkový faktor 4 (**rhPF4**) se zkoušel u Kaposiho sarkomu a u maligního melanomu, ale výsledky nebyly jednoznačně pozitivní.

Nejvíce prověřená je blokáda angiogenní kaskády, zaměřená především na inhibici signální dráhy VEGF-VEGFR, inhibici endoteliální proliferace a stabilizaci bazální membrány.

Inhibice signální dráhy VEGF-VEGFR

Angiogenní účinek VEGF lze blokovat na několika úrovních (obr. 4). Blokádu ligandu, blokádu vazebné domény receptoru nebo blokádu tyrozinkinázové domény receptoru. Nejvíce zkušeností je zatím s **neutralizací ligandu VEGF** humanizovanou monoklonální protilátkou bevacizumabem (**Avastin**). Bevacizumab váže volný VEGF-A, VEGF-B i VEGF-C, a účinně tak blokuje novotvorbu cév [21]. Používá se výhradně v kombinaci s chemoterapií. Další možností je eliminace VEGF ligandu použitím solubilního „decoy“ VEGF receptoru (decoy = návnada, vějíčka) s názvem **VEGF-trap** (afibercept), který působí jako kompetitivní inhibitor VEGF receptorů [22]. Jinou,

dosud v praxi nevyužívanou možností by bylo **použití blokační monoklonální protilátky** proti vazebné doméně příslušných receptorů.

Slibnou strategií představuje **blokáda tyrozinkinázové domény** intracelulární části receptorů pro angiogenní faktory (VEGF, FGF2 aj.) použitím tyrozinkinázových inhibitorů (TKI). Výhodou většiny používaných TKI je jejich účinek proti většímu počtu receptorových tyrozinkináz (multikinázové inhibitory). Vzhledem k tomu, že novotvorba cév je vysoce komplexní proces, na kterém se účastní mnoho angiogenních faktorů současně, zdá se logické, že multikinázové TKI mají výhodu proti vysoce selektivnímu účinku bevacizumabu [23]. Přehled TKI je v tab. 3. Signální kaskády většiny RTK účastnících se angiogeneze (VEGFR, PDGFR, FGFR, EGFR apod.) vedou k aktivaci PI3K-AKT-mTOR dráhy. Inhibitory m-TOR proto také vykazují výrazný antiangiogenní účinek a představují vhodné látky pro kombinovanou antiangiogenní léčbu.

Kromě inhibice signální dráhy VEGF-VEGFR se testuje též inhibice dalších relevantních proangiogenních kaskád (inhibicí receptorů pro EGF, pro integriny). Zkouší se též potlačení angiogenní aktivity neutralizací angiopoetinů. Rekombinantně připravený fúzní protein s vysokou afinitou vůči angiopoetinu AGM 386 se zdá být efektivní v léčbě solidních nádorů (v kombinaci s chemoterapií). Zabráni stimulaci receptorů TIE-2, a tím omezí angiogenní aktivitu angiopoetinů [24].

Inhibice proliferace endotelových buněk

Blokádou proliferace endotelií účinkuje **fumagilin**, extrakt z houby *Aspergillus fumigatus*, který se však pro výraznou toxicitu v klinické praxi neuplatnil. Využití méně toxického syntetického analoga AGM-1410 bránila značná neurotoxicita. Naproti tomu **pegylovaná forma TNP-470** (Lodamin) je netoxická, jeví efekt u jaterních metastáz, a protože proniká hematoencefalickou bariérou, zkouší se i v léčbě mozkových nádorů [25].

Interferony alfa a beta tlumí proliferaci endotelií a používají se s dílčími úspěchy k omezení angiogeneze u pro-

Tab. 3. Inhibitory receptorových tyrozinkináz s antiangiogenní aktivitou.

Účinná látka	Obchodní přípravek	Cílová tyrozinkináza
semaxanib	–	VEGFR2
cediranib	Recentin	VEGFR1-3
brivanib	–	VEGFR2, FGFR1
pazopanib	–	VEGFR1-3, PDGFR, KIT
vatalanib	–	VEGFR1-3, PDGFR, KIT
motesanib	–	VEGFR1-3, PDGFR, KIT
axitinib	–	VEGFR1-3, PDGFR, KIT
telatinib	–	VEGFR2-3, PDGFR, KIT
BIBF 112	Vergatef	VEGFR1-3, PDGFR, FGFR
sunitinib	Sutent	VEGFR1-3, PDGFR, KIT, RET
sorafenib	Nexavar	VEGFR1-3, PDGFR, KIT, RAF, RET

gredujících angiomů [26]. Inhibice endoteliální proliferace se předpokládá jako jeden z mechanismů antiangiogenního účinku **imunomodulačních látek (IMIDs)**, mezi něž patří talidomid, pomalidomid a lenalidomid [27].

Stabilizace bazální membrány

Stabilizace bazální membrány znesnadňuje pučení endotelií mimo cévu. Inhibice enzymů, které bazální membránu rozrušují, může mít proto významný antiangiogenní účinek. K prostředkům cíleným na stabilizaci bazální membrány patří zejména inhibitory matrixmetalo-proteáz (marimastat, batimastat, prinomastat) [28]. Výsledky klinických studií však nebyly přesvědčivé.

Disrupce nádorových buněk (VDA)

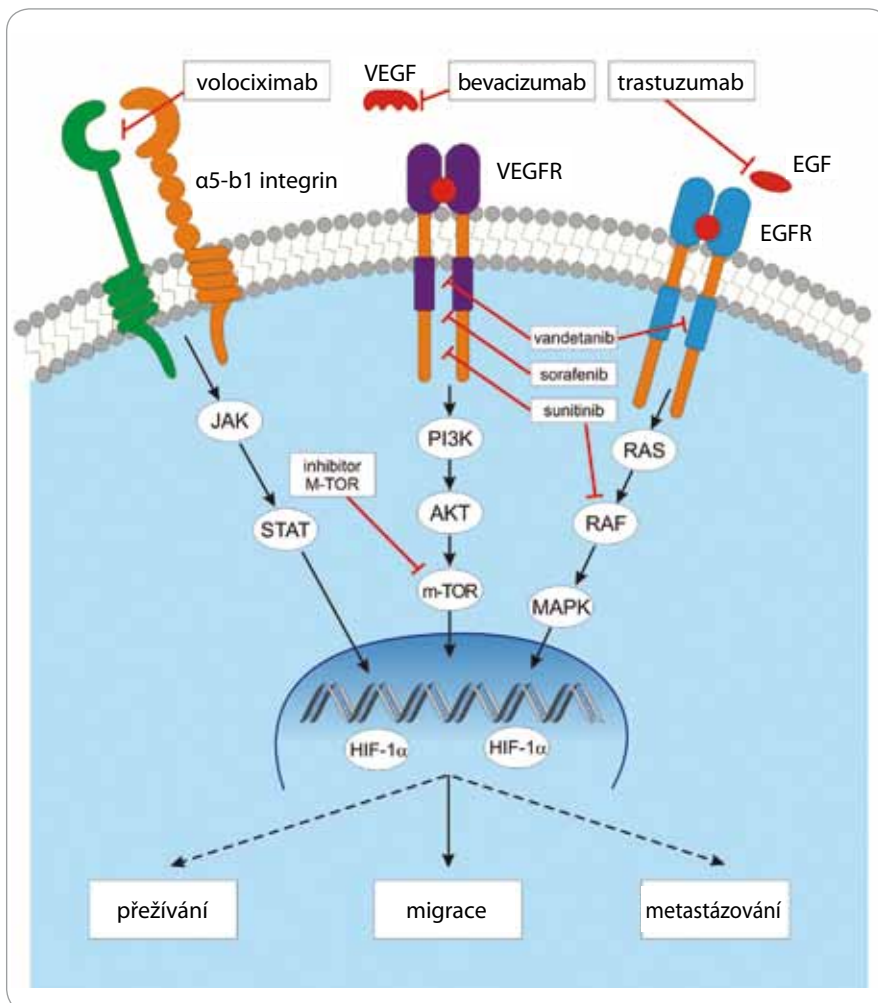
VDA (vascular disruption agents) vykazují cytotoxický účinek vůči již vytvořené nádorové vaskulatuře, a představují tak alternativní přístup směřující k blokádě cévního zásobení nádoru [29]. Mezi VDA látky patří **kombrestatiny**, výtažky z africké rostliny *Combretum caffrum*, které indukují apoptózu endotelií a destabilizují mikrotubuly (většinou působí jejich depolymerací). Vyvolají následně kolaps a nekrózu vaskulatury nádoru [30]. Mezi nejúčinnější VDA patří ketopiperazinový analog NPI-2358 (plinabulin) nebo kombrestatin A4-fosfát (fosbretabulin – Zybrestat), který vyvolá až stonásobné snížení průtoku krve nádorem s minimálním ovlivněním perfuze zdravých tkání. Zybrestat je „prodrug“, v endotelových buňkách se konvertuje na kombrestatin.

K dalším VDA ve stadiu klinického testování patří **soblidotin** (TZT-1027), derivát dolastatinu-10. Také **flavonoidy** vykazují účinky podobné VDA. Mezi klinicky proěřované látky patří např. *vadimezan* – DMXAA (5,6-dimethylxanthenon-4-acetic acid), který v kombinaci s chemoterapií prodloužil dobu přežití u nemocných s NSCLC průměrně o 5 měsíců, ve srovnání se samotnou chemoterapií [31].

Další antiangiogenní strategie

V procesu angiogeneze se uplatňují ještě další procesy, které rovněž představují terapeutické cíle. Uplatňuje se stimulační vliv extracelulární matrix prostřednictvím integrinových receptorů. Proto **monoklonální protilátky proti integrinům**, jako např. *volociximab*, mohou tento proangiogenní účinek úspěšně blokovat (obr. 4). Za specifický inhibitor angiogeneze se považuje selektivní antagonist alfa-v-beta5 integrinu *cilengitid* [32]. Jde o cyklický peptid, který kromě antiangiogenního účinku blokuje též proliferaci a migraci CD133+ endotelových progenitorových buněk. **Inhibitory HSP90** (*heat shock proteins*) působí antiangiogenně tím, že destabilizují HIF1alfa, významný transkripční faktor angiogeneze. Destabilizaci vazby HIF1alfa na HSP90 působí také hyperacetylace HSP90 způsobená účinkem **inhibitorů histiondeacetyláz**. Komplexní antiangiogenní účinek se uplatňuje u **imunomodulačních látek (IMIDs)**.

Antiangiogenní účinky byly prokázány též u **inhibitorů antiapoptotického proteinu BCL2**. VEGF podněcuje expresi



Obr. 4. Signální dráha VEGF a možnosti její inhibice.

Tab. 4. Rozdíly mezi konvenční a metronomickou chemoterapií.

	konvenční	metronomická (antiangiogenní)
dávka	MTD	desetina dávky
přestávky mezi aplikací	týdny	dny
cílové buňky	nádor. buňky (NB)	endotelie
záměr	zabít NB	zablokovat endotelie a růst
využití	kurativní záměr adjuvance	paliace

BCL2 jak v nádorových, tak i v endotelových buňkách. Upregulace BCL2 stimuluje výdej proapoptotických chemokínů CXCL1 a CXCL8 a aktivuje signální dráhu nukleárního faktoru kappa B (NFkB). Aplikace inhibitorů BCL2 (gossypol, obatoclax, ABT-737) působí zvýšenou apoptózu endotelových buněk a omezí proces angiogeneze [33].

Jako efektivní antiangiogenní léčba se jeví opakovaná aplikace velmi nízkých dávek cytostatik (např. cyklofosfamid 50 mg denně nebo etopozid 50 mg denně). Tato metoda se nazývá **metronomická chemoterapie**. Nevykazuje toxické účinky na nádorové buňky, ale je schopna ničit a inhibovat endotelové buňky včetně cirkulujících endotelových prekurzorů, a tím omezovat angiogenezi [34]. Kromě toho nízké dávky cytostatik indukují výdej antiangiogenního trombospondinu [35–36]. Za výhodu met-

ronomické chemoterapie lze považovat i skutečnost, že k této léčbě nevzniká rezistence, neboť je cílena na normální, geneticky stabilní endotelie, které rezistenci nepodléhají. Současně aplikovaná antiangiogenní léčba potencuje účinnost metronomické chemoterapie [37]. Rozdíly mezi konvenční a metronomickou chemoterapií uvádí v přehledu tab. 5.

K antiangiogenní léčbě lze použít též protisměrné (antisense) oligonukleotidy proti mRNA pro VEGF (např. veglin) nebo specifické ribozymy (např. antiangiogenní ribozym angiozym). Dílčí antiangiogenní účinky byly zaznamenány také u většího počtu konvenčních chemoterapeutik (např. doxorubicin, taxany, 2-metoxystradiol aj.).

K antiangiogenní léčbě lze použít též protisměrné (antisense) oligonukleotidy proti mRNA pro VEGF (např. veglin) nebo specifické ribozymy (např. antiangiogenní ribozym angiozym). Dílčí antiangiogenní účinky byly zaznamenány také u většího počtu konvenčních chemoterapeutik (např. doxorubicin, taxany, 2-metoxystradiol aj.).

Inhibice lymfangiogeneze

Novotvorba lymfatických cév je proces podobný novotvorbě krevních cév, nicméně lze uvést určitá specifika [38–39]. Lymfatické kapiláry vznikají slepě ve tkáních, jsou silně fenestrovány a prakticky postrádají podpurné buňky (pericyty či hladké svalové buňky). V průběhu embryonálního vývoje vznikají lymfatické cévy transdiferenciací z venózního systému vlivem transkripčního faktoru PROX1 (*prospero-related homeobox 1*), který se považuje za marker lymfatických cév. Mezi specifické markery lymfatických cév patří dále VEGFR3, LYVE1 (*lymphatic vessel endothelial receptor-1*) a podoplanin (PDPN) [40–41]. Membránově exprimovaný podoplanin navíc oslabuje mezibuněčnou adhezi a stimuluje transendoteliální migraci maligních elementů do systémového řečiště a usnadňuje vznik metastáz [42]. Také hustota lymfatických cév v nádoru a v perinádorové tkáni je spojena s vyšším metastatickým potenciálem.

K potlačení novotvorby či destrukci lymfatických cév se používají obdobné strategie jako k inhibici krevních cév [43]. Z preklinicky a klinicky testovaných látek cíleně zaměřených na lymfangiogenezi lze uvést **protilátky proti VEGFR3 či chimerické VEGFR3 receptory (VEGFR3-trap)**. Jako nadějná se jeví i cílená inhibice podoplaninu, který je zvýšeně exprimován nejen na lymfatických cévách, ale i na mnoha typech nádorových buněk.

K jeho inhibici lze použít monoklonální protilátku DM-3501. Klinicky se zkouší také rekombinantní neutralizační peptidbody AMG 386 blokující interakci angiotensinů ANG1 a ANG2 s TIE2 receptory. Tím se blokuje nejen lymfangiogeneze, ale též vaskulární angiogeneze. Látka je účinná zejména v kombinaci s chemoterapií [44].

Závěr

Angiogeneze je významná součást nádorového mikroprostředí („ekosystému“), která se podílí na růstu nádoru a jeho metastazování. Inhibice angiogeneze představuje významný přínos k protinádorové léčbě. Nabývá větší účinnosti v kombinaci s chemoterapií nebo s jinými modalitami cílené léčby.

Literatura

1. Witz IP. The tumor microenvironment: the making of paradigm. *Cancer Microenviron* 2009 (Suppl 1) 9–17.
2. Goldie LC, Nix MK, Hirschi KK. Embryonic vasculogenesis and hematopoietic specification. *Organogenesis* 2008; 4: 257–263.
3. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *New Engl J Med* 2008; 358: 2039–2049.
4. Folkman J. Tumour angiogenesis: therapeutic implications. *New Engl J Med* 1971; 285: 1182–1188.
5. Baeriswyl V, Christofori G. The angiogenic switch in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol* 2009; 19: Epub ahead of print.
6. Naňka O, Grim M. Utváření cévního řečiště: přehled molekulárních mechanismů a možnosti terapeutického ovlivnění. *Čas Lék Čes* 2009; 148: 158–163.
7. Klener P. Význam inhibice angiogeneze v protinádorové léčbě. *Remedia* 2005; 15: 384–389.
8. Folberg R, Hendrix MU, Maniotis AJ. Vasculogenic mimicry and tumor angiogenesis. *Am J Pathol* 2000; 156: 361–381.
9. Monzani E, La Porta CA. Targeting cancer stem cells to modulate alternative vascularization mechanisms. *Srem Cell Rev* 2008; 4: 51–56.
10. Shinkaruk B, Bayle M, Lain G et al. Vascular endothelial cell growth factor (VEGF), an emerging target for cancer chemotherapy. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2003; 2: 95–117.

11. Favier B, Alam A, Barron P et al. Neuropilin-2 interacts with VEGFR-2 and VEGFR-3 promotes human endothelial cell survival and migration. *Blood* 2006; 108: 1243–1250.
12. Morisada T, Oike Y, Yamada Y et al. Angiotensin-1 promotes LYVE-1-positive lymphatic vessel formation. *Blood* 2005; 105: 4649–4656.
13. Scharpfenecker M, Fiedler U, Reiss Y et al. The Tie-2 ligand angiotensin-2 destabilizes quiescent endothelium through an internal autocrine loop mechanism. *J Cell Science* 2005; 118: 771–780.
14. Zumsteg A, Gerhard C. Corrupt policeman: inflammatory cells promote tumor angiogenesis. *Curr Opin Oncol* 2009; 21: 60–70.
15. Christensen J, Anderes K. Beyond VEGF: Targeting tumor growth and angiogenesis via alternative mechanisms. *Adv Exp Med Biol* 2008; 610: 43–53.
16. Bornstein P. Thrombospondins function as regulators of angiogenesis. *J Cell Commun Signal* 2009; Epub ahead of print.
17. Hosaka T, Kimura H, Heishi T et al. Vasohibin-1 expression in endothelium of tumor blood vessels regulates angiogenesis. *Am J Pathol* 2009; 175: 430–439.
18. Watanabe K, Hasegawa Y, Yamashita H et al. Vasohibin as an endothelium-derived negative feedback regulator of angiogenesis. *J Clin Invest* 2004; 114: 898–907.
19. Kern J, Steurer M, Gasti G et al. Vasohibin inhibits angiogenic sprouting in vitro and supports vascular maturation processes in vivo. *BMC Cancer* 2009; 9: 284–287.
20. Rusk A, McKeegan E, Haviv F et al. Preclinical evaluation of antiangiogenic thrombospondin-1 peptide mimetics, ABT-526 and ABT-510, in companion dog with naturally occurring cancers. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 7444–7455.
21. Klener P. Nové možnosti využití bevacizumabu v protinádorové léčbě. *Remedia* 2008; 18: 57–62.
22. Chu QS. Aflibercept (AVE 0005): an alternative strategy for inhibiting tumour angiogenesis by vascular endothelial growth factors. *Expert Opin Biol Ther* 2009; 9: 263–271.
23. Fujita Y, Abe R, Shimizu H. Clinical approaches toward tumor angiogenesis: past, present and future. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 3820–3834.
24. Mita AC, Wang D, Takimoto CH et al. AMG 386, a selective angiotensin 1/2 neutralizing peptidbody, in combination with chemotherapy in adult patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25: 14033.
25. Benny O, Fainaru O, Adini A et al. An orally small-molecule formulation with antiangiogenic and anticancer activity. *Nat Biotechnol* 2008; 7: 799–807.
26. Jimenez-Hernandez E, Dueñas-González MT, Quintero-Curiel JL et al. Treatment with interferon-alpha-2b in children with life-threatening hemangiomas. *Dermatol Surg* 2008; 34: 640–647.
27. Dredge K, Marriott JB, Macdonald CD et al. Novel thalidomide analogues display anti-angiogenic activity in-

- dependently of immunomodulatory effects. *Br J Cancer* 2002; 87: 1166–1172.
28. Rýdlová M, Holubec L Jr, Ludvíková M Jr et al. Biological activity and clinical implications of matrix metalloproteinases. *Anticancer Res* 2008; 28: 1389–1397.
29. Gridelli CM, Rossi A, Maione P et al. Vascular disrupting agents: a novel mechanism of action in the battle against non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2009; 14: 612–620.
30. Hinnen P, Eskens FA. Vascular disrupting agents in clinical development. *Br J Cancer* 2007; 96: 1159–1165.
31. McKeage MJ, Reck M, Jameson MB et al. Phase II study of ASA404 (vadimezan, 5,6-dimethylxanthone-4-acetic-acid/DMXAA) 1800 mg/m² combined with carboplatin and paclitaxel in previously untreated advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 65: 192–197.
32. Cai W, Chen X. Anti angiogenic cancer therapy based on integrin alphavbeta3 antagonism. *Anticancer Agents Med Chem* 2006; 5: 407–428.
33. Zeitlin BD, Zeitlin IJ, Nor JE. Expanding circle of inhibition: small-molecule inhibitors of Bcl-2 as anticancer and antiangiogenic agents. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4180–4188.
34. Scharovsky OG, Mainetti LE, Rozados VR. Metronomic chemotherapy: changing the paradigm that more is better. *Curr Oncol* 2009; 16: 7–15.
35. Bertolini F, Paul S, Manusco P et al. Maximum tolerable dose and low-dose metronomic chemotherapy have opposite effects on the mobilization and viability of circulating endothelial progenitor cells. *Cancer Res* 2003; 63: 4342–4346.
36. Kerbel RS. Improving conventional or low dose metronomic chemotherapy with targeted antiangiogenic drugs. *Cancer Treat Rep* 2007; 39: 150–159.
37. Sarmiento R, Gasparini G. Antiangiogenic metronomic chemotherapy. *Onkologie* 2008; 31: 161–162.
38. Plate KH. From angiogenesis to lymphangiogenesis. *Nature Med* 2001; 7: 151–152.
39. Karpanen T, Alitalo K. Molecular biology and pathology of lymphangiogenesis. *Ann Rev Pathol* 2008; 4: 367–397.
40. Humprecht V, Detmar M. Lymphangiogenesis and cancer metastasis. *J Cell Mol Med* 2009; 13: 1405–1416.
41. Pilka R, Dzvínčuk P, Kudela M. Lymfangiogeneze a nové markery lymfatického endotelu. *Čes Gynek* 2003; 68: 427–431.
42. Griffioen AW. Lymphangiogenesis factors: a target for therapy? *Blood* 2009; 113: 4135–4136.
43. Thiele W, Sleeman JP. Tumor-induced lymphangiogenesis: a target for cancer therapy? *J Biotechnol* 2006; 124: 224–241.
44. Herbst RS, Hong D, Chap L et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumor activity of AMG 386, a selective angiotensin inhibitor in adult patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3557–3565.

Velmi malé karcinomy prsu, HER2-positivní a léčba trastuzumabem v adjuvanci

Very Small Breast Cancer, HER2 Positive, and Trastuzumab in Adjuvant Treatment

Vyzula R.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Pacientky s karcinomem prsu ≤ 1 cm jsou sice stále vzácné, ale v důsledku fungujícího mamárního screeningu jejich počet roste. Vhodná adjuvantní léčba u těchto pacientek je v dnešní době opakovaně často diskutována s ohledem na riziko relapsu onemocnění. V klinických studiích je zastoupení velmi malých nádorů méně časté a samotná klinická studie na adjuvantní léčbu velmi malých nádorů se neplánuje. Bližší retrospektivní analýza studií, které mají v malém počtu zahrnuty i velmi malé nádory, ukazuje na horší prognózu těchto pacientek v případě přítomnosti pozitivivity HER2. Nepřímo lze tedy usuzovat na vhodnost adjuvantní léčby s přítomností trastuzumabu i u takto malých nádorů prsu. Rozhodnutí však musí být individuální s ohledem na ostatní rizika onemocnění a rizika samotné léčby pro danou pacientku. Článek je spíše úvahou k vyvolání diskuze na toto provokativní téma.

Klíčová slova

karcinom prsu – velmi malé nádory – trastuzumab – adjuvantní léčba

Summary

Breast cancer patients with a tumor size of ≤ 1 cm are still rare but their number is increasing as a consequence of mammary screening. It is logical that the best adjuvant treatment in such cancers is often discussed with respect to the risk of relapse of the disease. The number of patients in clinical trials with very small breast cancer is quite low, and a specific clinical trial for such patients is not planned. Retrospective analysis of some clinical trials which included patients with breast cancer and with very small size shows the worse prognosis of patients with HER2 positive tumors. Indirectly, we can assume the application of adjuvant treatment with trastuzumab in such very small breast cancer. However, the decision should be individual with regards to further risk factors for the disease and risk of the treatment itself. This article is more a contemplation in order to provoke discussion on this provocative subject.

Key words

breast cancer – very small tumors – trastuzumab – adjuvant treatment

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares he has 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 "uniform requirements" for biomedical papers.



prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: vyzula@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 30. 12. 2009

Přijato/Accepted: 28. 1. 2010

Přes dosažené pokroky a rozšiřující se portfolio léčebných možností je karcinom prsu v okamžiku, kdy vzniknou vzdálené metastázy, nadále nevléčitelným onemocněním. Je proto důležitá správná indikace adjuvantní léčby, která může vzniku metastáz zabránit, a zvýšit tak šanci nemocných na vyléčení. K nejdůležitějším kritériím při indikaci adjuvantní léčby patří, mimo jiné, stadium nemoci, zahrnující velikost nádoru, přítomnost nebo nepřítomnost infiltrace nádorovým onemocněním lymfatických uzlin, diferenciaci nádorových buněk (G), přítomnost steroidních receptorů a přítomnost růstového receptoru HER2. Se zavedením mamografického screeningu stoupá podíl nemocných s nádory stadia I, tedy s nádory do 2 cm a s negativním postižením lymfatických uzlin. Často jsou zachyceny i nádory menší než 1 cm (T1a, T1b). Navzdory výsledkům četných klinických studií se názor na standardní adjuvantní léčbu u pacientek s takto malými nádory kontinuálně mění. Randomizované klinické studie se většinou zabývají nádory většími než 1 cm a menší nádory jsou zařazovány jen v mizivém procentu. Hanrahan et al [6] v roce 2006 publikovali přehled, který se zabývá prognózou nemocných s nádory T1a,b N0, které neměly systémovou adjuvantní léčbu. Zatímco některé studie uvádějí 90% desetileté přežití bez relapsu, při negativních prognostických faktorech, zejména při nízké diferenciaci (G3) nebo lymfovaskulární invazi, klesá desetileté přežití bez relapsu až na 75%. Autoři proto doporučují u těchto nemocných podání adjuvantní chemoterapie a její zvážení u ostatních nemocných s ohledem na další prognostické faktory. Rovněž v konsenzu odborníků ze St. Gallen [4] je doporučována adjuvantní léčba u nemocných se středním rizikem. Při negativních uzlinách je střední riziko dáno přítomností alespoň jednoho z následujících faktorů: nádor větší než 2 cm, grade 2–3, přítomnost extenzivní perivaskulární invaze, negativita hormonálních receptorů, pozitivita HER2 a věk pod 35 let.

Jak je uvedeno výše, je střední riziko, při kterém je doporučována systémová adjuvantní léčba, dáno již sa-

motnou HER2-pozitivitou nádoru. Má být součástí této léčby i blokáda HER2? Do studií hodnotících adjuvantní léčbu trastuzumabem byly zařazovány i nemocné s negativními uzlinami a nádory většími než 1 cm a adjuvantní léčba trastuzumabem se u těchto nemocných obecně doporučuje. Jiná je ovšem situace u nemocných s nádory menšími než 1 cm. Tyto nemocné do studií zařazovány nebyly, data o účinnosti trastuzumabu u této podskupiny nemocných tedy nejsou k dispozici.

V odborné literatuře se objevují práce [2,3,5,7,8,11], které retrospektivně hodnotí výsledky léčby u žen s malými nádory a negativním postižením uzlin. Výsledky těchto analýz shrnuje tabulka. HER2-pozitivita je i v případě nádorů menších než 1 cm spojena s dvou- až pětinásobně vyšším rizikem relapsu ve srovnání s nádory HER2-negativními. Trastuzumab v těchto klinických studiích, nebyl aplikován. Pouze Rodrigues et al [10] retrospektivně hodnotili výsledky léčby 75 nemocných s nádory menšími než 1 cm. 31 nemocných bylo léčeno adjuvantní chemoterapií a trastuzumabem a při střední době sledování 25 měsíců nebyl zaznamenán žádný případ relapsu, avšak u 44 nemocných bez adjuvantní léčby byly 3 případy relapsu, z toho jeden případ fatální.

Tato data hodnotí ve svém editoriale Burstein a Winer [1]. Konstatují, že v současné době neexistují přímé důkazy, že trastuzumab povede ke snížení četnosti relapsů u skupiny nemocných s velmi malými nádory a HER2-pozitivitou, je však k dispozici řada nepřímých dat týkajících se prognózy pacientek, a tím vyvolávají otázku oprávněnosti jeho podání. Bližší analýza dat klíčových studií z tabulky ukazuje, že snížení rizika relapsu při podání trastuzumabu je reálně možné. Proto se stále častěji setkáváme s názory vedoucími ke zvážení podání chemoterapie + *trastuzumab* i u velmi malých nádorů karcinomu prsu, ale po vyhodnocení dalších rizikových faktorů. Výskyt nádorů o velikosti 5 mm a méně je nadále nízký, hodnocení rizika relapsu je sice obtížné, lze však předpokládat, že bude nižší než u větších nádorů – s ohledem na rizika spojená s podáním adjuvantní chemo-

terapie nelze její podání u tak malých nádorů doporučit. Tyto závěry se odrážejí i v současných doporučeních NCCN, kdy pro nádory o velikosti 0,6–1 cm a pro nádory menší s pN1mi doporučují zvážení adjuvantní chemoterapie a trastuzumabu, ale u nádorů ≤ 5 mm a negativním postižením uzlin se o jeho podání neuvažuje.

Burstein s Winerem [1] rovněž diskutují o možnosti použití režimů méně náročných, než jsou běžně užívané režimy pro adjuvantní léčbu pokročilejších nádorů. Protože provedení velké randomizované studie u nemocných s malými nádory je nereálné, zahájili prospektivní studii hodnotící režim s paklitaxelem + trastuzumabem podávaným po dobu 12 týdnů s následnou monoterapií trastuzumabem. Výsledky budou porovnány s historickými kontrolami.

Závěrem této krátké úvahy lze konstatovat, že s možnostmi časného záchytu nádoru se zvyšuje podíl nemocných s nádory stadia I. V randomizovaných studiích adjuvantní léčby jsou však tyto nemocné zastoupeny v menšině a nemocné s nádory do 1 cm byly do studií zařazovány jen výjimečně. Dostupné analýzy ukazují, že i u těchto nemocných dochází k relapsu onemocnění a riziko relapsu úměrně stoupá s přítomností rizikových faktorů. Jedním z rizikových faktorů je i HER2-pozitivita. Ačkoli nejsou k dispozici žádná data, která by jednoznačně ukazovala na prospěšnost adjuvantní léčby nemocných s malými HER2-pozitivními nádory, je vhodné i u těchto nemocných zvážit také další rizikové faktory, jako jsou histopatologický stupeň, stav hormonálních receptorů, vaskulární invaze na straně jedné a rizika vyplývající z podání léčby na straně druhé, a i těmto nemocným individuálně adjuvantní léčbu včetně léčby trastuzumabem nabídnout. Je jasné, že toto téma vyžaduje další bližší studium, ale již dnes je určitě vhodné navodit diskuzi o možnostech léčby i pro tyto pacientky.

Literatura

1. Burstein HJ, Winer EP. Refining therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: T stands for trastuzumab, tumor size, and treatment strategy. *J Clin Oncol* 2009; 27(34): 5671–5673.

Tab. 1.

Citace	Hodnocené nemocné	Podskupina	Hodnocený parametr	n	Hodnota	Poznámky
Gonzales-Angulo 2009	T1a,b, N0	HER2-pozitivní	přežití 5 let bez relapsu (RFS)	98	77,1 %	Data z M. D. Adnerson Cancer Center: Žádná nemocná neměla adjuvantní chemoterapii nebo trastuzumab, 55 % nemocných mělo adjuvantní hormonální léčbu.
		HER2-negativní		867	93,7 %	
		• HER2-negativní, HR-pozitivní		742	95,2 %	
		• triple negativní		125	85,2 %	
		HER2-pozitivní	přežití 5 let bez vzdáleného relapsu (DRFS)	98	86,4 %	
		HER2-negativní		867	97,2 %	
		• HER2-negativní, HR-pozitivní		742	97,5 %	
		• triple negativní	125	95,6 %		
		HER2-pozitivní	přežití 5 let bez relapsu (RFS)	21	87,4 %	kontrolní skupina nemocných z jiných pracovišť
		HER2-negativní		329	97,0 %	
		• HER2-negativní, HR-pozitivní		99,3 %		
		• triple negativní		94,7 %		
		HER2-pozitivní	přežití 5 let bez vzdáleného relapsu (DRFS)	21	92,3 %	
		HER2-negativní		329	97,0 %	
		• HER2-negativní, HR-pozitivní		99,3 %		
		• triple negativní		94,7 %		
Tovey 2009	T1, T2, N0, grade 1–2	HER2-pozitivní HER2-negativní	5leté přežití	22 340	68,0 % 96,0 %	10 % nemocných mělo adjuvantní chemoterapii, 91 % adjuvantní tamoxifen.
Joensuu 2003	T1a, b, N0, grade 2–3	HER2-pozitivní (amplifikace)	přežití 9 let bez vzdáleného relapsu (DDFS)	12	67,0 %	Ve studii bylo hodnoceno celkem 852 nemocných s nádorem stadia I zjištěných v letech 1991–1992, jakákoli adjuvantní léčba byla použita u 5 %. V tabulce jsou uvedena data nemocných se známým stavem HER2.
		HER2-negativní		56	92,0 %	
		HER2-pozitivní (exprese)		12	67,0 %	
		HER2-negativní		60	95,0 %	
Chia 2008	T1b, N0	HER2-pozitivní HER2-negativní	přežití 10 let bez relapsu (RFS)	13 212	68,4 % 81,8 %	Studie hodnotí všechny nemocné stadia I, v tabulce jsou uvedeny nemocné s nádory T1b bez adjuvantní léčby.
Gurigliano 2009	T1a, b, N0	HER2-pozitivní/ /HR-pozitivní	přežití 5 let bez nemoci (DFS)	79	91,0 %	Mezi 2130 nádory bylo 150 nádorů (7 %) HER2 pozitivních. Pro hodnocení byly vybrány HER2-negativních s odpovídajícími charakteristikami (1 : 1 při HR negativitě a 1 : 2 při HR pozitivitě).
		HER2-negativní/ /HR-pozitivní		158	99,0 %	
		HER2-pozitivní/ /HR-negativní		71	91,0 %	
		HER2-negativní/ /HR-negativní		71	92,0 %	
Pagani 2008	T1a, b, N0	HER2-pozitivní HER2-negativní	riziko relapsu při střední době sledování 38 měsíců	31 309	12,9 % 3,2 %	21/31 nemocných s HER2-pozitivním nádorem mělo adjuvantní léčbu – 15 hormonální, 6 chemoterapii.

Pozn.: HR (hormone receptor), RFS (recurrence free survival), DRFS (distant recurrence free survival), DDFS (distant disease-free survival), DFS (disease free survival)

2. Chia S, Norris B, Speers C et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Overexpression as a Prognostic Factor in a Large Tissue Microarray Series of Node-Negative Breast Cancers. *J Clin Oncol* 2008; 26(35): 5697–5704.
3. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(34): 5693–5699.
4. Goldhirsch A, Wood WC, Gerber RD et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18(7): 1133–1144.
5. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR et al. High Risk of Recurrence for Patients with Breast Cancer who Have Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Node-Negative Tumors 1 cm or Smaller. *J Clin Oncol* 2009; 27(34): 5700–5706.
6. Hanrahan EO, Valero V, Gonzales-Angulo AM et al. Prognosis and Management of Patients with Node-Negative Invasive Breast Carcinoma That Is 1 cm or Smaller in Size (stage I; T1a,bN0M0): A Review of the Literature. *J Clin Oncol* 2006; 24(13): 2113–2122.
7. Joensuu H, Idoly J, Lundin M et al. Amplification of erbB2 and erbB2 Expression Are Superior to Estrogen Receptor Status As Risk Factors for Distant Recurrence in pT1N0M0 Breast Cancer: A Nationwide Population-based Study. *Clin Cancer Res* 2003; 9(3): 923–930.
8. Pagni A, Milani A, Freoni V et al. Clinical outcome of very small (<1 cm) HER2 positive breast cancer and the role of trastuzumab as adjuvant treatment. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 9): ix87–ix102. L2.
9. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659–1672.
10. Rodrigues MJ, Wassermann J, Albiges-Sauvin L et al. Treatment of node-negative infra-centimetric HER2+ invasive breast carcinomas: A joint AERIO/REMAGUS study. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl; Abstr 517).
11. Tovey SM, Brown S, Doughty JC et al. Poor survival outcomes in HER2-positive breast cancer patients with low-grade, node-negative tumours. *Br J Cancer* 2009; 100: 680–683.

Průkaz vlivu estrogenových a progesteronových receptorů na přežití u karcinomu prsu bez cytostatické a hormonální léčby v malém souboru pacientek

Demonstration of the Effect of Estrogen and Progesterone Receptors on Survival in Breast Cancer without Cytostatic and Hormonal Treatment in a Small Set of Patients

Hochmann J.

Katedra biologických a lékařských věd FaF UK, Hradec Králové

Souhrn

Východisko: Vzhledem k diagnostickému a terapeutickému pokroku se stává, že statistické soubory pacientek hodnocených a léčených jednotnými metodami jsou malé. Proto je smysluplné prověřovat větší počet statistických přístupů. Je vhodné ověřovat, zda např. rozdíly mezi výsledky (+) a (++) u estrogenových a progesteronových receptorů (ER a PR) v karcinomech prsu mají vliv na délku přežití. Tuto otázku by bylo možno řešit několika Kaplan-Meierovými křivkami přežití. Je ovšem užitečné posuzovat též prostý graf přežití v závislosti na koncentraci receptorů. Ale klasická regrese vnáší do tohoto způsobu hodnocení značnou chybu. Proto je mnohem přesnější používat ortogonální regresi. Jelikož lze předpokládat, že v době operace u některých pacientek s N0 ještě nedošlo k neodhalitelnému mikro-metastazování, lze u nich snáze docílit vyléčení ad integrum pouhým chirurgickým zákrokem. Proto jsme došli k závěru, že při hledání důkazů o pooperačním vlivu věkového poklesu krevních estrogenů na přežití je nutno vyloučit z hodnocení skupinu pacientek v N0 přežívajících 10 let. **Typ studie a soubor:** Tyto úvahy jsme ověřovali v případě sledování vlivu ER a PR na celkové přežití. Analýzu jsme prováděli u vzorku 74 pacientek s uvedenou léčbou léčených během dvou let v pardubické nemocnici. V době operace jich bylo 56 postmenopauzálních a z nich 21 ve stadiu N1. **Metody a výsledky:** ER a PR v karcinomech prsu byly vyšetřeny v cytosolu operačních biopsií. Kromě chirurgické léčby primárního nádoru a jeho původních a pooperačních metastáz byla použita adjuvantní radiologická léčba. U pacientek premenopauzálních s ER (+) byla provedena terapeutická kastrace. Nález vyšších ER u přežívajících postmenopauzálních pacientek v porovnání se zemřelými byl pod hranicí statistické významnosti. Také delší přežití u vyšších koncentrací ER ve skupině zemřelých N1 bylo při klasické regresi pod hranicí statistické významnosti. Proto jsme spojili důkazy ze skupiny přežívajících s důkazy ze skupiny zemřelých. U pacientek N1 přežívajících 10 let jsme pro začlenění do grafu závislosti délky přežití na ER zaokrouhlili jejich dobu přežití na 15 let. V tom případě již při klasické regresi vyšla statistická spolehlivost delšího přežití u vyšších ER ve spojené skupině premenopauzálních s postmenopauzálními. Avšak u postmenopauzálních samotných vyšel rozdíl statisticky nevýznamný. Jestliže jsme ale místo klasické regrese použili ortogonální regresi (podobná Demingově regresi), spolehlivost závislosti délky přežití na ER se u posledně jmenovaného grafu zvýšila natolik, že i v případě postmenopauzálních samotných vyšla statisticky velmi významná (na hladině 0,001). Stejná hladina statistické spolehlivosti byla dosažena i Kaplan-Meierovou analýzou. Také u PR – zvýšení koncentrací tohoto receptoru u přeživších v porovnání se zemřelými nebylo statisticky významné. Ale (na rozdíl od ER) jsme v případě PR pozorovali statisticky významný nárůst doby přežití v závislosti na receptorové koncentraci uvnitř samotné skupiny zemřelých – tedy i bez sloučení s přežívajícími. **Závěry:** Graf Kaplan-Meierovy analýzy je v této problematice více využíván, ale graf prosté závislosti přežití na receptorové koncentraci by také neměl být opomíjen, neboť např. lépe zobrazuje rozdíl v přežití mezi ER (+) a (++)). Je ale nutno v něm použít ortogonální regresi. Lepší výpovědní schopnost PR pro krátkodobé a lepší výpovědní schopnost ER pro dlouhodobé přežití zjištěná v našem statistickém souboru je ve shodě s literaturou.

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares he has 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 "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Jiří Hochmann, CSc.

Katedra biologických a lékařských věd
FaF UK

Heyrovského 1203

500 05 Hradec Králové

e-mail: jiri.hochmann@faf.cuni.cz

Obdrženo/Submitted: 2. 9. 2009

Přijato/Accepted: 19. 11. 2009

Klíčová slova

estrogenové receptory – progesteronové receptory – karcinom prsu – stadium – TNM – přežití – ortogonální regrese – Kaplan-Meierova analýza

Summary

Background: With respect to diagnostic and therapeutic progress, it may occur that the statistical sets of patients evaluated and treated with uniform methods are small. As a consequence, it is meaningful to check a greater number of statistical approaches. It is suitable to verify whether, for instance, the differences between the results (+) and (++) for estrogen and progesterone receptors (ER and PR) in breast cancer have an effect on the length of survival. This question could be answered with the use of several Kaplan-Meier survival curves. However, it is also profitable to judge the simple graph of survival in dependence on receptor concentration. Nevertheless, traditional regression brings too great an error to this method of assessment. Therefore, the use of orthogonal regression is much more precise. Since it can be assumed that no non-revealable micro-metastases were present at the time of operation in some patients with N0, it is possible to achieve healing ad integrum of them using only simple surgery. Consequently, we concluded that it was necessary to exclude from the evaluation the group of patients in N0 surviving 10 years (in the search for evidence of the post-operative impact of age-based reduction of blood estrogen on survival). **Design and Subjects:** We verified these considerations when monitoring the ER and PR influence on overall survival. We performed this analysis in an approximately 2-year sample of 74 female patients who received the described treatment in Pardubice hospital. At the time of operation, 56 were postmenopausal and 21 of these postmenopausal patients were in stage N1. **Methods and Results:** ER and PR in breast tumours were examined in the cytosol of operational biopsies. Adjuvant radiological treatment was used in addition to the surgical treatment of primary tumours and their original and post-operative metastases. In the case of premenopausal patients with ER, (+) therapeutic sterilization was performed. The finding of higher ER in postmenopausal surviving patients (in comparison to dead ones) was below the boundary of statistical significance. Also, longer survival in cases of higher ER concentrations in the group of dead N1 patients was below the boundary of statistical significance in the use of traditional regression. Therefore, we put together evidence from the group of surviving patients with evidence from the group of dead patients. In the case of N1 patients surviving 10 years, we rounded their survival period to 15 years for inclusion in the graph of survival dependence on ER. In the case of the combined (premenopausal with postmenopausal) group, statistical reliability appeared for longer survival of higher ER already in traditional regression. However, for the postmenopausal alone, the difference was statistically insignificant. Nevertheless, if we used orthogonal regression (similar to Deming regression) instead of traditional regression, then the reliability of the dependence of the length of survival on ER increased (in the last cited graph) to such a degree that it was statistically highly significant (at the level of 0.001) even in case of just postmenopausal patients. The same level of statistical reliability was achieved in the Kaplan-Meier analysis. Also in the case of PR – the higher concentrations of this receptor in survivors compared to dead patients were not statistically significant. But (in contrast to ER) in the case of PR, we observed a statistically significant increase in survival time depending on the receptor concentration within the group of only the dead patients – hence without putting them together with the surviving patients). **Conclusions:** The graph of the Kaplan-Meier analysis is more frequently used when solving these problems but the graph of simple dependence of survival on receptor concentration should not be neglected either because, for example, it better shows the difference in survival between ER(+) and (++) . Nevertheless, it is necessary to use orthogonal regression in it. The greater suitability of PR and ER for short-term and long-term prognosis, respectively, which we identified in our statistical set, is in concordance with the literature.

Key words

estrogen receptors – progesterone receptors – breast cancer – stage – TNM – survival – orthogonal regression – Kaplan-Meier analysis

Úvod

Správná znalost vlivu koncentrace estrogenových a progesteronových receptorů (ER a PR) na délku přežití pacientek po operaci karcinomu prsu s pouze radiologickou adjuvantní léčbou je velmi důležitá při posuzování účinku především hormonální terapie. Např. Castagnetta et al [1] usuzují, že ER je dobrý prognostický ukazatel dlouhodobého přežití, ale není schopný předvídat časný relaps. Dále pak uvádějí, že výhodnější prognostický ukazatel pro předpověď časného relapsu je PR.

Také mnozí další autoři popsali příznivý vliv pozitivního „receptorového stavu“ na přežití (z české literatury např. [12]), ale v případě malého počtu pacientek může být takovýto průkaz zastřen z důvodu velké variability výsledků. Totéž se týká např. nádorů dělohy, u nichž Perts-

chuk et al [11] našli, a naopak Martin et al [10] nenašli příznivý vliv positivity ER a PR na přežití pacientek.

Je proto důležité popsat, jaké způsoby stratifikace statistického souboru je vhodné použít, aby správný výsledek analýzy nebyl zastřen podskupinami pacientek, které do výpočtu nesmí být zařazeny. Při stratifikaci jde např. nejen o oddělené posuzování pacientek premenopauzálních a postmenopauzálních, ale i o samostatné posuzování pacientek s N0 nebo N1 atd.

Zároveň je však nutno pokoušet se spojovat malé skupiny adjustací dat, aby stratifikované skupiny nebyly příliš malé. Jde např. pro společné posouzení pacientek s rozdílným postižením uzlin s délkou přežití transformovanou na průměrné stadium N.

Problém je totiž také v získání dostatečně velkého statistického souboru k hodnocení. Jestliže některé pracoviště např. v polovině sledovaného období přešlo z cytosolových metod stanovení ER a PR na imunohistochemické techniky, zmenšil se počet jednotně hodnotitelných pacientek na polovinu. Také v rámci jedné metodiky se v průběhu několika roků značně změnila citlivost vyšetření. Existují i velké mezilaboratorní odchylky v citlivosti metod [4].

Navíc způsob péče o pacientky s karcinomem prsu, a tím i výsledky terapie se během desetiletého sledovacího období v jakémkoliv moderní nemocnici poměrně rychle mění. Je tedy užitečné snažit se posoudit i malé statistické soubory.

Proto se v této práci snažíme přiblížit čtenáři některé základní statistické pří-

stupy posuzování našeho malého statistického souboru. Domníváme se, že porovnáním našich výsledků s takovými pracemi jiných autorů (o malých statistických souborech) může být získán spolehlivý statistický závěr o vlivu receptorů na přežití pacientek.

Materiál a metody

Vyšetřovali jsme excize z mamakarcinomů pacientek především z pardubické nemocnice. Pokud to bylo možné, operace byly prováděny v první fázi menstruačního cyklu. Žádná pacientka nebyla léčena před operací Tamoxifenem.

Vyšetření excizí byla provedena na Výzkumném ústavu organických syntéz Pardubice-Rybitví v letech 1993–1994. Po homogenizaci na přístroji Ultraturax (IKA Werke) a po ultracentrifugaci ve vakuové chlazené centrifuze VAC 600 (Janetzki) byla provedena radioreceptorová analýza využívající ^3H estradiol, analog progesteronu ^3H ORG.2058 (Amersham) a aktivní uhlí.

Pro výpočet koncentrace receptorů v oblasti jejich nízkých hodnot, kde nelze korektně vypočítat směrnici Scatchardovy přímky pomocí klasického způsobu, jsme pro její korekci použili průměrnou asociační konstantu z vysokých koncentrací ER a PR. Tímto způsobem jsme zmenšili možnost vzniku falešně nulových hodnot receptorů. Jestliže vyšly hodnoty receptorů nulové, nahradili jsme je hodnotou 0,1, aby byly použitelné pro logaritmické grafy.

Pooperační péče o pacientky spočívala především v adjuvantní radioterapii. Pokud u premenopauzálních pacientek bylo ER nad 10 fmol/mg, byly léčeny kastrací. Šlo však jen o poměrně malý počet pacientek. Soustředili jsme se především na postmenopauzální pacientky – a ty nebyly ovarektomizované. Dispenzariční péče byla zaměřena především na včasné odhalování metastáz a na jejich chirurgickou nebo radiologickou léčbu.

V této práci jsou z nového hlediska statisticky vyhodnoceny stejné receptorové výsledky stejných nádorů, o kterých jsme referovali v pracích o řešení jiných závislostí – jako vlivu věku na ER, na PR a na ER/PR [5–7]. V tomto sdělení tedy nyní porovnáme tyto výsledky vyšetření ER a PR s přežitím pacientek.

Tab. 1. Mediány ER (fmol/mg) u různých stadií karcinomů prsu postmenopauzálních pacientek při operaci.

	N0		N1
zemřelé	17,7 (n = 8)	← nevýznamné →	23,8 (n = 12)
	↑		↑
	nevýznamné		nevýznamné
	↓		↓
přežívající	16,8 (n = 22)	← statisticky významné (0,05) →	53,4 (n = 9)

Pro tento účel byly z tohoto statistického souboru vyřazeny pacientky, které byly léčeny klasickou cytostatickou terapií i pacientky s medikamentózní hormonální terapií – včetně tamoxifenové. Navíc z výše uvedených publikovaných výsledků byla v této práci posouzena jen novější část (přibližně polovina) pacientek, jejichž výsledky jsou v rámci pardubické nemocnice převedeny do elektronické formy, dostupné na celoustavní počítačové síti.

Tento statistický soubor nebyl tříděn na základě např. histologických vlastností nádorů. Avšak použili jsme dělení do skupin, které se liší předoperačním postižením uzlin. V těchto skupinách bylo sledováno přežití pacientek.

V grafech závislostí délky přežití na koncentraci receptorů jsme použili logaritmické souřadnice jak na ose x, tak na ose y. Důvodem bylo, že rozložení hodnot ER i PR v grafech při použití lineárních souřadnic bylo asymetrické – s převahou nižších hodnot. Totéž se týká i délky přežití pacientek. Z téhož důvodu jsme pak k proložení přímek grafem použili mocninnou regresi. Použití jiných závislostí, které nabízí program MS Excel pro nezlogaritmané hodnoty, dávalo vždy menší korelační koeficienty. U vybraných grafů byla po zlogaritmování hodnot x a y navíc použita ortogonální regrese, která je založena nikoliv na vertikálních odchylkách veličiny y od proložené čáry, ale na kolmých odchylkách od proložené čáry.

Statistická významnost nalezených jevů byla v případě rozdílů skupinových mediánů testována pomocí Rank-sum testu. Statistická spolehlivost z hlediska tvaru proložené čáry v grafech byla testována pomocí korelačního koeficientu – zda dosahoval hodnoty 0,9. Statistická spolehlivost závěrů, že délka přežití

v těchto grafech je vyšší u větších koncentrací receptorů, byla provedena porovnáním tohoto korelačního koeficientu s tabulkami jeho kritických hodnot zohledňujících počet pacientek. V případě grafů závislosti snižujícího se počtu přežívajících pacientek v závislosti na době po operaci (Kaplan-Meierovy grafy) byly obě přímky vzniklé zlogaritmováním osy x porovnávány testem na neshodnost (přímka pro ER (+) proti přímce pro ER (-)).

Výsledky

Stadium choroby jako nejdůležitější faktor přežití

Naděje na přežití klesá vlivem postižení uzlin velmi markantně. Je to vidět z počtů postmenopauzálních pacientek v jednotlivých podskupinách tab. 1 (hodnoty n). Oblast mezi N0 a N1 může být označována za zlomovou, neboť naděje na přežití zde klesá ze 73 % u N0 na 43 % u N1. To je tedy na méně než na polovinu ze všech N1 pacientek. V tabulce již neuvádíme pacientky s N2, neboť jejich počet je pro statistické posouzení příliš malý.

Také délka přežití v rámci pouze zemřelých pacientek je kratší u vyšších N. To je vidět na obr. 1 ve skupině zemřelých. Pacientky v N0 přežívají více než třikrát déle než v N2.

Také prognostický význam stadia růstu nádoru T je v pardubických výsledcích prokazatelný (tabelárně ani graficky zde nedokumentováno). Pokles naděje na přežití na 50 % byl přibližně v oblasti mezi T2 a T3.

Rozdíly mezi zemřelými a přežívajícími 10 let – jsou výraznější u ER

Takováto analýza ER u postmenopauzálních skupin přežívajících v porovnání se zemřelými byla komplexnější a exaktnější, jestliže místo procenta ER (+) pa-

cientek byly ve stejných skupinách posuzovány mediány ER (tab. 1).

V případě postmenopauzálních N1 je zvýšení ER u přežívajících v porovnání se zemřelými sice nápadné, ale statisticky nevýznamné. Totéž se týká N2 a spojené skupiny N1 + N2 (v tabulce neuvedeno pro malý počet N2). Naopak u N0 je ER přežívajících prakticky stejné jako u zemřelých.

Kromě výše uvedených vertikálních rozdílů ER v tabulce – uvnitř skupin se stejným N, lze v tab. 1 porovnávat horizontálně receptorové hodnoty mezi různými N. Rozdíl mezi přežívajícími N0 a N1 je jako jediný statisticky signifikantní (ze všech výše uvedených rozdílů desetiletého přežití). Navíc při spojení N1 s N2 a testování proti N0 byla tak u přeživších zjištěna signifikance dokonce na hladině 0,05.

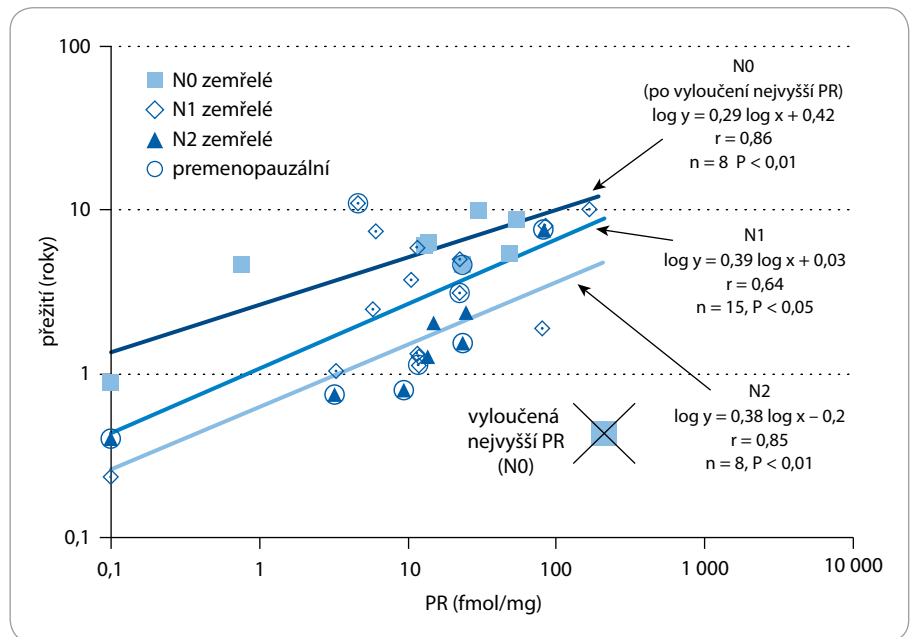
Analogický trend rozdílů receptorových koncentrací mezi N0 a N1 u přežívajících pacientek se objevuje i u mediánů PR. Ale je statisticky významný pouze po spojení N1 s N2 (v porovnání s N0 – na hladině 0,05). Bez spojení N1 + N2 tam není Rank-sum test pozitivní – stejně jako v případě vyšších koncentrací PR u přežívajících N1 v porovnání se zemřelými N1.

Délka přežití pouze v rámci zemřelých – výraznější je závislost u PR

Dále jsme posuzovali jednotlivé hodnoty ER a PR v rámci pouze zemřelých pacientek [4]. V kontrastu s tím, že při srovnání pouze celkového desetiletého přežití byly signifikantnější rozdíly v případě ER než PR, je při posouzení délky přežití pouze zemřelých statisticky mnohem signifikantnější vliv PR než u ER.

Pacientka s nejvyššími ER i PR ve stadiu N0 má ale extrémně krátké přežití, které je nejodlehlejší od proložené čáry. Snižuje statistickou významnost závislosti y na x v případě ER i PR a vede k úvaze o vhodnosti vylučování extrémních hodnot nad 100 fmol/mg. Mnozí autoři totiž upozorňují na paradoxnost jejich krátkého přežití [např. 2–3,8,14–5,17].

Po jejím vyloučení vznikla statistická významnost i u ER ($P < 0,05$), ale jen u N0 a u sloučení stadií N0, N1 a N2). V případě PR byla zjištěna signifikance u stadií N1 a N2 – a po vyloučení uvedené proble-



Obr. 1. Závislost přežití na PR u všech zemřelých.

matické pacientky i u N0. V tom případě pak po sloučení všech stadií dosáhla nejvyšší hladinu spolehlivosti (0,001). Stejně signifikantní výsledky vznikly, když jsme minimalizovali statistickou příznivost PR nulových hodnot tím, že jsme je nahrazovali hodnotou 0,1 fmol/mg, ale 1,0 fmol/mg.

V případě N2 patří závislost přežití na PR k nejtěsnější ($P < 0,01$) a je nutno zdůraznit, že se týká především premenopauzálních pacientek, označených v grafu prázdnými kroužky.

V těchto logaritmických grafech závislosti přežití všech pacientek na koncentraci receptorů jsou hodnoty rozloženy přibližně do elipsovitého pole, nepříliš nápadně zvednutého u vyšších hodnot receptorů šikmo vzhůru k delšímu přežití. Jestliže se soustředíme pouze např. na pacientky N1, zvýší se procento pacientek uprostřed této elipsy, neboť téměř všechny pacientky s N0 přežívají déle a N2 kratší dobu – v porovnání s prostřední proloženou čarou.

Analogické ztenčení oblasti bodů je mnohem výraznější v případě samostatného posuzování N0 a N2. To je důvod, proč čára proložená takovýmto štíhlejším elipsovitým polem má v našich grafech často lepší (vyšší) korelační koeficient (než bez této stratifikace) – díky zmenšení rozptylu bodů kolem proložené čáry.

Ale signifikantnost závislosti y na x je výraznější naopak u sloučených stadií N0, N1 a N2 (navzdory horšímu korelačnímu koeficientu), neboť sloučením dochází ke zvýšení počtu pacientek (zvýšení hodnoty „n“).

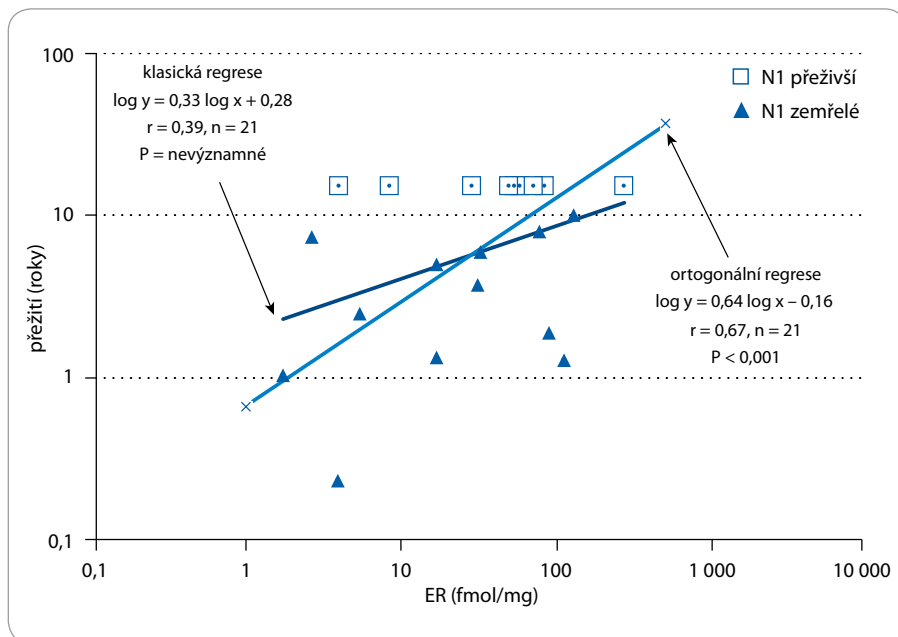
Zvýraznění rozdílů ve vlivu ER na přežití – spojením procenta přeživších s délkou přežití u zemřelých

Použití klasické regrese

Jestliže jsme u N1 spojili skupiny přežívajících pacientek (tab. 1) a zemřelých pacientek (obr. 1) do obr. 2, došlo ke spojení dvou souhlasných vlivů receptorů na přežití a zároveň ke zvýšení počtu pacientek pro statistické testování. Hodnoty ER pacientek přežívajících 10 let se v obr. 2 nacházejí nahoře a jsou na sebe nejtěsněji nahloučeny více vpravo (ve srovnání se zemřelými pacientkami).

Toto statistické porovnání je sice závislé na tom, jak dlouhé je odhadnuto další přežívání nad rámec sledovaného období u přeživších pacientek, ale dosažením jiné hodnoty než 15 let u přežívajících nedocházelo ke znatelným změnám výsledků statistického testování (díky tomu, že rozložení hodnot je logaritmicko-normální).

Po tomto sloučení skupiny zemřelých s přežívajícími vyšel korelační koeficient proložené čáry prakticky stejný jako



Obr. 2. Závislost přežití na ER u N1 (jen postmenopauzální – spojený výpočet – přeživší se zemřelými).

u zemřelých N1 v obr. 1 – pokud nebyly vyloučeny premenopauzální pacientky. Pokud vyloučeny byly, byl nižší (obr. 2). V obou případech korelační koeficient z daleka nedosáhl hodnoty 0,9. Ale díky takto způsobenému zvýšení hodnoty „n“ došlo při testování závislosti přežití na koncentraci receptorů k přiblížení se hranici statistické signifikance (ale ne k jejímu překročení) – pokud se jednalo pouze o postmenopauzální pacientky. Signifikantní výsledky závislosti přežití na ER však byly již dosaženy, jestliže premenopauzální pacientky vyloučeny nebyly, neboť se tím ještě více zvýšila hodnota „n“.

Použití ortogonální regrese

Další zcitlivění analýzy této závislosti u sloučených skupin přežívajících se zemřelými spočívalo v použití ortogonální regrese. Jestliže jsme použili ortogonální regresi místo klasické, došlo především ke zvětšení strmosti směru položené přímky. Jde o vertikálnější z přímek v obr. 2. Ta horizontálnější je naopak pro klasickou regresi.

Korelační koeficient ortogonální regrese je nápadně vyšší než u klasické regrese. Nedosahuje ovšem hranici 0,9 statisticky přijatelnou pro rozhodnutí, zda

studovaná závislost v logaritmických souřadnicích je přímkového tvaru. Avšak z tohoto korelačního koeficientu lze již odvodit, že závislost délky přežití na koncentraci receptorů je statisticky signifikantní na hladině 0,001 i při počtu pacientek $n = 21$ – tedy dokonce i při vyloučení premenopauzálních ze spojené skupiny přeživších se zemřelými N1. To podporuje myšlenku, že je vhodné používat ortogonální regresi jako výhodnější a přesnější v porovnání s regresí klasickou.

Použití grafu úbytku počtu přežívajících pacientek po operaci

Nejpoužívanějším a nejmarkantnějším způsobem vyjádření vlivu receptorové positivity na přežití jsou grafy úbytku dosud živých pacientek v závislosti na době po operaci. V případě našich pacientek (obr. 3 a 4) jsou výsledky velmi sugestivní a je vhodné připomenout, že se navíc jedná i o způsob testování statistické významnosti.

Tu je sice možno převzít z výsledku ortogonální regrese, ale přesnějším postupem je zlogaritmovat osu x, čímž vznikne možnost proložit uvedenými body přímky – místo křivek. Vzájemným statistickým testováním statistické neshody

těchto dvou přímek pak vyšlo, že při rozhraní mezi ER (+) a ER (–) 10 fmol/mg se tyto přímky liší na hladině 0,001 – stejně jako při rozhraní 20 fmol/mg. Pro rozhraní 40 a 50 fmol/mg to bylo již jen na hladině 0,01. Při rozhraní 60 fmol/mg se již jmenované čáry od sebe statisticky neliší. To, že se za rozhraním 50 fmol/mg tento rozdíl mezi jmenovanými přímkami zcela stírá, souvisí s blízkostí mediánu ER přežívajících pacientek ve stadiu N1.

Diskuze

Význam postižení uzlin pro hodnocení délky přežití

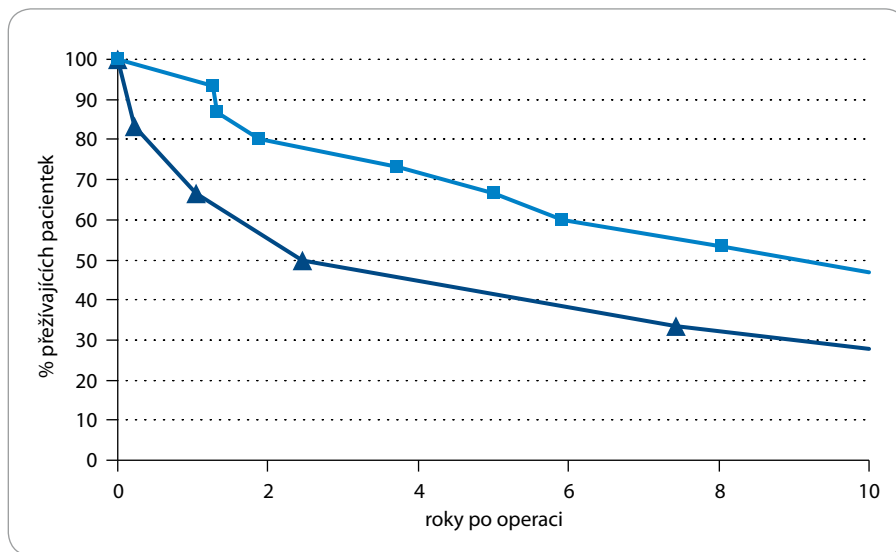
Nevhodnost posuzování skupiny N0 při analýze vlivu ER a PR na přežití

U nádorů s makroskopickými metastázami v uzlinách je velká pravděpodobnost, že, kromě těchto snadno diagnostikovatelných metastáz, jsou v organizmu navíc ještě neodhalitelné mikrometastázy, které jsou schopny způsobit recidivu onemocnění. Dokonce i některé nádory ve stadiu N0 – také již před operací vytvořily nediodagnostikovatelné mikrometastázy (a tím později způsobily smrt pacientek). Ale navíc je nutno předpokládat existenci další podskupiny N0, ve které se ještě mikrometastázy nevytvořily v uzlinách žádné (podobně jako u carcinoma in situ).

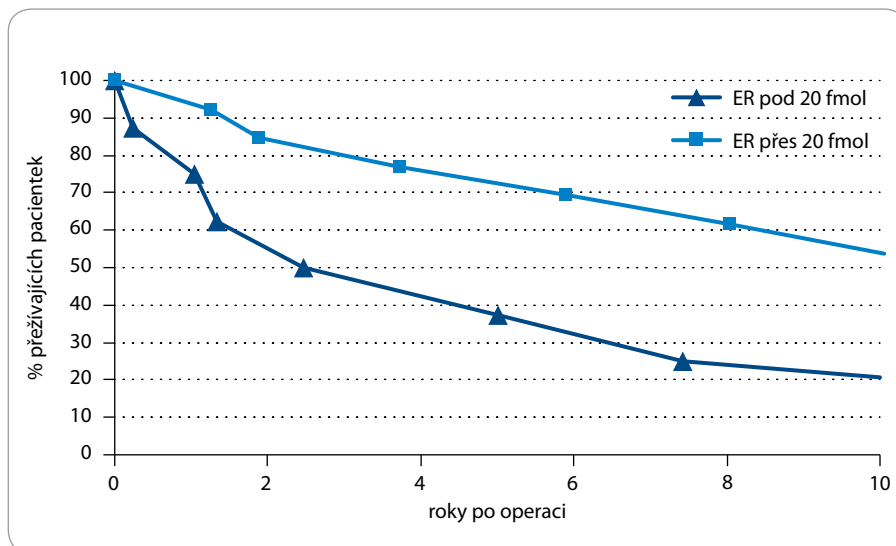
Jestliže se u takovýchto pacientek s N0 ještě nevytvořily v uzlinách ani mikrometastázy, tak chirurgický zákrok samotný vyléčí nádor ad integrum – i v případě nepříznivé hladiny receptorů. Případná nevýhodnost nízké receptorové koncentrace na metastázy se nemůže uplatnit, když po operaci žádné (ani mikrometastázy) nikde nejsou.

Proto nemá smysl hledat vliv ER na celkové přežití u N0. Z toho důvodu jsme se soustředili na vliv ER u N1, kde vyléčení ad integrum samotným chirurgickým zákrokem je mnohem méně pravděpodobné.

Do důsledku tedy – když některý karcinom v N0 má sice nepříznivě nízkou hladinu receptorů, ale je vyléčen ad integrum chirurgicky (navzdory nepříznivosti jeho negativy ER a PR), posune arteficiálně mediánu ER a PR ve skupině přežívajících k nižším hodnotám. To se skutečně projevilo a u N0 jsme nenašli žádný receptorový rozdíl mezi zemřelými a přeživšími celých 10 let.



Obr. 3. Rozdíly přežití N1 u rozhraní ER 10 fmol/mg u postmenopauzálních pacientek.



Obr. 4. Rozdíly přežití N1 u rozhraní ER 20 fmol/mg u postmenopauzálních pacientek.

Také u N1 může být příznivý vliv menopauzálního snížení koncentrace estrogenů zastřen poměrně velkou úspěšností primárního chirurgického zákroku u některých pacientek. Můžeme se však domnívat, že to nehraje tak velkou roli, aby zastřela důkazy pro naši úvahu o statistické výhodnosti N1 v porovnání s N0.

U ještě horšího stadia – N2 – je možno uvažovat v tom smyslu, že stoprocentní vyléčení pacientek pouhým chirurgickým zákrokem je téměř nemožné. V našem statistickém souboru je však stadium N2 zastoupeno především premenopauzálními pacientkami. Z postmenopauzálních N2 přežily jen dvě pacientky, takže

v jejich případech nejsou výsledky ze statistického hlediska závažné (navzdory jejich vysokým hladinám receptorů, které svědčí ve prospěch hypotézy o výhodnosti vysokých ER). Navíc při analýze délky života u zemřelých (místo tohoto počtu přežívajících) jsme opět nacházeli velmi příznivý vliv vyšší receptorové koncentrace na délku přežití u těch N2 pacientek, které zemřely.

Vliv předoperačního stadia choroby na přežití

Naděje na celkové přežití u N0 je 73 %, kdežto u N1 je o 30 % nižší. Z počtů pacientek v grafu délky přežití zemřelých

pacientek vyplývá, že u většího postižení uzlin (node – N) je přežití horší. Obdobné nálezy jsou v literatuře velmi časté [18]. Analogický byl v našich výsledcích i důsledek velikosti a rozvoje nádoru (tumour – T). V návaznosti na to by bylo vhodné sestavit statistické skupiny ještě detailněji rozčleněné. Každá skupina N by se tak rozpadla na několik dalších podskupin, neboť lze předpokládat, že přežití u T1 N1 bude jiné než např. u T3 N1.

V našem statistickém souboru však byly počty pacientek v podskupinách již příliš malé a naše nálezy po takovémto dalším rozčlenění by byly nepřesné a nesignifikantní. Pro hodnocení vlivu receptorových koncentrací na přežití by jistě bylo vhodné mít k dispozici takové množství pacientek, aby bylo možno sestavit statistické podskupiny podle výše popsané úvahy. Avšak naším cílem je dokázat, že i malý soubor lze účelně statisticky vyhodnotit – tedy alespoň z hlediska nejmarkantnějších statisticky významných skutečností.

Nicméně se v tomto kontextu nabízí určité zjednodušení přístupu k zohlednění stadia T, neboť Younes et al [18] rozdělili toto stadium pouze na dvě skupiny s rozhraním velikosti nádoru 3 cm. Prognostickému významu T dávají přednost před prognostickým významem ER pouze v případě pozitivy N. Naopak N používají jako nejhlavnější prognostický faktor – což jsme učinili i my.

Vliv koncentrace ER a PR na přežití

Po excizi karcinomu v postmenopauzálním věku, když nádor znovu roste z nepatrně nediodagnostikovatelné mikrometastázy, jsou již estrogenové hladiny vlivem vysokého věku pacientky nízké. To by mělo mít za následek zpomalení růstu těchto metastáz. K témuž důsledku dochází, je-li u premenopauzální pacientky s ER (+) nádorem provedena kastrace.

Naopak, u nádorů stimulovaných jinými růstovými faktory neznáme takovýto logický věcný důvod k věkovému snížení proliferace. To považujeme za vysvětlení skutečnosti, že nádor s vysokým ER může mít prognózu lepší než nádor s nízkým ER – pokud jsou oba operovány ve stejném stadiu TNM.

Avšak mnohé nádory prsu mohou být stimulovány k růstu jak vlivem aktivace

ER, tak vlivem aktivace např. HER2/neu. Příznivý vliv menopauzálního stavu lze potom kvantifikovat podle toho, zda nádor je např. nejen ER (+), ale ER (++), a tudíž, zda aktivace z ER značně převáží nad aktivací např. z HER2/neu. Tato podkapitola tedy zaujímá teoretické stanovisko i k otázce, zda pacientky s ER (+) nádorem, které před operací došly do stejného stadia (např. N1), se navzájem liší v délce přežití z důvodu rozdílně silné positivity ER (nikoliv jen porovnání ER (+) proti ER (-)).

Příznivý vliv dalšího námi sledovaného markeru PR na délku přežití vyplývá z toho, že vliv progesteronu vede buňky spíše k diferenciaci než k proliferaci. Tedy i zde je možno očekávat rozdíl ve vlivu na délku přežití – mezi PR (+) a PR (++). Ale zároveň výsledek vyšetření PR dává informaci, do jaké míry je nádor mutován k neschopnosti tvořit PR vlivem aktivace ER (a provádět i jiné diferenciační kroky).

Jak je rozvedeno níže, v případě desetiletého přežití nám vyšel statisticky významnější vliv ER, kdežto u kratšího období byl významnější vliv PR. To je v souladu s literaturou. V pracích některých autorů [9] se objevuje upozornění na možnost lepší prognostické použitelnosti PR než ER. Ale Castagnetta et al [1] usuzují, že ER je dobrý prognostický ukazatel dlouhodobého přežití, ale není schopen předvídat časný relaps. A v případě PR uvádí, že je výhodnějším prognostickým ukazatelem pro předpověď časného relapsu. V tomto smyslu lze vyloužit i naše výsledky – v nichž PR nekorelovaly s celkovým přežitím tak dobře jako s délkou přežití u zemřelých.

Rozdíly ER mezi přežívajícími 10 let a zemřelými

Pokud jsme z hlediska desetiletého přežití analyzovali celý náš statistický soubor pacientek bez rozdělení do podskupin podle postižení uzlin, byl vliv receptorových hladin na přežití pacientek naprosto nesignifikantní. Naopak, když jsme vybrali pro analýzu jen pacientky ve stadiu N1, byl vliv ER na přežití výraznější.

Jestliže jsme u pacientek v N1 posuzovali pouze postmenopauzální, byl pozorován výrazně vyšší medián ER u přeživších než u zemřelých. Avšak bylo to statisticky nesignifikantní a teprve po

spojení N1 s N2 se výsledek alespoň přiblížil té nejnižší hladině statistické významnosti. Nabízí se možnost spojit celkové přežití u postmenopauzálních s premenopauzálními – pro důkaz závislosti přežití na koncentraci receptorů. Ale za exaktnější považujeme možnost spojit pro důkaz signifikance postmenopauzální přežívající s postmenopauzálními zemřelými – viz níže.

Naopak u N0 k vlivu ER na přežití nedošlo a medián ER u postmenopauzálních přeživších byl prakticky stejný jako u zemřelých. To bylo vysvětleno v podkapitole o upřednostnění statistické analýzy N1.

Rozdíly přežití pouze v rámci skupiny zemřelých pacientek

Lze uvažovat, že proložení přímek v logaritmické soustavě bylo nejspřávnější, neboť proložení čar jiného typu dávalo horší (nižší) korelační koeficienty. Avšak na přesnost tvaru proložené čáry se můžeme spolehnout teprve tehdy, dosáhne-li korelační koeficient hodnoty alespoň 0,9. Nám však v této práci nešlo o důkaz přímé úměrnosti v logaritmických souřadnicích, ale o přímou závislost. Šlo tedy o důkaz, že y závisí na x, k čemuž stačí i mnohem nižší hodnota korelačního koeficientu – za předpokladu, že počet pacientek je dostatečně velký.

Ke tvaru proložených čar lze navíc říci, že po oboustranném odlogaritmování by přežití nejprve prudce stoupalo a u vysokých receptorových hodnot by již byla proložená čára téměř horizontální (přežití by se již nezvyšovalo). Proto by mohlo být považováno rozhraní mezi pozitivitou a negativitou receptorů za zlomové z hlediska délky přežití.

Možnost hodnotit též premenopauzální pacientky

Oprávněnost připojení premenopauzálních pacientek k postmenopauzálním při analýze délky přežití by mohla vyplývat z toho, že u premenopauzálních ER (+) pacientek byla provedena terapeutická kastrace, čímž u nich nastaly podobné hormonální poměry jako u postmenopauzálních. Pokud by však nebyla provedena kastrace, tento argument u ER (+) by neplatil.

Navíc pokud byly některé premenopauzální nádory naopak ER (-), a kastrace

proto u takových pacientek provedena nebyla, opět by to nemělo být překážkou pro spojení skupiny postmenopauzálních s premenopauzálními. Důvodem je, že hormonální (estrogenové) koncentrace by měly být pro růst takovýchto nádorů téměř bezvýznamné.

Problém je pouze v tom, že není vyřešena otázka, zda by premenopauzální hodnoty ER měly být adjustovány transformací na postmenopauzální úroveň. Bez této transformace lze spojit premenopauzální pacientky s postmenopauzálními do jedné skupiny pouze pro kvalitativní posouzení závislosti, nikoliv k přesnému využití sklonu a tvaru proložené čáry. To se v našem statistickém souboru týkalo především pacientek ve stadiu N2, u nichž se ve značné části jednalo o premenopauzální.

Vliv stratifikace a adjustace podle stadia N na statistickou významnost

Lze říci, že (na rozdíl od PR) možnost delšího přežití vlivem vyšší koncentrace ER v nádoru je v celém souboru – bez vyloučení pacientky s nejvyššími hodnotami receptorů a bez rozřídění do podskupin podle N – pouze v náznaku. Vlivem tohoto rozřídění se korelační koeficienty zvedají, ale vzniklé skupiny mají pak malý počet pacientek. Proto nám toto rozřídění nepomohlo ke zvýšení statistické signifikance závislosti přežití na ER. Dopomohlo k tomu jedině vyloučení nejvyšší – nejodlehlejší hodnoty ER.

Je ale nutno zdůraznit, že (na rozdíl od ER) v případě PR již v grafu délky přežití všech zemřelých pacientek byla prokázána naopak výrazná statistická spolehlivost závislosti délky přežití na receptorové koncentraci – u spojené skupiny N0 + N1 + N2 – i bez vyloučení nejodlehlejší hodnoty ER. Stratifikací podle stadia N docházelo ke stejným statistickým jevům jako u ER, ale u všech podskupin N byla statistická signifikance závislosti y na x.

Přínosem stratifikace je ale především možnost odhadnutí rozdílu v délce přežití u rozdílných stadií N. Díky tomu by bylo možné provést adjustaci hodnot přežití na průměrné N, čímž by se dále zvyšovala statistická signifikance závislosti přežití na koncentraci receptorů. Tuto adjustaci všech skupin na průměrné N jsme však

již neprováděli ani u ER, neboť závislost y na x byla v případě ER statisticky prokázána i bez ní (především ortogonální regresi – viz níže).

Korelačně-regresní analýza skupiny N0 se značně zlepšila vyloučením pacientky s nejkratším přežitím a zároveň nejvyšším ER i PR a zlepšil se tím i korelační koeficient u spojené skupiny všech zemřelých. Jinou než tuto hodnotu jsme nevyklučovali. V jejím případě jde pravděpodobně již o nadměrnost receptorové koncentrace, což je argumentem k jejímu vyloučení z hodnocení. Nepříznivý vliv nadměrné receptorové koncentrace nad 100 fmol/mg na přežití byl popsán v mnoha pracích [2–3,8,14–15,17].

Spojení počtu přežívajících s rozdíl v délce přežití zemřelých

Kromě adjustace přežití na průměrné N existuje i další cesta, jak prokázat statistickou významnost vlivu receptorů na přežití i pro případ ER. Jde o spojení vnitřní uspořádanosti závislosti přežití na ER ve skupině zemřelých s vysokými hodnotami ER u pacientek přežívajících 10 let.

Při použití klasické regrese tím došlo k průkazu statistické signifikance vlivu ER na délku přežití, pokud byly do výpočtu zahrnuty i pacientky premenopauzální. Pokud však byly zahrnuty do tohoto grafu jen pacientky postmenopauzální (obr. 2), nedošlo k průkazu statistické spolehlivosti z důvodu nedostačujícího počtu pacientek.

Použití ortogonální regrese

Tento problém dořešila ortogonální regrese, která kromě správnějšího směru čáry dává vyšší (příznivější korelační koeficient). Ten lze pak transformovat na statistický odhad signifikance závislosti y na x – stejným matematickým postupem jako v případě klasické regrese. Lze tedy říci, že závislost délky přežití na hodnotách ER je statisticky významná, i když byla hodnocena skupina pouze postmenopauzálních N1 pacientek, a že tento závěr bylo možno získat spojením důkazů od pacientek zemřelých a od pacientek přežívajících.

Je nutno zde připomenout, že matematický princip výpočtu parametrů proložené přímkou v případě klasické regrese vychází z předpokladu, že hodnoty na

ose x jsou naměřeny přesně a že chyba měření je pouze u hodnot osy y. To se ale v biologickém systému často vůbec nestává. V případě nepřesných hodnot na obou osách je proto automatické proložení čáry např. v programu MS Excel velmi nepřesné. Proložená čára je většinou ležetější, než má být. Naopak ortogonální regrese předpokládá, že hodnoty ovlivněné neznámými faktory jsou na obou osách.

V otázce chyb na ose x je nutno zdůraznit, že radioreceptorová analýza je málo přesná metoda především u nízkých hodnot receptorů (a že imunohistochemická analýza je ještě méně přesná). K nepřesnosti receptorových koncentrací v karcinomu prsu dále přispívá jejich variabilita u jedné a téže pacientky v průběhu času – např. z důvodu ovariálního cyklu [13], ale i z jiných příčin. A z hlediska chyb na ose y lze říci, že i když délku přežití „změříme“ velmi přesně, zobrazuje nepřesně kvantitativní vliv choroby z důvodu rozdílné obranyschopnosti organismu různých pacientek.

Z důvodu chyb na ose x je používání klasické regrese chybou. A z důvodu chyb na ose y nelze využít ani regresi inverzní ke klasické a vhodná je jen regrese ortogonální. Ovšem výpočetní program ortogonální regrese je pro mnohá pracoviště zdánlivě složitý tím, že není jednoduše nabízen v programu MS Excel (a ta proto používají pouze regresi klasickou). Avšak směr proložené čáry i korelační koeficient v takovém případě je nesprávný a může vnášet i značně velkou chybu do navazujících závěrů.

Graf úbytku procenta přežívajících

ER (+) a ER (–)

Naprosto jiným přístupem ke statisticky spolehlivému průkazu závislosti přežití na koncentraci receptorů je (v klinice velmi využívané) kvalitativní rozdělení nádorů na ER (+) a ER (–). Na to lze opět navázat spojením výsledků celkového přežití s délkou přežití u zemřelých (Kaplan-Meierova analýza). Dokonce je možné tak prověřovat otázku, zda počty úmrtí nemají v závislosti na čase vlnovitý charakter a zda např. rozdíl krátkodobého přežití se na konci sledovaného období setřel.

Po spojení většího procenta „konečného“ přežití pacientek ER (+) s pozděj-

ším úmrtím ER (+) z podskupiny zemřelých (obojí v porovnání s ER (–)) vznikly v našich výsledcích velmi sugestivní grafy závislosti počtu dosud žijících pacientek na délce pooperačního intervalu (v takto spojené skupině N1). Z těchto grafů lze např. vyčíst, že postmenopauzální pacientky ve stadiu N1 s nádorem ER (+) mají naději přežít o několik roků déle než N1 s nádorem ER (–).

Statistická odlišnost přežití ER (+) od ER (–) je v těchto grafech na hladině 0,001, čímž jsou potvrzeny závěry z ortogonální regrese. Není ovšem obvyklé dokumentovat práci tohoto druhu např. čtyřmi téměř stejnými grafy o počtu dosud žijících pacientek při různých rozhraních mezi ER (+) a ER (–). Navíc rozhraní mezi ER (+) a ER (–) je hrubě orientační hodnotou, v níž se projevuje zaokrouhlování na násobky pěti. A někteří autoři volí jiné rozhraní mezi ER (+) a ER (–) než většina ostatních. Na rozdíl od běžně používaného rozhraní pro pozitivitu ER 10 fmol/mg uvádějí např. Ruder et al 20 fmol/mg [16].

Ze všech těchto důvodů mají naše grafy s přesnými (kvantitativními) hodnotami receptorů na ose x (nezaokrouhlenými ke kvalitativnímu vyjádření ER (+), nebo ER (–)) v dokumentaci výsledků přežití své místo. Detailněji kvantifikují vliv receptorů na přežití a jsou neprávem opomíjeny. Hlavně však v případě ortogonální regrese přinášejí nejvyšší statistickou spolehlivost – stejnou jako grafy úbytku procenta přežívajících ER (+) a ER (–) (Kaplan-Meierova analýza).

Závěr

V poměrně malém statistickém souboru jsme prokázali statisticky významný vliv koncentrace ER a PR na přežití především N1 pacientek. Bylo dostačující provádět přibližně dvouletou analýzu přežití u vzorku 74 pacientek. V době operace jich bylo s uvedenou léčbou 56 postmenopauzálních a z nich 21 ve stadiu N1. Statistická významnost vyšla v několika různých logicky vybraných podskupinách – jak v případě ER, tak v případě PR.

Je patrné, že nejen překročení hranice pro pozitivitu ER (10 fmol/kg), ale i výška hodnot ER nad tímto rozhraním přináší další prodloužení života. Tedy má smysl hodnotit s potřebnou dávkou přesnosti

jak oblast pod tímto rozhraním, tak i nad ním – nikoliv pouze uvádět, že pacientka je ER (+) nebo ER (–).

Linearitu proložených čar vlivu ER na přežití je však nutno posuzovat z hlediska zlogaritmovaných os – že tedy v klasické soustavě lineárních os x a y čára závislosti přežití na ER nejprve prudce stoupá a pak se do značné míry horizontalizuje (před jejím prudkým poklesem v blízkosti hodnoty 100 fmol/mg). Před hodnotou 100 fmol/mg je desetinásobek ER spojen přibližně s dvojnásobkem doby přežití – pokud je použita klasická regrese. Je-li použita ortogonální regrese, jde přibližně o čtyřnásobek doby přežití místo dvojnásobku. Rozdíly v obratnosti jednotlivých pacientek jsou však pro přesnost takového odhadu příliš velké.

Vysvětlili jsme výhodnost některých statistických přístupů. Zvláště lze upozornit na ortogonální (nebo obdobnou – Demingovu) regresi, bez jejíhož použití je prokládání přímky grafem v této problematice nepřesné – z hlediska její směrnice, ale i korelačního koeficientu. Díky tomu ortogonální regrese odhaluje statistickou významnost závislosti y na x citlivěji než klasická regrese.

Z hlediska statistické významnosti se tento málo běžný způsob proložení přímky vyrovná grafům závislosti úbytku procenta přežívajících ER (+) a ER (–) na době po operaci (Kaplan-Meierové analýze), kterými je klasická i ortogonální regrese z této problematiky vytlačována. Je nutno zdůraznit, že ortogonální regrese prosté závislosti přežití na receptorové koncentraci umožňuje přirozenější matematický pohled než Kaplan-Meierova analýza, a tím snazší pochopení např. roz-

dílů přežití i mezi vyššími receptorovými hladinami.

Upozorňujeme na nutnost ignorování výsledků u pacientek ve stadiu N0 při sledování vlivu receptorů na celkové přežití. Důvodem je, že receptorová hladina nemá vliv na možnost provedení přesného, a tím vysoce úspěšného chirurgického zákroku v tomto stadiu. Bez tohoto upřednostnění N1 se zdálo, že v našem statistickém souboru receptorové hladiny nádorů nemají statisticky signifikantní vliv na celkové desetileté přežití.

Cílem této práce bylo mimo jiné dát návod, jak pomocí statistického přístupu kontrolovat vliv některých faktorů na výsledky léčby i v případě malých statistických souborů.

Poděkování

Děkuji MUDr. Vondráčkové z pardubické nemocnice za poskytnutí údajů o nádo-rech z hlediska TNM klasifikace a o metastazování a o délce přežití pacientek. Za pomoc, podnětné připomínky ze statistického hlediska a provedení výpočtů ortogonální regrese děkuji doc. Klemerovi z naší fakulty.

Literatura

1. Castagnetta LAM, Traina A, Liquori M et al. Quantitative image analysis of estrogen and progesterone receptors as a prognostic tool for selecting breast cancer patients for therapy. *Anal Quantit Cytol Histol* 1999; 21(1): 59–62.
2. Coradini D, Oriana S, Biganzoli E et al. Relationship between steroid receptors (as continuous variables) and response to adjuvant treatments in postmenopausal women with node positive breast cancer. *Int J Biol Markers* 1999; 14(2): 60–67.
3. Costa SD, Lange S, Klinga K et al. Factors influencing the prognostic role of oestrogen and progesterone receptor levels in breast cancer – results of the analysis of 670 patients with 11 years of follow-up. *Eur J Cancer* 2002; 38(10): 1329–1334.
4. Dvořáková E. Hormonální receptory v nádorech prsu. Diplomová práce, školitel Hochmann J., Katedra biologických

a lékařských věd. Hradec Králové: Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy 2007.

5. Hochmann J. The effect of age on the breast cancer estrogen receptor level. *Klin Onkol* 1999; 12(1): 22–29.
6. Hochmann J. Diagnostical exploitation of the ratio of progesterone to estrogen receptors in breast. *Klin Onkol* 1999; 12(5): 174–178.
7. Hochmann J. Ratio of concentrations of estrogen receptors to progesterone receptors (ER/PR) in the cytosol of breast cancers (stratification by forming of groups differing in PR). *Neoplasma* 2007; 54(4): 290–296.
8. Hupperets PS, Volovics L, Schouten LJ et al. The prognostic significance of steroid receptor activity in tumor tissues of patients with primary breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1997; 20(6): 546–51.
9. Hurlimann J, Gebhard S, Gomez F. Oestrogen receptor, progesterone receptor, pS2, ERD5, HSP27 and cathepsin D in invasive ductal breast carcinomas. *Histopathology* 1993; 23(3): 239–248.
10. Martin JD, Hähnel R, McCartney AJ et al. The influence of estrogen and progesterone receptors on survival in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Gynecologic Oncol* 1986; 23(3): 329–335.
11. Pertschuk LP, Masood S, Simone J et al. Estrogen receptor immunocytochemistry in endometrial carcinoma: a prognostic marker for survival. *Gynecol oncol* 1996; 63(1): 28–33.
12. Petružalka L, Konopásek B, Tesařová P. Hormonální léčba – nové perspektivy a nové možnosti léčby postmenopauzálních žen s hormonálně dependentním karcinomem prsu. *Lék Listy* 2007; 56(9): 23–25.
13. Pujol P, Daures JP, Thezenas S et al. Changing estrogen and progesterone receptor patterns in breast carcinoma during the menstrual cycle and menopause. *Cancer* 1998; 83(4): 698–705.
14. Raabe NK, Hagen S, Haug E et al. Hormone receptor measurements and survival in 1335 consecutive patients with primary invasive breast carcinoma. *Int J Oncol* 1998; 12(5): 1091–1096.
15. Sauerbrei W, Hubner K, Schmoor C et al. Validation of existing and development of new prognostic classification schemes in node negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 42: 149–163.
16. Ruder AM, Lubin F, Wax Y et al. Estrogen and progesterone receptors in breast cancer patients. Epidemiologic characteristics and survival differences. *Cancer* 1989; 64(1): 196–202. <http://www3.interscience.wiley.com/journal/112685931/abstract>.
17. Thorpe SM, Christensen IJ, Rasmussen BB et al. Short recurrence-free survival associated with high estrogen receptor levels in the natural-history of postmenopausal primary breast cancer. *Europ J Cancer* 1993; 29A(7): 971–977.
18. Younes M, Lane M, Miller CC et al. Stratified multivariate analysis of prognostic markers in breast cancer: a preliminary report. *Anticancer Res* 1997; 17 (2B): 1383–1390.

Long-Term Outcome of Treatment for Hodgkin's Disease: The University Hospital Sofia Experience

Dlouhodobé výsledky léčby Hodgkinovy choroby: zkušenosti z univerzitní nemocnice v Sofii

Gocheva L., Koleva I.

University Hospital "Queen Giovanna-ISUL", Department of Radiotherapy, Sofia, Bulgaria

Summary

Background: To establish the efficacy of the combined modality treatment (CMT) including curative extended field radiotherapy (EFRT) and chemotherapy (CHT) by examining the long-term outcome in Hodgkin's disease (HD) patients at the Sofia University Hospital "Queen Giovanna-ISUL", with particular focus on second primary malignancy (SPM), and to establish independent factors correlated with treatment outcome. **Methods and Materials:** Between 1982 and 2007, 170 patients with HD with median age of 12 years (range 3–40), (68 females, 102 males), were included in this retrospective study. The clinical stage (CS) distribution was CS I in 1 patient (0.6%), CS II in 86 (50.5%), CS III in 77 (45.3%) and CS IV in 6 (3.5%) patients. Histologic subtypes included lymphocyte predominance 7.6%, mixed cellularity 47.1%, nodular sclerosis 42.9% and lymphocyte depletion 0.6%. B symptoms were observed in 57.6% of the patients, hepatosplenomegaly – in 30.6%, anemia – in 27.1% and elevated serum lactat dehydrogenase (LDH) – in 41.2%. The overall treatment consisted of both EFRT and CHT. In 115 patients (67%) supradiaphragmatic irradiation of lymphatic nodes was carried out, in 3 (2%) patients subdiaphragmatic irradiation was performed and in 52 (31%) – irradiation of the supra- and infra-diaphragmatic lymph nodes basically by subtotal 35 (20.6%), and total lymphoid irradiation – in 4 (2.4%) patients. The daily dose was 1.5–2 Gy, the total dose for EFRT was 20–40 Gy. From the analyzed 170 patients 150 were assessable for long-term outcome and 120 for SPM analyses. **Results:** Follow-up extended from a minimum of 0,3 years to maximum 25,7 years, with a median observation time 12 years. The 5-, 10-, 15-, and 25-year overall survival (OS) in the whole group was 93% : 86% : 82% : 82%, respectively. A tendency for better survival was found for patients with age \leq 15 than for those with $>$ 15 years, with 5-, 10-, and 15- year OS of 95% : 87% : 84% vs 84% : 84% : 56%, $p = 0.09$. There was a trend for better survival in males compared with females with 5-, 10- and 15-year OS of 96% : 93% : 91% vs 88% : 73% : 65%, $p = 0.001$. The OS difference between CS IIB and IIIA turned out to be significant in favor of the patients in CS IIIA with 5- and 10-year OS of 89% : 76% vs 95% : 90%, respectively, $p = 0.03$. The following factors were analyzed for their prognostic influence: age, gender, stage, histologic subtype at first diagnosis, sites of involvement, number of involved lymph node areas, B symptoms, hepatosplenomegaly, anemia, elevated serum LDH, daily dose, total dose, boost and technique used in EFRT. In univariate analysis, independent risk factors were gender ($p < 0.001$), stage (IIB : IIIA) ($p = 0.03$), mediastinal involvement ($p = 0.03$), daily dose ($p = 0.01$) and total dose ($p = 0.02$). In multivariate analysis, independent risk factors age \leq 15 years ($p < 0.001$), male gender ($p = 0.005$), daily dose \leq 1.5 Gy ($p = 0.009$), and total dose 26–30 Gy ($p = 0.048$) were found to positively affect OS. We investigated a prognostic model, identifying groups of HD patients with particularly responsive disease, combining prognostic factors as age \leq 15 years ($p = 0.001$), male gender ($p = 0.011$), and total dose 26–30 Gy ($p = 0.012$). In the observed 25-year period SPM development was not established in any of the 120 patients subjected to follow-up. **Conclusion:** The performed first Bulgarian study on CMT including EFRT and CHT exhibited a certain therapeutic potential in the treatment of HD patients, expressed in the achievement of high long term outcome and low SPM frequency.

Key words

combined modality treatment – chemotherapy – extensive field radiotherapy – Hodgkin's disease

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

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

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

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



Gocheva Lilia, Assoc. Prof., D.Sc.
University Hospital "Queen Giovanna-ISUL"
Department of Radiotherapy
Sofia, Bulgaria
e-mail: lgocheva2001@yahoo.co.uk

Obdrženo/Submitted: 17. 9. 2009

Přijato/Accepted: 30. 11. 2009

Souhrn

Východiska: Stanovit účinnost kombinované léčby zahrnující léčebnou radioterapii s rozšířeným polem (extended field radiotherapy – EFRT) a chemoterapii (CHT) přezkoumáním dlouhodobých výsledků pacientů s Hodgkinovou chorobou v sofijské univerzitní nemocnici „Queen Giovanna-SUL“, se zaměřením zejména na sekundární primární malignitu (SPM), a stanovit nezávislé faktory korelující s výsledkem léčby. **Materiál a metody:** V období 1982 až 2007 bylo do této retrospektivní studie zařazeno 170 pacientů s Hodgkinovou chorobou se středním (medián) věkem 12 let (rozmezí 3–40 let, 68 žen, 102 mužů). Rozložení klinických studií bylo následující: klinická studie I u 1 pacienta (0,6%), klinická studie II u 86 pacientů (50,5%), klinická studie III u 77 pacientů (45,3%) a klinická studie IV u 6 pacientů (3,5%). Histologické podtypy zahrnovaly typ s převahou lymfocytů 7,6%, typ se smíšenou buněčností 47,1%, typ nodulárně sklerotický 42,9% a typ s lymfocytární deplecí 0,6%. Symptomy B byly pozorovány u 57,6% pacientů, hepatosplenomegalie u 30,6%, anémie u 27,1% a zvýšená laktátdehydrogenáza v séru (LDH) u 41,2%. Celková léčba zahrnovala jak EFRT, tak CHT. U 115 pacientů (67%) bylo provedeno supradiafragmatické ozařování lymfatických uzlin, u 3 pacientů (2%) bylo provedeno subdiafragmatické ozařování a u 52 pacientů (31%) bylo provedeno ozařování supra- a infradiafragmatických lymfatických uzlin (35 pacientů – 20,6%) a celkové lymfatické ozařování (4 pacienti – 2,4%). Denní dávka byla 1,5–2 Gy, celková dávka pro EFRT byla 20–40 Gy. Z analyzovaných 170 pacientů byly u 150 posouzeny dlouhodobé výsledky a u 120 provedena analýza SPM. **Výsledky:** Doba sledování byla od 0,3 let do maximálně 25,7 let, s mediánem doby pozorování 12 let. Celková doba přežití po dobu 5, 10, 15 a 25 let v celé skupině byla 93% : 86% : 82% : 82%. Sklon k lepšímu přežití byl zjištěn u pacientů s věkem ≤ 15 let v porovnání s pacienty ve věku > 15 let, s celkovou dobou přežití 5, 10 a 15 let 95% : 87% : 84% vs 84% : 84% : 56%, $p = 0,09$. Byl zjištěn trend lepší doby přežití u mužů v porovnání s ženami s celkovou dobou přežití 5, 10 a 15 let (96% : 93% : 91% vs 88% : 73% : 65%, $p = 0,001$). Rozdíl celkové doby přežití mezi klinickou fází IIB a IIIA byl významný ve prospěch pacientů v klinické fázi IIIA s celkovou dobou přežití 5 a 10 let (89% : 76% vs 95% : 90%, $p = 0,03$). Byl zkoumán prognostický vliv následujících faktorů: věk, pohlaví, studie, histologický podtyp při první diagnóze, místa postižení, počet zasažených lymfatických uzlin, symptomy B, hepatosplenomegalie, anémie, zvýšená LDH v séru, denní dávka, celková dávka, posilovací dávka a technika použitá při EFRT. V univariantské analýze byly nezávislými rizikovými faktory pohlaví ($p < 0,001$), studie (IIB : IIIA) ($p = 0,03$), mediastinální postižení ($p = 0,03$), denní dávka ($p = 0,01$) a celková dávka ($p = 0,02$). V multivariantské analýze byly nezávislými rizikovými faktory věk ≤ 15 let ($p < 0,001$), mužské pohlaví ($p = 0,005$), denní dávka ≤ 1,5 Gy ($p = 0,009$) a celková dávka 26–30 Gy ($p = 0,048$), u kterých bylo zjištěno, že pozitivně ovlivňují celkovou dobu přežití. Zkoumali jsme prognostický model identifikující skupiny pacientů s Hodgkinovou chorobou s obzvlášť citlivou variantou a zkombinovali prognostické faktory jako věk ≤ 15 let ($p = 0,001$), mužské pohlaví ($p = 0,011$) a celková dávka 26–30 Gy ($p = 0,012$). Během pozorovaného 25letého období nebyl stanoven rozvoj SPM u žádného ze 120 pacientů zařazených do sledování. **Závěr:** První provedená bulharská studie kombinované léčby zahrnující EFRT a CHT prokázala určitý potenciál při léčbě pacientů s Hodgkinovou chorobou vyjádřený dosažením dlouhodobých výsledků a nízké četnosti SPM.

Klíčová slova

kombinovaná léčba – chemoterapie – radioterapie s rozšířeným polem – Hodgkinova choroba

Introduction

Hodgkin's disease (HD) has been a successful model for the development of effective treatment programs. The increasing cure rates in this disease represent one of the most significant advances of modern oncohaematology. The achieved progress is an example for the fundamental dependence of clinical practice on scientific investigations that have brought to improvements in staging techniques, use of new markers for risk assessment, patient stratification in single risk groups, implementation of highly effective chemotherapeutic schemes, launching the so-called "target" therapy with using monoclonal antibodies (rituximab, alemtuzumab), proteasome inhibitors (bortezomib), modern radiotherapy (RT) and supportive measures.

The crude incidence and mortality of HD in the European Union and Bulgaria do not differ substantially (2.2/100 000/year vs 2.0/100 000/year and 0.7/100 000/year vs 1.0/100 000/year)

[1–2]. The annual incidence in Bulgaria is about 150 new cases, which corresponds approximately to the frequency in Europe [1–2].

The susceptibility to contiguous spread of lymphoproliferative diseases represents an important and well known problem in oncological practice. The possibility of control on it is of crucial significance in the determination of a given therapeutic strategy. Following the world trends as early as in 1979 a routine implementation of extended field RT (EFRT) as a sole or as a part of combined modality treatment (CMT) of HD was launched in the Sofia University Hospital.

The objective of the present analysis is to establish the efficacy of CMT, including curative EFRT and chemotherapy (CHT), expressed by the achieved long-term outcome in HD patients, with particular focus on second primary malignancy (SPM), and to establish independent factors correlated with the treatment outcome.

Methods and materials

Patient characteristics

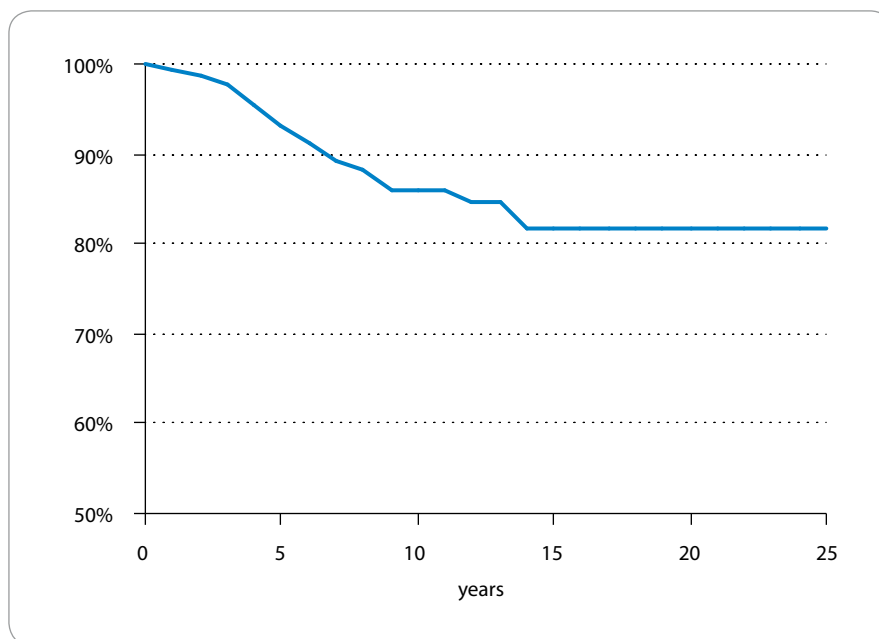
From 1982 through 2007, 170 HD patients were treated with EFRT and CHT at the Radiotherapy and Hematology Department of the Medical University of Sofia. Data for the patients were obtained from tumor registry, operative notes, pathology, RT chart reviews, and CT flow sheets. For the patients with lethal outcome, information about the exact date of death was taken from the National Cancer Registry (NCR), from the system of the Oncological dispensaries and the Unified System for Civil Registration and Administrative Services to Population (USCRASP). The information for SPM development was also taken from NCR. Of the 170 patients, 150 patients were informative for the analysis of the long-term outcome and 120 for the analysis of the SPM development.

There were 102 males (60%) and 68 females (40%). The mean and median age of all patients is 12 years (range, 3 to 40). The patients of up to 20-years of age

represent 97.1%. The predominating group consists of children of the age from 10 to 15 years – 74 (43.5%). Stage by Ann Arbor criteria is I in 1 patient (0.6%), II in 86 (50.5%), III in 47 (45.3%), and IV in 6 (3.5%). In summary, 31 (18.2%) have early-stage disease, 139 (81.8%) – advanced-stage disease at first diagnosis. Of all cases 13 patients (7.6%) have been classified as lymphocyte predominance, 80 (47.1%) as mixed cellularity, 73 (42.9%) as nodular sclerosis, 1 (0.6%) as lymphocyte depletion, and 3 (1.8%) are not specified. The most involved are cervical lymph nodes – 140 patients (82.4%), followed by mediastinal involvement in 139 patients (81.8%). A considerable part of the patients 88 (52%) have 2, and 50 (29%) patients have 3 or more involved lymph node areas. B symptoms are observed in 98 (57.6%) patients, hepatosplenomegaly – in 52 (30.6%), anemia – in 46 (27.1%) and elevated serum lactate dehydrogenase (LDH) – in 70 patients (41.2%).

Treatment was planned by a multidisciplinary team of cancer specialists. All the 170 patients received CMT including CHT and EFRT. The basic CHT schemes that have found application during the 25-year observation period are MOPP (mechlorethamine, vincristine, procarbazine, prednisone), ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine), COPP (cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone), MOPP/ABV hybrid regimes, COPP/ABVD, BEACOPP (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone).

EFRT by a 60 Co unit was carried out for all patients. In 115 patients (67%) EFRT of supradiaphragmatic lymph nodes was delivered, in 48 (28.2%) – with adjacent fields and in 67 (39.4%) – with mantle technique. In 3 (2%) patients EFRT of infradiaphragmatic lymph nodes and in 52 (31%) – EFRT of the supra- and infradiaphragmatic lymph nodes was delivered, in 35 (20.6%) with subtotal and in 4 (2.4%) with total lymphoid irradiation. The daily dose was 1.5–2 Gy, the most frequently applied being 1.5 Gy (52%). The realized total dose was 20–40 Gy, mainly 21–25 Gy (54%). A boost in certain lymph node formations was neces-



Graph 1. Actuarial OS for 150 patients with HD.

sary for a considerable number of the patients with total dose from the EFRT and local RT varied also from 20 to 40 Gy, predominantly 31–35 Gy (44%).

Demographics and disease characteristics were summarized using descriptive statistics. The assessment of the achieved therapeutic results was made on the basis of overall survival (OS) analysis of the 150 patients with HD, which was satisfactory for the necessary number of observed cases in order to reach reliability of results. It was not possible to obtain data about the clinical status of 20 patients despite of our efforts to contact NCR, the regional dispensaries and USCRASP. For our regret, only 120 patients could be analyzed for SPM development and fifty patients were excluded from the final analysis due to lack of data.

OS, measured from the date of entry into the treatment protocol until death of any cause, was estimated according to the life table method. Prognostic factors for OS were assessed by univariate life table analysis and by multivariate Cox regression analysis, which results are listed in Tab. 2,3. The following factors were analyzed for their prognostic influence: age, gender, stage, histologic subtype, sites of involvement, number

of involved lymph node areas, B symptoms, hepatosplenomegaly, anemia, elevated serum LDH, daily dose, total dose, boost and technique used in EFRT. No adjustment was made for multiple comparisons; all p values were two-sided. Removal and entry levels of significance were 0.1 and 0.05, respectively. In multivariate analysis, independent risk factors age ≤ 15 years ($p < 0.001$), male gender ($p = 0.005$), daily dose ≤ 1.5 Gy ($p = 0.009$), and total dose 26–30 Gy ($p = 0.048$) were found to positively affect OS. After analyzing the prognostic factors, we investigated a prognostic model combining relevant prognostic factors as age, gender and total dose. OS was the primary end point for assessment of the model. The objective was to identify groups of HD patients with particularly aggressive or responsive disease, based on characteristics available at the time of diagnosis and treatment given. All statistical analyses were performed using SPSS 13.1. Standard Version Copyright SPSS Inc.

Results

The main demographic and clinical features of the patients and the characteristics of the treatment given are reported in Tab. 1. The median fol-

Tab. 1. Demographic, clinical and treatment characteristics of patients with HD.

Characteristic	Number of patients N	(%)
patients	170	100
gender		
male	102	60
female	68	40
age, years		
median	12	
range	3-40	
stage c		
I	1	0.6
II	86	50.5
III	77	45.3
IV	6	3.5
histology		
lymphocyte predominance	13	7.6
mixed cellularity	80	47.1
nodular sclerosis	73	42.9
lymphocyte depletion	1	0.6
unclear	3	1.8
nodal involvement		
cervical involvement	140	82.4
mediastinal involvement	139	81.8
number of involved lymph node areas		
(+2)	88	52
(+3)	50	29
B symptoms		
present	98	57.6
absent	72	42.4
hepatosplenomegaly		
present	52	30.6
absent	118	69.4
anemia (males < 12.0 g/dl; females < 10.5 g/dl)	46	27.1
present	124	72.9
absent		
LDH \geq 1\times normal		
present	70	41.2
absent	100	58.8
type EFRT		
supradiaphr. EFRT	115	67.6
infradiaphr. EFRT	3	1.8
supra-infradiaphr. EFRT	52	30.6
daily dose		
\leq 1.5 Gy	76	52
1.6–2.0 Gy	74	48
total dose		
\leq 20 Gy	22	12.9
21–25 Gy	92	54.1
26–30 Gy	33	19.4
> 30 Gy	23	13.5

LDH – lactat dehydrogenase; c – data derived from both pathologically and clinically staged patients

low-up is 12 years for the whole series. Graph 1 shows life table curves for OS of 150 patients with HD with 5-, 10-, 15- and 25-year OS of 93% : 86% : 82% : 82%, respectively.

Life table curves for OS by **age** (\leq 15 years of age; > 15 years of age) as **patient-related characteristic** are shown in Graph 2. In the lower age group the median survival time is 25 years, while for the group of older patients (> 15 years of age) the median survival time is 16 years, i.e. the observation period for this group is considerably shorter. The 5-, 10-, and 15-year OS in both groups is as follows: 95% : 87% : 84% vs 84% : 84% : 56%, $p = 0.09$. With respect to the longer observation period 20- and 25-year OS is established only for the younger age group. Comparisons between the two categories using the log-rank test fail to reveal any significant differences in OS, although there is a trend for better survival in patients with \leq 15 years of age compared to > 15 years of age.

When splitting the patients in two new groups – \leq 12- and > 12-years of age, due to their relatively uniform distribution – 73 and 77 patients in each of them, the significantly better 5- and 10-year OS rates for the younger age groups are exhibited again, the proportions being 95% : 91% vs 91% : 81%, although these differences are not statistically significant ($p = 0.17$).

Life table curves for OS by **gender** are shown in Graph 3. There is a trend for better 5-, 10-, 15-, 20- and 25-year OS in males compared to females (96% : 93% : 91% : 91% : 91% vs 88% : 73% : 65% : 65% : 65%), statistically significant – $p = 0.001$. Women have 4.073 higher risk for lethal outcome than man (95% CI – 1.544–10.746), statistically significant ($p < 0.01$).

In general outline the established OS is correlated with the **clinical stage as disease-related characteristic** (CS) of HD. In our study the risk of lethal outcome is significantly higher (up to 6 times) for the patients with CS IIB compared to these with IIA but the difference does not reach statistical significance, $p = 0.09$. The difference in OS turns out to be statistically significant ($p = 0.03$) only between CS IIB and IIIA in favor

of the patients with CS IIIA, the ratio between 5- and 10-year OS being 89% : 76% vs 95% : 90%, respectively.

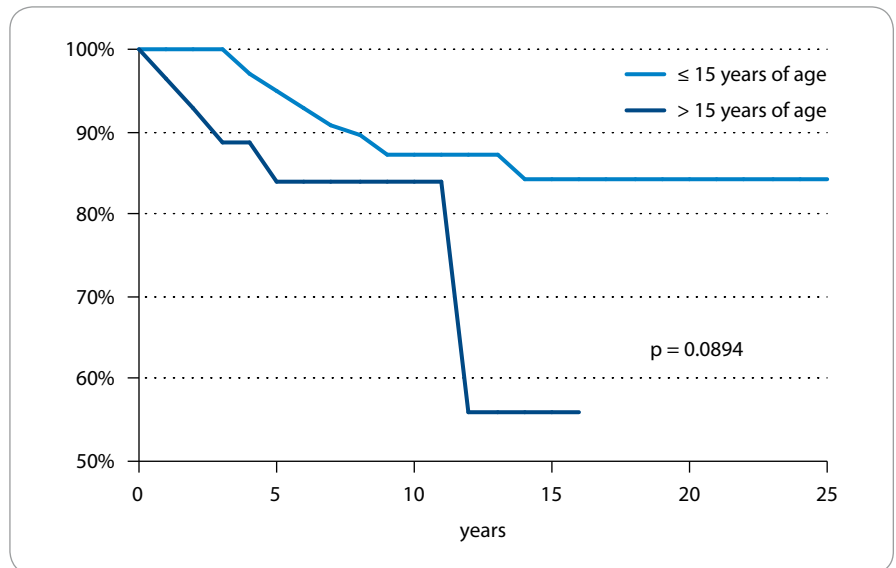
The achieved OS rates for the patients with **histologic subtype** lymphocyte predominant are better compared with these with mixed cellularity and nodular sclerosis with 5-, 10-, and 15-year OS, 92% : 92% : 92% vs 90% : 84% : 79% vs 97% : 87% : 81%, respectively, but the difference also does not reach statistical significance ($p = 0.45$).

The impact of the **involved lymph node area** has been also subjected to analysis. However, due to the small number of patients in the single groups, we have focused our attention only on the **mediastinal involvement** and established statistically significant better results in the patients without mediastinal involvement. The proportions of the 5-, 10, and 15-year OS in the patients with and without mediastinal involvement are 91% : 83% : 78% vs 100% : 95% : 95%, respectively, $p = 0.04$.

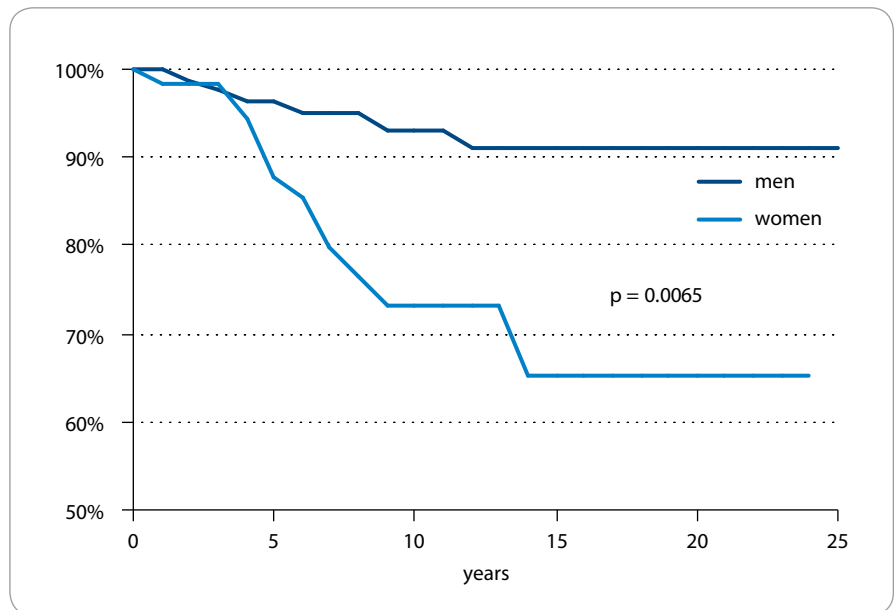
In our study we have separated the patients in two groups, with 1 and with ≥ 4 **number involved lymph node areas** and a better 5- and 10-year OS is established for the patients with 1 involved lymph node area, 94% : 94% vs 93% : 85%, although no statistically significant difference is found between the two groups ($p = 0.67$).

According to the impact of the **B symptoms** we have established better OS in the patients "without" B symptomatic but the differences between the two groups are again statistically insignificant ($p = 0.19$). The same is also true for the impact of the developed **hepatosplenomegaly**, the availability of **anemia** and of elevated **serum LDH** on OS, and for this reason we do not present the results here. Obviously, the parameters determining the biological characteristics of HD have not managed to exert their prognostic impact on our clinical material.

From the **treatment-related characteristics**, we have analyzed the impact of the **daily dose in EFRT** on the therapeutic results, and statistically significant differences are established between the achieved 5-, 10, and 15-years OS for daily dose ≤ 1.5 Gy and 1.6–2.0 Gy, in favor of the smaller dose ($p = 0.01$), 96% : 93% :



Graph 2. Actuarial OS for 150 patients with HD by age (< 15 years of age; > 15 years of age).

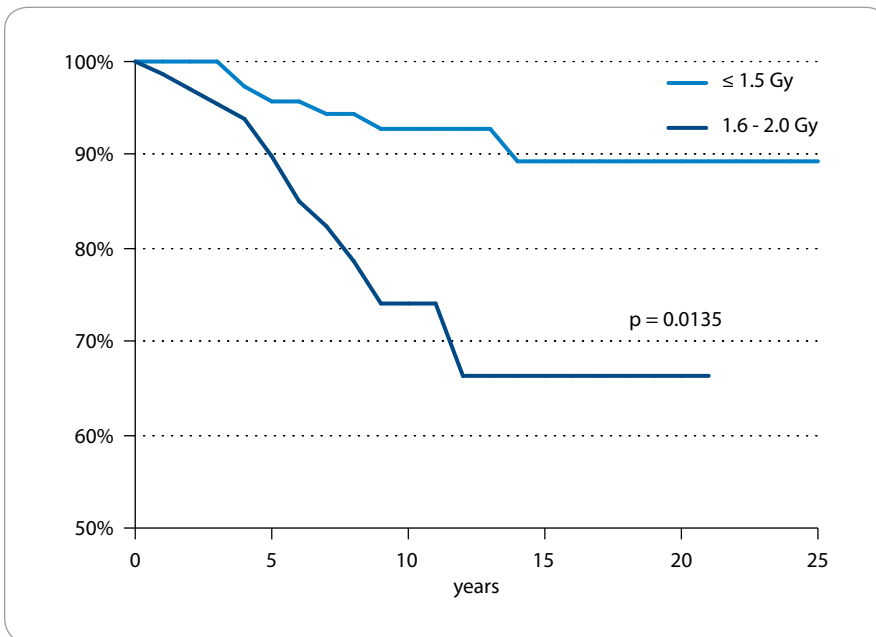


Graph 3. Actuarial OS for 150 patients with HD by gender.

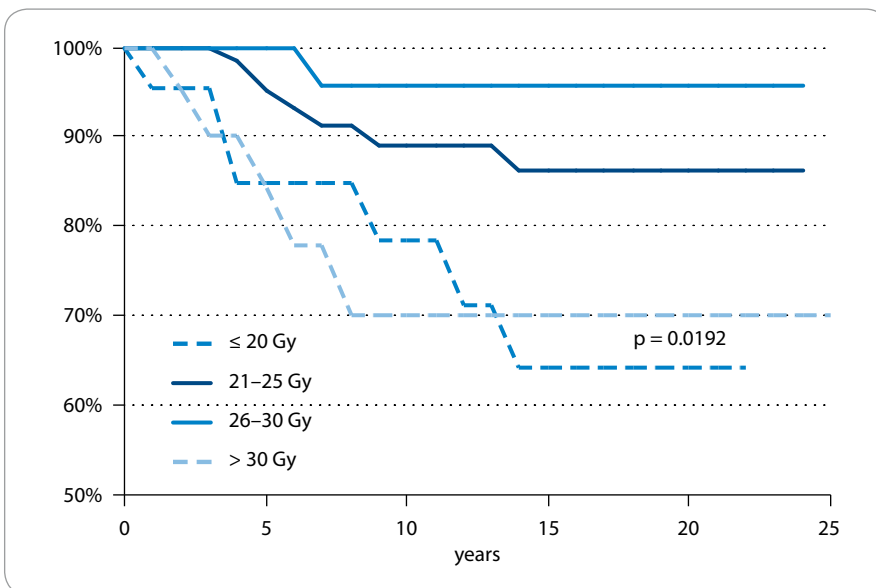
89% vs 90% : 74% : 66%, respectively (Graph 4). The risk of lethal outcome for the bigger dose is 3.709 times higher (95.0% CI – 1.396–9.855).

According to the magnitude of the **total dose in EFRT** we have established statistically significant differences between the 4 distinguished groups (≤ 20 Gy, 21–25 Gy, 26–30 Gy, > 30 Gy), ($p = 0.019$) (Graph 5). It is proved that the realization of the dose of 26–30 Gy leads to the best therapeutic results, i.e. the factor is protective.

The addition of a **boost to the performed EFRT** has not lead to a significant difference in the achieved 5- and 10-year OS, the results between the patients "with" and "without" boost being 93% : 85% vs 93% : 89%, respectively, $p = 0.51$. The **total dose** from the consecutively realized **EFRT and local RT**, divided respectively by the total dose ≤ 30 and 31–40 Gy, with achieved 5- and 10-year OS of 89% : 84% vs 95% : 86%, respectively, does not reach statistically significant differences too ($p = 0.53$).



Graph 4. Actuarial OS for 150 patients with HD by daily dose (≤ 1.5 Gy; 1.6–2.0 Gy).



Graph 5. Actuarial OS for 150 patients with HD by total dose in EFRT (≤ 20 Gy, 21–25 Gy, 26–30 Gy, > 30 Gy).

In univariate analysis, independent risk factors are gender ($p < 0.001$), CS (IIB : IIIA) ($p = 0.03$), mediastinal involvement ($p = 0.03$), daily dose ($p = 0.01$) and total dose ($p = 0.02$). For the multivariate analysis performed using a Cox proportional hazards regression model, we have established that the independent risk factors age ≤ 15 years ($p < 0.001$), male gender ($p = 0.011$), and total dose 26–30 Gy ($p = 0.012$) which appear to be protective factors (Tab. 3). The objective is to identify groups of HD patients with particularly responsive disease, based on the characteristics available at the time of diagnosis and treatment given.

OS (Tab. 2). After analyzing the prognostic factors, we investigate a prognostic model, with OS as the primary end point, combining relevant prognostic factors as age ≤ 15 years ($p = 0.001$), male gender ($p = 0.011$), and total dose 26–30 Gy ($p = 0.012$) which appear to be protective factors (Tab. 3). The objective is to identify groups of HD patients with particularly responsive disease, based on the characteristics available at the time of diagnosis and treatment given.

We have not established SPM development during the 25-year observation period in any of the 120 HD patients who were followed-up by us and by means of NCR.

Discussion

The treatment of malignant lymphomas has improved dramatically. After the successful implementing of EFRT in the treatment of HD by Kaplan and Rosenberg in 1966, it has been acknowledged to be a standard therapeutic approach for a long historic period. Decades on end treatment strategies maximized the use of EFRT because historically it was considered the only curative method and less toxic than MOPP. Subsequently IFRT has been applied in RT practice still more intensively. The lessons from this period should not be limited to the awareness of the late toxic effects but the high effectiveness of EFRT as a sole or a part of combined treatment should also be recognized.

Regardless of the rather diverse opinions and statements concerning the applied involved and extended RT techniques in HD, during the last years some authors consider that EFRT leads to better OS and disease-free survival (DFS) compared to IFRT. This finding was validated in a metaanalysis conducted by Specht et al [3]. This study was based on combined data from almost 1974 patients with early-stage HD obtained from eight randomized trials. In comparing treatment with more versus less extensive RT, it was found that more extensive RT significantly reduced the risk of failure at 0 to 4, 5 to 9, and 10 or more years. There was a trend toward fewer HD deaths in the more extensive RT arm, although the difference was not statistically significant. Moreover, there was a slightly higher risk of death of causes other than HD with more extensive RT, although it was not significant.

However, it is an indisputable fact that CMT offers optimal treatment in HD. This is confirmed by the conducted metaanalysis combining 12 trials including 16 66 early-stage HD patients, on CHT plus RT compared with RT alone [3]. The results demonstrated that CMT significantly reduced the risk of failure by 53%

Tab. 2. Results of the multivariate analysis.

Characteristic	B	SE	Wald	df	OR	Hazard Ratio 95% CI	p-value
age > 15	0.136	0.038	12.453	1	1.45	1.062–1.235	< 0.001
gender (female)	1.404	0.435	8.048	1	4.073	1.544–10.746	0.005
daily dose ≤ 1.5 Gy 1.6–2.0 Gy	1.311	0.499	6.910	3	3.709	1.396–9.855	0.009
total dose ≤ 20 Gy 21–25 Gy 26–30 Gy > 30 Gy			7.906	3			0.048
	–1.103	0.551	3.930	1	0.332	0.111–0.988	0.047
	–2.164	1.081	4.008	1	0.115	0.014–0.956	0.045
	–0.029	0.607	0.002	1	0.971	0.296–3.191	0.962

at 10 years from approximately one-third to approximately one-sixth. The absolute benefit appeared greatest in years 0 to 4, with significantly fewer recurrences also in years 5 to 9. This highly significant reduction in failure translated into only a borderline significant improvement in OS at 10 years.

Years on end the principal objective of RT in HD is to treat involved and contiguous lymph nodes to a dose associated with a high likelihood of tumor eradication [4]. The control on the contiguous spread of disease by application of extensive RT combined with CHT was determinative in our therapeutic strategy.

According to a number of clinical studies on the therapeutic potential of CMT including EFRT or IFRT and CHT in children with HD, the 10-year OS for the early stages varies from 85% to 97%, and for the advanced stages – from 70% to 90% [5–10]. The therapeutic results achieved by us for a quarter of a century provided comparable 5-, 10-, and 25-years OS relative to contemporary published modality regimens, for stage II–IV HD patients, 93% : 86% : 82%, respectively.

Advances in the treatment of HD have diminished the importance of prognostic factors. Yet, they are more important for defining therapy than in predicting outcome as well as, defining risk groups for patient stratification, and providing insight into the disease process e.g., natural history, biology.

Tab. 3. Prognostic model in patients with Hodgkin's disease.

Characteristic	Pc2	df	p-value
age	10.286	1	0.001
gender	6.509	1	0.011
total doses 26–30 Gy	10.962	3	0.012

According to a number of clinical studies **age** appears to be a significant prognostic factor in HD. Although extremely rare, the cases with children younger than 4 years with HD are for example with exceptionally good prognosis [11]. According to the retrospective review at the Stanford University Medical Center 5- and 10-years OS in children at the age of up to 10 years of age, for adolescent 11–16 years of age and for adults with HD, is 94% : 92% vs 93% : 86% vs 84% : 73%, respectively [12]. Five- and 10-years OS for children ≤ 12 and > 12 years of age from our study 95% : 91% vs 91% : 81%, $p = 0.17$ correlate with those cited in reference literature.

Large series report a slightly worse outcome for men than for women [13]. An analysis, performed between 1969 and 1987 found that female **gender** was correlated with inferior DFS [14]. Klimm et al conducted a detailed analysis of 4 626 HD patients, of all prognostic risk groups, who were enrolled onto the multicenter studies HD4 to HD9 of the German Hodgkin Study Group [15]. The

authors established that acute CHT-related hematotoxicity in women, especially more severe leucopenia are related with fewer relapses and deaths, leading to significantly better freedom from treatment failure (FFTF). In our study, without analyzing the hematological toxicity of the conducted CMT, we established the opposite – 4 times higher risk of lethal outcome for female gender, which turned out to be statistically significant.

Stage has a critical role in the selection of treatment. It determines the 90–95% probability for curing in the early-stage disease compared to the maximum 65–70% in the advanced disease stages [16–17]. In our study the risk of lethal outcome is significantly (up to 6 times) higher in the patients in the CS IIB compared to these in CS IIA but the difference does not reach statistical significance, $p = 0.09$. We have proved statistically significant difference only between CS IIB and IIIA – $p = 0.03$, in favor of the more advanced stage patients. The explanation of a similar result may be found in the problems

of the exact staging of the disease through the decades, especially with respect to the abdominal lymphnode and organ involvement and the ensuing from this possibility of certain sub-staging of patients and respective inadequate treatment in part of them. On the other hand, obviously the presence or absence of B symptoms may be also important as well as the difference in the conducted EFRT under the condition that no difference exists between the conducted CHT in patients with CS II and III of HD.

The analysis of **histologic subtypes** for the period 1968–2001 [12] carried out in the Stanford University on 2 116 patients with HD is also of special interest. It emphasizes the prevalence of the unfavorable histologic types and their more aggressive behaviour. As early as in the 90-ies of the past century it was assumed that histologic subtype was relevant, at least among adults [18]. It is known that the patients with lymphocyte predominant have radically different OS and DFS [19]. Nodular sclerosis is related to the more unfavorable prognosis but not according to all studies [20]. However, the last analysis of the United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) on 331 children with HD does not confirm the prognostic value of the histologic variant [21]. In our study we have established prevalence of the unfavorable histologic subtypes (90,6%), but we are not able to confirm any correlation of the histologic variant and the therapeutic outcome in HD.

The **disease bulk** is important, especially in the mediastinum. The availability of large mediastinal adenopathy determines the highest risk of relapse both after conducting independent RT and CMT [22–24]. The recent DAL-HD-90 trial, in which bulk disease did not influence survival, represents a special interest [25]. The possibility of realizing salvage CHT and higher RT doses in patients with large lymphnode or persisting after CHT formations has gradually changed the prognostic importance of this factor. In our study statistically significant better results were established for the patients without mediastinal involvement ($p = 0.04$).

It is considered that patients with a multitude (most often more than 3) clinically involved lymphnode formations have usually worse OS and RFS [26–28]. We have also established, although statistically insignificant, better results in the patients with fewer involved lymph node areas.

Systemic symptoms reflect biologic aggressiveness and confer a worse prognosis for HD [29–31]. In our material the patients "with" B symptomatics are with worse OS compared to those "without" similar symptoms, but the difference does not reach statistical significance. The presence of hepatosplenomegaly, as well as a number of laboratory tests as the levels of erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum ferritin, hemoglobin level, serum albumin, LDH and serum CD8 antigen levels have been reported to predict a worse outcome [17,31–32]. In our study, OS for the patients "with" and "without" data for **hepatosplenomegaly, anemia and elevated LDH** do not differ significantly.

According to the available literature the problem of the **optimal daily dose** is not an issue of high scientific interest. In our study we established statistically better therapeutic results for a daily dose ≤ 1.5 Gy than for 1.6–2.0 Gy, $p = 0.01$. The lower daily dose found application in the younger age group. The higher dose was applied for the older patients, who in that case most often were in the puberty age, which was principally considered to be a higher risk one and with unfavorable prognosis. We accept the fact that the lower dose has a certain therapeutic potential in HD in child age. However, we consider that not only the treatment carried out, but also the biological characteristic of the disease in certain age groups are determinative for the final therapeutic result. The **optimal total dose** of RT in the complex approach to HD is not established. According to the early clinical studies 40 Gy are accepted as necessary for achieving 98% local tumor control [33]. In the last reanalysis of the dose dependence in HD there is no evidence for higher response when realizing doses above 32.5 Gy [34]. There are recent data from a randomized trial by the German Hodgkin Lym-

phoma Group (GHLG), in which patients (adults) with CS I and IIIA disease received 20, 30, or 40 Gy to nonbulky or uninvolved sites following 4 months of CHT. With these constraints, no difference has been observed for various doses [35]. Two German trials GHSC HD1 and HD5 also show that the realization of 40, 30 or 20 Gy EFRT after COPP/ABVD does not lead to statistically significant difference in OS and DFS [36–37]. In the analysis of 150 patients with HD, treated with CMT in our center, the total dose of 26–30 Gy exerted significant positive effect on the therapeutic results.

On the basis of the performed univariate analysis the gender, the mediastinal involvement, the daily and total dose magnitude have statistically significant effect on the achieved therapeutic results in 150 patients with HD. On the grounds of multivariate analysis we demonstrate that age, gender and total dose, can be used to construct a prognostic factor model that distinguishes patients with different degree of prognosis and different OS.

Adverse treatment consequences, including the development of second malignancies, appear to be more prevalent in patients with HD as compared to those with any other malignancies [38]. According to Ng AK et al after a period of 15 and 20 years increased risk is established in such patients of 2.3% and 4% per person per year and the cumulative risk is 15% [39]. It is accepted that RT leads mainly to secondary solid tumor development. They are manifested with a frequency of 5.8% after the 12th year – usually for a latent period from 9.5 to 12 years [40]. In a recently published meta-analysis, an IFRT versus EFRT (19 trials, 3 221 patients), there was no significant difference in secondary malignancy risk ($p = 0.28$) although more breast cancers occurred with EFRT ($p = 0.04$) [41]. In the investigated by us 120 patients with HD for cancerogenesis after delivered EFRT and CHT, no cases with SPM were established.

We support the standpoint of Cellai et al that the growing amount of data acquired on SPM after HD does not imply, by itself, simply "more reasons for less RT" [42]. The treatment should not be

reduced to such an extent that the general effectiveness would be compromised. In future the joint efforts of the multidisciplinary teams should be focused on searching optimal therapeutic approaches with minimal toxicity and late relapse, ensuring good quality of life and resocialization of millions of patients with malignant diseases.

Conclusion

The performed for the first time Bulgarian study on EFRT shows a certain therapeutic potential in the treatment of HD, expressed in the achieved high long-term outcome and low SPM frequency.

Age, mediastinal involvement, daily and total dose magnitude exert significant impact on the achieved therapeutic results in patients with HD.

On the basis of the multivariate analysis carried out, a prognostic model has been developed, which determines the risk of lethal outcome in patients with HD. The younger age, male gender and realization of a total dose of 26–30 Gy, appear to be protective factors.

References

- ESMO. Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of Hodgkin's disease. [http://www.esmo.org/referenceGuidelines/html/MCR9.htm].
- Danon S, Valerianova Z, Ivanova T (eds). Cancer incidence in Bulgaria 2004. Bulgarian National Cancer Registry.
- Specht L, Gray R, Clarke R et al. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: A meta-analysis of 23 randomized trials involving 3 888 patients. *International Hodgkin's Disease Collaborative Group. J Clin Oncol* 1998; 16: 830–843.
- Mendenhall NP, Hoppe R, Prosnitz LR et al. Principles of radiation therapy in Hodgkin's disease. In: Mauch PM, Armitage JO, Diehl V et al (eds). *Hodgkin's disease*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1999: 337–376.
- Fryer C, Hutchinson R, Krailo M et al. Efficacy and toxicity of 12 courses of ABVD chemotherapy followed by low-dose regional radiation in advanced Hodgkin's disease in children: a report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1971–1980.
- Gehan EA, Sullivan MP, Fuller LM et al. The intergroup Hodgkin's disease in children. A study of stage I and II. *Cancer* 1990; 65: 1429–1437.
- Hudson M, Greenwald C, Thompson C. Efficacy and toxicity of multiagent chemotherapy and low-dose involved field radiotherapy in children and adolescents with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1993; 11: 100–108.
- Hunger S, Link M, Donaldson S. ABVD/MOPP and low-dose involved-field radiotherapy in pediatric Hodgkin's disease: the Stanford experience. *J Clin Oncol* 1993; 12: 2160–2166.
- Hutchinson R, Fryer C, Davis P et al. MOPP or radiation in addition to ABVD in the treatment of pathologically staged advanced Hodgkin's disease in children: results of the Children's Cancer Group Phase III trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 897–906.
- Jenkin D, Doyle J, Berry M et al. Hodgkin's disease in children: treatment with MOPP and low-dose extended field irradiation without laparotomy: late results and toxicity. *Med Pediatr Oncol* 1990; 18: 265–272.
- Kung F. Hodgkin's disease in children 4 years of age or younger. *Cancer* 1991; 67: 1428–1430.
- Cleary S, Link M, Donaldson S. Hodgkin's disease in the very young. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 77–84.
- Greenlee R, Hill-harmon M, Thun M. *Cancer statistics* 2001. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 15–36.
- Jeffery GM, Colls BM, Robinson BA et al. A risk factor for relapse in Hodgkin's disease: Female gender? *Hematol Oncol* 1989; 7: 345–353.
- Klimm B, Reineve T, Haverkamp H et al. Role of hematotoxicity and sex in patients with Hodgkin's lymphomas. An analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8003–8011.
- Smith R, Chen Q, Hudson M et al. Prognostic factors in pediatric Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 19.
- Smith R, Chen Q, Hudson M et al. Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined-modality therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2026–2033.
- Mauch P, Tarbell N, Weinstein H et al. Stage IA and IIA supradiaphragmatic Hodgkin's disease: prognostic factors in surgically staged patients treated with mantle and para-aortic irradiation. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1576–1583.
- Sandoval C, Venkateswaran L, Billups C et al. Lymphocyte-predominant Hodgkin disease in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 269–273.
- Von Wasielewski S, Franklin J, Fischer R et al. Nodular sclerosing Hodgkin disease: new grading predicts prognosis in intermediate and advanced stages. *Blood* 2003; 101: 4063–4069.
- Shankar A, Ashley S, Radford M et al. Does histology influence outcome in childhood Hodgkin's disease? Results from the United Kingdom Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2622–2630.
- Maity A, Goldwein J, Lange B et al. Mediastinal masses in children with Hodgkin's disease. An analysis of the Hospital Children's Hospital of Philadelphia and the Hospital of the University of Pennsylvania experience. *Cancer* 1992; 69: 2755–2760.
- Behar R, Hoppe R. Radiation therapy in the management of bulky mediastinal Hodgkin's disease. *Cancer* 1990; 66: 75–79.
- Behar R, Horning S, Hoppe R. Hodgkin's disease with bulky mediastinal involvement: effective management with combined modality therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 771–776.
- Dieckmann K, Potter R, Hofmann J et al. Does bulky disease at diagnosis influence outcome in childhood Hodgkin's disease and require higher radiation doses? Results from the German – Austrian Pediatric Multicen-
- ter Trial DAL-HD-90. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 644–652.
- Specht L. Prognostic factors in Hodgkin's Disease. *Semin Radiat Oncol* 1996; 6: 146–161.
- Hoppe R, Hanlou A, Hanks G et al. Progress in the treatment of Hodgkin's disease in the United States, 1973 versus 1983: The Patterns of care study. *Cancer* 1994; 7: 3198–3203.
- Mauch P. Controversies in the management of early stage Hodgkin's disease. *Blood* 1994; 83: 318–329.
- Nachman J, Sposto R, Herzop P et al. Randomized comparison of low-dose involved field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3765–3771.
- Smith R, Chen Q, Hudson M et al. Prognostic factors in pediatric Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 19.
- Crnkovich M, Hoppe R, Rosenberg S et al. Stage II B Hodgkin's disease: the Stanford experience. *J Clin Oncol* 1986; 4: 472–479.
- Montalban C, Garcia J, Abaira V et al. Influence of biologic markers on the Spanish Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1664–1673.
- Vijayakumar S, Myrianthopoulos L. An updated dose-response analysis in Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 1992; 24: 1–13.
- Brinker H, Beutzen S. A re-analysis of available dose-response and time-dose data in Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 1994; 3: 227–230.
- Loeffler M, Brosteann O, Hasenclever D et al. Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. *International Database in Hodgkin's disease overview Study Group. J Clin Oncol* 1998; 16: 818–829.
- Behringer K, Diehl V. Twenty-five years of clinical trials of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Eur J Haematol* 2005; 66: 21–25.
- Sieber M, Tesch H, Pfstner B et al. Rapidly alternating COPP/ABV/IMEP is not superior to conventional alternating COPP/ABVD in combination with extended-field radiotherapy in intermediate-stage Hodgkin's lymphoma: Final results of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group Trial HD5. *J Clin Oncol* 2002; 20: 476–484.
- Jenkin D, Greenberg M, Fitzgerald A. Second malignant tumors in childhood Hodgkin's disease. *Med and Pediatr Oncol* 1996; 26(6): 373–379.
- Ng A, Bernardo M, Weller E et al. Second malignancy after Hodgkin's disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: Long-term risks and risk factors. *Blood* 2002; 100: 989–1996.
- Kowalczyk J, Nurzynska J, Armata J et al. International note. Second malignant neoplasms in children: A Multi-center Study of the Polish Pediatric Leukemia/Lymphoma Group. *Med and Pediatr Oncol* 2002; 38(6): 421–426.
- Franchin J, Pluetschow A, Paus M et al. Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomised trials. *Ann Oncol* 2006; 17: 1749–1760.
- Cella E, Magrini S, Masala G et al. The risk of second malignant and tumors and its consequences for the overall survival of Hodgkin's disease patients and for the choice of their treatment at presentation: analysis of 1 524 cases consecutively treated at the Florence University Hospital. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49(5): 1327–1337.

Small-cell Carcinoma of the Ovary with Breast Metastases: A Case Report

Malobunkový karcinóm vaječníkov s metastázami do prsníku: kazuistika

Reckova M.^{1,2,3}, Mego M.^{1,2}, Rejlekova K.^{1,2}, Sycova-Mila Z.¹, Obertova Z.^{1,2}, Mardiak J.^{1,2}

¹ Department of Medical Oncology, School of Medicine, Comenius University, Bratislava, Slovak Republic

² Department of Medical Oncology, National Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic

³ POKO Poprad, Poprad, Slovak Republic

Summary

Backgrounds: Small cell carcinoma (SCC) is characterised by high metastatic potential and the possibility to metastasize to practically any tissue. Small cell carcinoma of the ovary (SCCO) has a very poor prognosis and patients usually die within one year of the initial diagnosis. Breast metastases from SCCO are extremely rare. **Case:** We present a 67-year-old female patient with SCCO who initially presented with bone and bilateral breast metastases. Considering the clinical presentation, the patient's age, the absence of hypercalcemia and histological characteristics, a diagnosis of pulmonary type SCCO was made. There was no tumour present in the lungs at the time of the initial diagnosis and thus we ruled out pulmonary SCC. **Results:** Initially, the patient was treated with radiotherapy of the bone lesion and systemic chemotherapy (etoposide with carboplatin) with the result of partial remission. Then, radical abdominal surgery was performed. Six months later she was diagnosed with progressive disease in the bone, soft tissue including the breast as well as new lesions in the right kidney, pelvis and lungs. She was treated with 2nd line chemotherapy (topotecan with cisplatin) with the result of progressive disease. Because of mediastinal lymphadenopathy, which was causing tracheobronchial compression, radiotherapy was administered with a good palliative outcome. Nine months later, multiple brain metastases were diagnosed and she was treated with whole brain radiotherapy. Shortly after brain irradiation, her status deteriorated rapidly and she died two years after her initial SCCO diagnosis. **Conclusion:** Extrapulmonary small cell carcinoma is a clinicopathological entity distinct from pulmonary small cell carcinoma. It is very rare and therefore there is very little information available regarding treatment of this disease. In contrast to experience in the treatment of pulmonary small cell cancers, prolonged survival is not common.

Key words

small cell carcinoma – breast metastases – ovarian cancer

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

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

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

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



MUDr. Michal Mego, PhD.
Department of Medical Oncology
School of Medicine
Comenius University
Klenova 1
833 10 Bratislava
Slovak Republic
e-mail: misomego@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 23. 8. 2009

Přijato/Accepted: 27. 10. 2009

Súhrn

Východiská: Malobunkový karcinóm (small-cell carcinoma – SCC) je charakteristický vysokým metastatickým potenciálom a možnosťou metastazovať prakticky do akéhokoľvek tkaniva. Malobunkový karcinóm vaječníkov (small-cell carcinoma of the ovary – SCCO) má veľmi zlú prognózu a pacient zvyčajne zomiera do jedného roka od stanovenia diagnózy. Prsníkové metastázy SCCO sú extrémne zriedkavé. **Prípady:** V práci referujeme 67-ročnú pacientku s SCCO, s iničiálnym metastatickým postihnutím skeletu a bilaterálnymi metastázami do prsníka. Vzhľadom na klinický obraz, vek pacientky, neprítomnosť hyperkalciémie a histologický nález sme stanovili diagnózu SCCO pľúcneho typu. Na podklade neprítomnosti nádoru v pľúcach v čase stanovenia diagnózy sme vylúčili pľúcny SCC. **Výsledky:** Pacientka bola iničiálne liečená rádioterapiou na kostné lézie s následnou systémovou chemoterapiou (etopozid, karboplatina) a bola dosiahnutá parčiálna remisie. Následne bola vykonaná radikálna chirurgická resekcia. O šesť mesiacov neskôr bola diagnostikovaná progresia v kostiach, v oblasti mäkkých tkanív, vrátane prsníkových metastáz, ako aj nové lézie v oblasti pravej obličky, panve a pľúcach. Bola liečená 2. líniou chemoterapie (topotekan s cisplatinou) avšak s efektom progresie. Vzhľadom na mediastinálnu lymfadenopatiu, spôsobujúcu tracheobronchiálnu kompresiu, sme aplikovali rádioterapiu s dobrým paliatívnym efektom. O deväť mesiacov neskôr sme diagnostikovali mnohopočetné mozgové metastázy, ktoré boli riešené rádioterapiou. Krátko po ožiarení mozgu sa jej stav prudko zhoršil a pacientka zomrela dva roky od stanovenia diagnózy SCCO. **Záver:** Extrapulmonálny malobunkový karcinóm je rozdielny nádor v porovnaní s malobunkovým pľúcny karcinómom. Je veľmi zriedkavý, a to je dôvod, prečo je len málo informácií o liečbe tohto ochorenia. V kontraste so skúsenosťami v liečbe malobunkového karcinómu pľúc je prežitie pacientov kratšie.

Kľúčové slová

malobunkový karcinóm – prsníkové metastázy – ovariálny karcinóm

Introduction

Small cell carcinoma (SCC) is characteristic with high metastatic potential. Extrapulmonary SCC is a distinct clinicopathological entity from pulmonary SCC. Small cell carcinoma of the ovary (SCCO) has a very poor prognosis and the patients usually die within one year from the initial diagnosis. Herein we present 67 years old patient with SCCO who initially presented with bone and bilateral breast metastases and survived two years after her initial diagnosis.

Case presentation

Our patient was a 67-year-old Caucasian female, presented with symptoms of weight loss and progressive lumbar pain one year before the diagnosis. In February 2006, on examination, 3 cm soft tissue tumor at the level of L1–2 and tumor in the upper lateral quadrant (ULQ) of left breast were palpable. CT scans revealed a 6 cm tumor of the right ovary, enlarged mediastinal and hilar lymph nodes and an MRI of the spine revealed metastatic involvement of Th6 with expansion into the 6th rib. Bilateral mammography unveiled 3 lesions in the ULQ of the right breast, 3–7 mm in diameter, and several lesions in the ULQ of the left breast, 5–20 mm in diameter. Fine needle aspiration biopsy from the palpable lesion in the left breast confirmed the diagnosis of small cell carcinoma, estrogen and progesterone receptor negative, chro-

mogranin A positive and synaptophysin negative.

The patient was first treated with palliative external beam radiotherapy to the thoracic spine with a total dose of 5 × 4 Gy, and then underwent laparotomy with transfascial hysterectomy, bilateral adnexectomy, appendectomy, partial omentectomy with multiple excisions from peritoneal surface and abdominal lavage. The histology confirmed small cell carcinoma with the same immunohistochemical characteristics as previous histology from the breast tissue. There was no invasion of ovarian surface and no metastases in samplings from laparotomy. The abdominal washings were negative for tumor cells. From March to July 2006 she was treated with 6 cycles of carboplatin and etoposide. She achieved partial disease response after four cycles that remained stable after 6 treatment cycles. Six months later she was diagnosed with progressive disease in the breast tissue bilaterally, mediastinal and hilar lymph nodes, right kidney, pelvis, subcutaneous tissues, bones and lungs. From January till March 2007 she was treated with cisplatin and topotecan combination, however in March 2007 another progressive disease was observed. In March and later in May 2007, she was treated with palliative radiotherapy for the painful subcutaneous lesions and mediastinal lymph nodes that were causing com-

pression of the tracheobronchial tree with good palliative outcome. In January 2008 multiple brain metastases were diagnosed and so she was treated with external brain radiotherapy. At the time of her last visit in February 2008, the dominant findings on examination were subcutaneous metastases in the abdomen, back, groins, head and neck, and her dominant symptoms were shortness of breath and pain from the bony and soft tissue involvement. She died shortly after her last visit at the end of February 2008. There were no substantial laboratory findings except slightly higher level of lactate dehydrogenase that correlated with progressive disease.

Discussion

Small cell carcinoma is characteristic with high metastatic potential and possibility to metastasize to practically any tissue [1–3]. Extrapulmonary small cell carcinoma is a distinct clinicopathological entity from pulmonary small cell carcinoma. It is very rare and that is why there is only little information available regarding the treatment of this disease [4]. In contrast with the experience in the treatment of pulmonary small cell cancers, prolonged survival is not frequent. Small cell carcinoma of the ovary (SCCO) has a very poor prognosis and the patients usually die within one year from the initial diagnosis. There are two types of SCCO distinguished, pulmonary and hypercalcemic type.

Pulmonary and extrapulmonary SCC has possibility to metastasize to practically any tissue [1–5]. Breast metastases are extremely rare. According to our knowledge, there is only one case report of SCCO and one case report of lung SCC with breast metastases [1,5]. Based upon clinical presentation in older age along with no presented hypercalcaemia and histological characteristics, a diagnosis of pulmonary type of SCCO was made. There was no tumor presented in the lungs at the time of the initial diagnosis. Initially, we questioned whether a primary small cell tumor was in the breast or ovary; however because we found a large solitary tumor in the right ovary and mul-

tipl bilateral tumors in the breasts, we were inclined to make a diagnosis of primary SCCO with bilateral breast metastases at its initial presentation.

In conclusion, to our knowledge this only the second report in literature of SCCO with bilateral breast metastasis. Despite overall poor disease control by systemic therapy, patient survived 2 years from the initial presentation. Further research is warranted for better characterization of extrapulmonary SCCO including homing potential of cancer cells.

Acknowledgement

We would like to thank Zlatica Pekova (National Cancer Institute, Bratislava, Slo-

vak Republic) for her help with the administrative procedures and Stephen E. Zlatos, Esq. for his assistance in the editing of the manuscript.

References

1. Cheng Z, Yin H, Du J et al. Bilateral Breast Metastasis From Small-Cell Carcinoma of the Ovary. *J Clin Oncol* 2008; 26(31): 5129–5130.
2. Luh S, Kuo C, Tsao TC. Breast metastasis from small cell lung carcinoma. *J Zhejiang Univ Sci B* 2008; 9(1): 39–43.
3. Lau CP, Leung WK. Caecal metastasis from a primary small-cell lung carcinoma. *Hong Kong Med J* 2008; 14: 152–153.
4. Henning M, Hu Q, Siegelmann-Danielli N. Orbital metastasis as the presenting symptom of extensive small cell lung cancer. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 65–66.
5. Remick SC, Ruckdeschel JC. Extrapulmonary and pulmonary small-cell carcinoma: Tumor biology, therapy and outcome. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20(2): 89–99.

Dlouhodobá odpověď jaterních metastáz karcinomu prsu na léčbu kapecitabinem – kazuistické sdělení

Long-term Response of Liver Metastases of Breast Cancer to Capecitabine – Case Report

Macková D.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Kazuistika nemocné s HER2-pozitivními jaterními metastázami karcinomu prsu. Při chemoterapii došlo k částečné regresi, která byla dále stabilizována trastuzumabem. Při progresi byla provedena resekce jaterních ložisek. Po vzniku nových mnohočetných ložisek jsme zahájili podávání kapecitabinu, při kterém došlo k úplné regresi, jež při pokračující léčbě kapecitabinem trvá již déle než tři roky.

Klíčová slova

karcinom prsu – jaterní metastázy

Summary

A case report of a patient with HER2-positive liver metastases of breast cancer. Partial regression was reached during chemotherapy, which was further stabilized by trastuzumab. Resection of the metastases was performed after progression. Capecitabine was started after the occurrence of new multiple lesions; complete regression was reached, which has now lasted over three years with continued capecitabine treatment.

Key words

breast cancer – liver metastases

Autorka deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares she has 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 "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Dagmar Macková, CSc.
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: mackova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 7. 12. 2009

Přijato/Accepted: 4. 1. 2010

Úvod

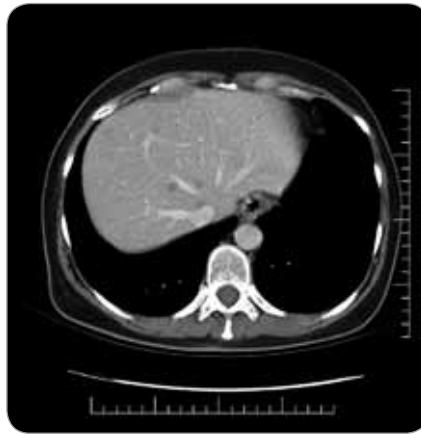
Metastatický karcinom prsu je onemocnění, které přes nesporné pokroky v léčbě dosud není vyléčitelné. Naším cílem je prodloužit přežití nemocných při zachování kvality jejich života. Střední přežití těchto nemocných jen o málo přesahuje dobu dvou let. Přežití nemocných s jaterními metastázami je obvykle ještě kratší. Uvádíme případ nemocné s jaterními metastázami, která při léčbě přežívá více než pět let od zjištění jaterních metastáz.

Pozorování

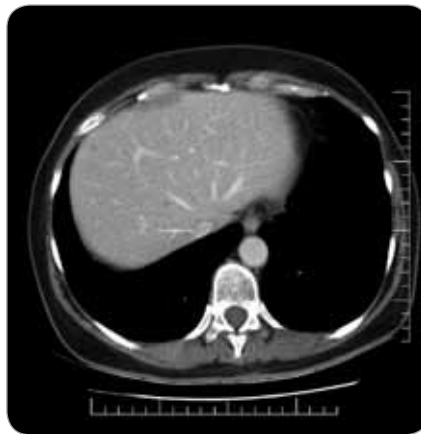
V roce 1999 byla tehdy 45leté nemocné provedena parciální mastektomie s disekcí axily pro invazivní duktální karcinom, G2, pT1c N0 M0. Estrogenní i progesteronový receptor byly slabě pozitivní. Pooperačně bylo provedeno ozáření prsu a nasazen tamoxifen, který byl podáván až do března 2004, kdy byla zjištěna solitární jaterní metastáza velikosti $4 \times 2,5$ cm.

Byla zahájena chemoterapie doxorubicin + docetaxel, podáno celkem šest cyklů. Výsledkem byla částečná regrese metastázy na velikost $2,1 \times 1,9$ cm. Současně bylo z archivního materiálu doplněno vyšetření HER2, FISH prokázala hraniční amplifikaci, proto byla pojišťovna požádána o úhradu Herceptinu (trastuzumab) [1], který bylo možno podávat od srpna 2004 společně s týdenním režimem docetaxelu. Chemoterapie byla pro toxicitu ukončena v únoru 2005 a léčba dále pokračovala trastuzumabem v monoterapii. V červnu byla léčba trastuzumabem přerušena pro asymptomatický pokles ejekční frakce levé komory (left ventricular ejection fraction – LVEF) na 40%. Po залечení došlo k úpravě LVEF na 49% a v srpnu 2005 mohl být trastuzumab znovu podáván, hodnota LVEF během jeho podávání dále stoupala až na 52%. Během léčby došlo k dlouhodobé stabilizaci jaterního ložiska.

V únoru 2006, tj. 19 měsíců od zahájení cílené léčby, byla zjištěna progresse solitární jaterní metastázy na $4 \times 2,5$ cm a detekováno nové ložisko o velikosti $1,5 \times 0,9$ cm. Trastuzumab byl proto vysazen a byla provedena resekce jaterních ložisek [2–3]. V nich byla prokázána



Obr. 1. CT jater 21. 9. 2006 (před podáním kapecitabinu).



Obr. 2. CT jater 22. 11. 2006 (částečná odpověď po dvou měsících léčby kapecitabinem).



Obr. 3. CT jater 24. 1. 2007 (úplná odpověď při léčbě kapecitabinem).

HER2-pozitivita (FISH = 2,23 nízká amplifikace). Následně byly podány čtyři cykly paklitaxelu ve třítydenním inter-

valu. V září 2006 byl opětovně zaznamenán nález několika jaterních metastáz o velikosti do 8 mm (obr. 1) a bylo zahájeno podávání kapecitabinu [4–6]. V listopadu 2006 byla zjištěna 60% regrese (obr. 2), v lednu 2007 bylo dosaženo úplné odpovědi (obr. 3), která trvá dosud (prosinec 2009). Nadále pokračuje léčba kapecitabinem, který byl podáván v dávce 2 000 mg ráno + 1 500 mg večer. V průběhu léčby se objevila palmoplantární erythrodysestézie stupně 2, která nemocnou až do prosince 2009 významněji neomezovala. Pro zhoršení obtíží v prosinci 2009 byla dávka redukována na $2 \times 1 500$ mg.

Závěr

Léčbou bylo dosaženo dlouhodobé přežití nemocné s jaterními metastázami karcinomu prsu, od prvního zjištění již téměř šest let. Při léčbě trastuzumabem bylo dosaženo rok a půl trvající stabilizace jaterních metastáz po odpovědi na předchozí chemoterapii. Asymptomatický pokles LVEF vedl jen ke krátkodobému přerušení léčby, po obnoveném podání trastuzumabu již nebyl další pokles LVEF pozorován, v současné době je hodnota LVEF 63%. Léčba trastuzumabem byla ukončena při prokázání progresi nemoci. Na základě současné úrovně znalostí bychom při rozhodování o další léčbě uvažovali o pokračující blokádě HER2 [7–8].

Následnou léčbou kapecitabinem bylo dosaženo úplné odpovědi, která nyní při pokračující léčbě trvá již více než tři roky. Perorální léčbu kapecitabinem nemocná velmi dobře snáší, léčba ji omezuje jen minimálně.

Poděkování

Za tvorbu obrazové části děkuji Bc. Miloši Glatznerovi z oddělení radiologické fyziky MOÚ Brno.

Literatura

- Marty M, Cognetti F, Maraninchi D et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23(19): 4265–4274.
- Carlini M, Lonardo MT, Carboni F et al. Liver metastases from breast cancer. Results of surgical resection. *Hepato-gastroenterology* 2002; 49(48): 1597–1601.

3. Lermite E, Marzano E, Chéreau E et al. Surgical resection of liver metastases from breast cancer. *Surg Oncol* 2009. [Epub ahead of print]
4. Stockler MR, Sourjina T, Grimison P et al. A randomized trial of capecitabine given intermittently rather than continuously compared to classical CMF as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (Suppl): Abstract 1031.
5. Miles D, Vukelja S, Moiseyenko JA et al. Survival benefit with capecitabine/docetaxel versus docetaxel alone: Analysis of therapy in a randomized phase III trial. *Clinical Breast Cancer* 2004; 5(4): 273–278.
6. Verma S, Wong NS, Trudeau M et al. Survival Differences Observed in Metastatic Breast Cancer Patients Treated With Capecitabine When Compared With Vinorelbine After Pretreatment With Anthracycline and Taxane. *Am J Clin Oncol* 2007; 30: 297–302.
7. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03–05 study. *J Clin Oncol* 2009; 27(12): 1999–2006.
8. Cameron D, Casey M, Press M et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112(3): 533–543.

Přidání bevacizumabu k chemoterapii vede ke zlepšení celkového přežití žen s pokročilým karcinomem prsu

Svoboda M.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Účinnost bevacizumabu v kombinaci s chemoterapií v léčbě nemocných s pokročilým karcinomem prsu byla hodnocena v několika studiích fáze III. První studie AVF2119g, do které byly zařazeny především nemocné s pokročilým onemocněním, prokázala významné zvýšení počtu léčebných odpovědí v rameni s bevacizumabem, avšak neprokázala prodloužení doby přežití bez progresse onemocnění či celkového přežití [1]. V dalších studiích byl bevacizumab hodnocen v první linii léčby, a to v kombinaci s paklitaxelem ve studii E2100 [2], v kombinaci s docetaxelem ve studii AVADO [3] a v kombinaci s kapecitabinem nebo s antracykliny a taxany ve studii RIBBON-1 [4]. V těchto studiích vedlo přidání bevacizumabu k chemoterapii ke zvýšení četnosti odpovědí i k prodloužení doby přežití bez progresse onemocnění. Hodnocení celkového přežití nebylo v těchto stu-

díích primárním cílem, přesto ve studii AVADO a RIBBON-1 byla nemocným nabídnuta možnost léčby bevacizumabem v následující linii.

V jednotlivých studiích nebyly rozdíly v délce celkového přežití statisticky významné. Vzhledem k tomu, že řada lékařů považuje dobu celkového přežití za nejdůležitější parametr k hodnocení léčby, provedli Lee et al metaanalýzu jejich dat [5]. Při hodnocení efektivity léčby nemocných léčených v první linii potvrdili významné prodloužení doby přežití bez progresse onemocnění (HR = 0,63 (95% interval spolehlivosti 0,57–0,70)) a při zahrnutí dat ze všech tří studií bylo prokázáno i statisticky významné zlepšení celkového přežití (HR = 0,878 (0,771–0,999), $p = 0,048$) (obr. 1).

Autoři připouštějí, že metaanalýza a interpretace dat má své limity, avšak uzavírají, že u nemocných s pokročilým



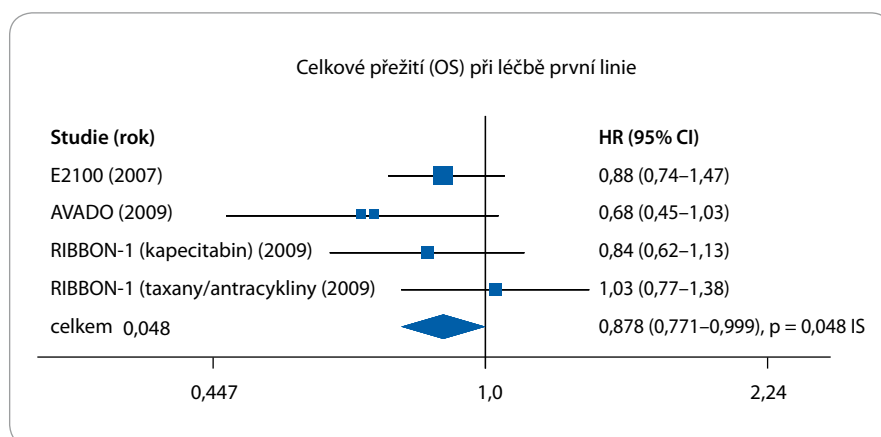
MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

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

HER2-negativním nádorem prsu je vždy nutné zvažovat i léčbu bevacizumabem. V Evropské unii je kombinace bevacizumabu s paklitaxelem k léčbě metastatického karcinomu prsu registrována od roku 2007, kombinace s docetaxelem od roku 2009. V České republice dosud nebylo rozhodnuto o úhradě bevacizumabu v této indikaci, a proto se bevacizumab zatím nestal standardní součástí léčby.

Literatura

1. Miller KD, Chap LI, Holmes FA et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *JCO* 2005; 23: 792–799.
2. Miller K, Wang M, Gralow J et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(26): 2666–2676.
3. Miles D, Chan A, Romieu G et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. *J Clin Oncol* 26: 2008 (Suppl): Abstr LBA1011.
4. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J et al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2009; 27: 15 (Suppl): Abstr 1005.
5. Lee JB, Woo OH, Park KH et al. Bevacizumab for salvage treatment of metastatic breast cancer: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Invest New Drugs* 2009 Sep 16.



Obr. 1. Metaanalýza studií fáze III s chemoterapií vs chemoterapií + bevacizumabem u nemocných s metastatickým karcinomem prsu. Podle [5].

Klinický registr AVASTIN

Němeček R.

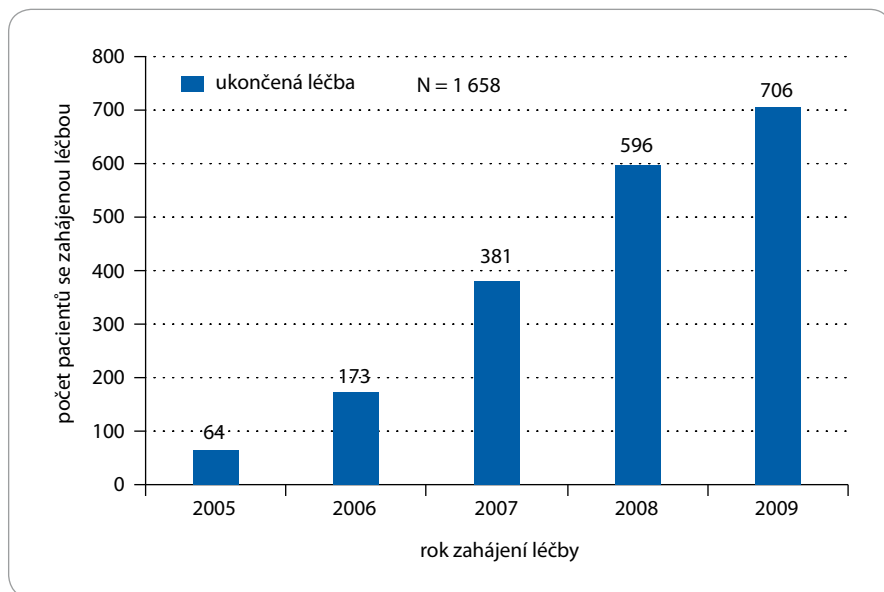
Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Bevacizumab (Avastin®) je humanizovaná monoklonální protilátka proti vaskulárnímu endotelovému růstovému faktoru (vascular endothelial growth factor – VEGF), která vycytává cirkulující VEGF v plazmě, a tím snižuje jeho stimulační efekt



MUDr. Radim Němeček

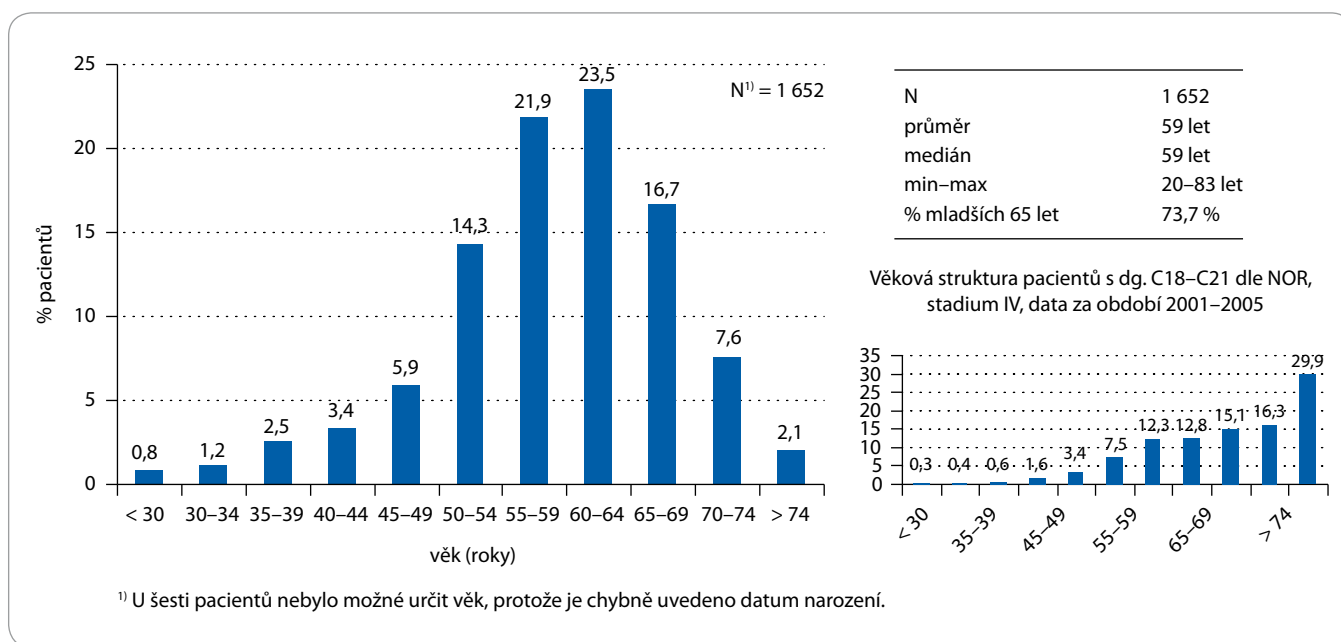
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: nemecek@mou.cz



Graf 1. Počet pacientů léčených Avastinem – rok zahájení léčby (s kompletním rokem 2009).

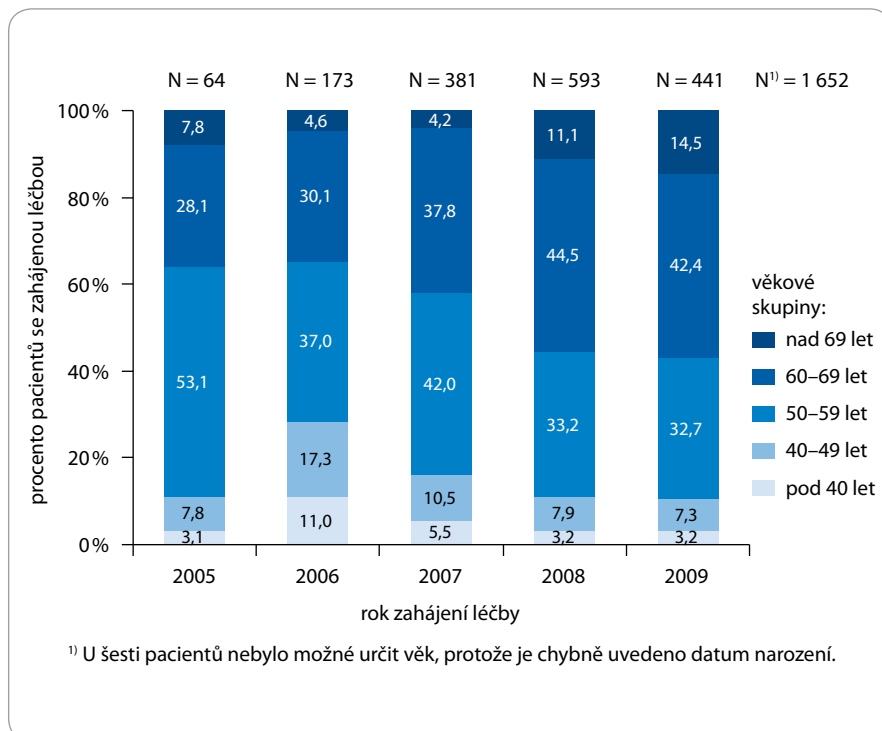
na nádorovou angiogenezi. Při léčbě bevacizumabem dochází k regresi patologické VEGF-dependentní cévní sítě v nádoru, k normalizaci VEGF-independentní nádorové cévní sítě a k inhibici nádorové neoangiogeneze. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří akcelerace hypertenze, proteinurie, zvýšené riziko arteriálních tromboembolických příhod a vliv na hojení ran.

Bevacizumab se používá v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC) především v kombinaci se standardní chemoterapií na bázi 5-fluo-



¹⁾ U šesti pacientů nebylo možné určit věk, protože je chybně uvedeno datum narození.

Graf 2. Zastoupení věkových kategorií.



Graf 3. Počet pacientů léčených Avastinem dle věkových skupin – rok zahájení léčby.

rouracilu (event. kapecitabinu) a oxaliplatinu (režim FOLFOX, XELOX) či irinotekanu (FOLFIRI, XELIRI), kde poměrně významně zvyšuje efektivitu této léčby (prodlužuje medián času do progresse onemocnění nad hranici 10 měsíců a medián celkového přežití až ke

30 měsícům). Dále je registrován k léčbě metastatického karcinomu prsu, metastatického nemalobuněčného plicního karcinomu a metastatického renálního karcinomu – v těchto indikacích se však zatím stále čeká na vyřešení úhrady ze strany zdravotních pojišťoven.

Klinický registr Avastin byl založen 1. 1. 2005 za účelem monitorace spotřeby a efektivity této finančně náročné biologické léčby. Do konce roku 2009 bylo do registru zařazeno celkem 1 920 pacientů s mCRC z 22 onkologických center – počty pacientů zařazených v jednotlivých letech od založení registru ukazuje graf 1. Věková struktura pacientů je znázorněna v grafu 2, její změny v průběhu jednotlivých let pak v grafu 3. Větší část (64 %) zařazených pacientů tvoří muži, ženy se na celkovém počtu pacientů podílí 36%. Naprostá většina pacientů (83,7%) byla léčena kombinací s Avastinem v rámci 1. linie paliativní chemoterapie (standardní indikace), 11,1% pak v rámci 2. linie a 2,7% pacientů dokonce v rámci 3. linie systémové paliativní léčby. Mezi používanými chemoterapeutickými režimy převažují FOLFOX 4 (28,2%) a XELOX (26,5%), následovány FOLFIRI (9,7%), Xeloda v monoterapii (5,3%), FOLFOX 6 (4,9%), XELIRI (4,1%) a FU/FA de Gramont (3,9%).

Z klinických registrů lze zjistit samozřejmě i řadu dalších údajů týkajících se např. efektivity léčby, času do progresse onemocnění nebo celkového přežití; tyto jsou však předmětem jiných sdělení. Informace o stavu ostatních klinických registrů ČOS budou pravidelně publikovány v obdobných sděleních.

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 22. 12. 2009 ve VFN Praha

Přítomni: Vorlíček, Vyzula, Aschermannová, Fínek, Bartoš, Stáhalová, Petruželka, Příbylová, Cwiertka, Abrahámová, Jelínková

Omluveni: Žaloudík, Feltl, Petera

Host: prof. Ryska, prof. Babjuk, doc. Dušek

1. Prof. Vorlíček přivítal přítomné, zahájil schůzi a předal slovo hostiteli prof. Petruželkovi.
2. Spectabilis prof. Zima přivítal členy výboru ČOS a přednesl slavnostní projev.
3. Prof. Vorlíček překontroloval zápis z minulé schůze výboru ČOS.
4. LHRH analogů a jejich postavení – referuje prof. Vyzula, prof. Petruželka, prof. Babjuk – názor Urologické společnosti a ČOS zůstává: „**Existující klinická data podporují indikaci goserelinu jako jediného LHRH analogu v kurativní indikaci (adjuvantní a neadjuvantní) léčby karcinomu prostaty. Pro paliativní indikace zůstávají k dispozici kromě goserelinu i leuprorelin a triptorelin.**“
5. Guidelines léčby gynekologických malignit České gynekologické společnosti, referuje prof. Petruželka – onkogynekologická skupina pracuje na guidelines, koncem poloviny ledna předloží definitivní návrhy guidelines gynekologické společnosti. Doc. Fínek je pověřen koordinací s guidelines ČOS a uvedením konzenzuální verze v Modré knize 2010, uzávěrka leden 2010. Eventuální návrhy poslat doc. Fínkovi a prof. Petruželkovi.
6. Redakční rada specializačního vzdělávání – referuje prim. Stáhalová. Výbor ČOS doporučuje zařadit do základů kurikula klinické onkologie blok radiační onkologie.
7. Návrh členů nové akreditační komise – výbor ČOS navrhuje následující členy pro obor klinická onkologie: Vorlíček, Fínek, Petruželka, Vyzula, Abrahámová, Aschermannová, Příbylová, Bartoš, Žaloudík, Klener, Konopásek, Prausová, Tomáš Svoboda – Plzeň, Tesařová, Petráková.
8. Audity KOC – členové výboru ČOS prof. Petruželka, prof. Vyzula, prof. Žaloudík vypracují návrh kritérií auditu KOC a předloží návrh výboru ČOS do červnového zasedání výboru k oponentuře. Výbor ČOS doporučuje při tvorbě návrhu kooperaci se SROBF a ostatními spolupracujícími obory.
9. Prim. Foretová se obrací na výbor ČOS s podnětem – nepovažuje metodu PCR za nutné vybavení KOC. Výbor ČOS se usnáší – problematika laboratorních metod včetně PCR bude řešena komisí pro reakreditace KOC.
10. Onkofórum květen 2010 – programem bude komplexní léčba a diagnostika nádorů ledvin a léčba of label všech onkologických diagnóz, termín onkofóra je 21. 5. 2010.
11. Prim. Aschermannová: referuje závěry z jednání **Jak se bude hradit zdravotní péče v roce 2010**. Platby se budou držet 100% hladiny roku 2008, budou snížena ohodnocení za specializovaná vyšetření, např. mamografický screening. U centrových léků bude stejný objem prostředků v roce 2010 jako za rok 2009. Členové výboru ČOS se aktivně účastnili jednání s plátcí péče v průběhu celého roku, výbor ČOS bude monitorovat vývoj úhrad nákladné i standardní péče.
12. Doc. Dušek podal zprávu o společné tiskové zprávě ÚZIS a ČOS k studii OECD Health at Glance 2009. Tisková zpráva konstatovala, že v letech 2001 až 2005 je onkologická péče v ČR svými výsledky plně srovnatelná s péčí ve vyspělých evropských zemích. Daná studie dále objektivně potvrzuje již dokumentované výsledky z NOR – především zřetelný nárůst pravděpodobnosti přežití onkologických pacientů mezi lety 1995 a 2005. Na druhou stranu studie nezakrývá stále relativně špatné výsledky ČR u nádorů kolorekta v důsledku velkého podílu pozdě diagnostikovaných pokročilých nádorů. Doc. Dušek vyzdvihl spolupráci s ÚZIS, celá studie byla velmi profesionálně připravena, odborně komunikována a na přípravu vlastní národní zprávy byl dostatek času. Tisková zpráva i sama studie jsou veřejné a lze je najít na portálu linkos.
13. Výbor ČOS předloženou tiskovou zprávu kladně hodnotí a děkuje za tuto iniciativu ÚZIS ČR, kolektivu IBA MU a doc. Duškovi.
14. Běh naděje – vybráno 660 000 Kč, výbor ČOS vypisuje pro onkologická pracoviště výběrové řízení na přístroj pro onkologii (terapie i diagnostika), vítěz obdrží na částečnou úhradu 660 000 Kč včetně DPH, spoluúčast žádajících 30% z ceny přístroje včetně DPH, minimálně 300 000 Kč.
15. Nabídka firmy REKESH – propagační služby – výbor ČOS bere na vědomí.
16. Návrh prim. Vydry – hrazení ošetřovacího dne typu Následná onkologická paliativní péče. Výbor ČOS podporuje potřebu specifikace lůžka pro onkologickou paliativní péči včetně stanovení úhrady nákladů na integrovanou onkologickou a paliativní péči. ČOS v této problematice bude úzce spolupracovat s ČSPM, za ČOS byla pověřena prim. Aschermannová. Jedná se o přípravu obecného řešení problematiky paliativní péče v ČR.
17. Doc. Dušek předložil výboru ČOS zprávu o udělení edukačního grantu formou daru od firmy Novartis. Finance jsou striktně určeny na podporu celoživotního a mezioborového vzdělávání v onkologii – vzhledem k velmi omezené lhůtě na vyřízení smluvních ná-

ležitostí na konci roku jsou tyto prostředky uloženy na kontě Masarykovy univerzity – MU (550 000 Kč). Smlouva zavazuje MU uvolnit prostředky na konkrétní podprojekty pouze se souhlasem výboru ČOS. Byly navrženy 3 oblasti pro čerpání prostředků:

- a) podpora vzdělávání mladých onkologů v oblasti nových terapeutických trendů (tuto oblast odborně zajistí prof. Vyzula);
- b) elektronické edukační materiály pro sceningové programy ZN na www.linkos.cz;
- c) podpora mezioborových edukačních projektů v oblasti diagnostiky a léčby onkologických onemocnění.

Především pro oblast c) lze předkládat konkrétní návrhy edukačních projektů (školení, semináře, vydání materiálů) – do 5. 2. 2010 na adresu dusek@iba.muni.cz. Je možné financovat i několik takových projektů s rozpočtem v desítkách tisíc Kč. Bližší rozpracování této agendy včetně rozpočtu připraví do únorového výboru doc. Dušek.

18. Firma Roche s. r. o. věnovala výboru ČOS 50 000 Kč na zakoupení Educational Book ASCO 2009. Výbor ČOS děkuje.
19. Prof. Vyzula referuje o hodnotících zprávách SÚKL – paclitaxel, gemcitabin, IA, připravuje se hodnotící zpráva pro adjuvantní imatinib u GIStu. Prof. Vyzula seznamuje výbor s návrhem reakce, výbor ČOS souhlasí. Výbor ČOS děkuje prof. Vyzulovi za monitoraci HZ a reakce na ně.
20. Výbor vyhlašuje Cenu ČOS za rok 2009, v oblasti nejlepší původní práce a monografie, přijímá návrhy do konce února do rukou předsedy ČOS. V obou kategoriích budou vyhlášena pouze první místa, každé oceněno 50 000 Kč, obě ceny nemůže získat identická osoba. Soutěžící musí být členem ČOS.
21. Prof. Michálek reaguje na nesouhlas výboru ČOS s poskytnutím garance pro výběr peněz v lékárnách na vědecký projekt, výbor ČOS bere na vědomí, rozhodnutí výboru však trvá.
22. Vyjádření České onkologické společnosti ČLS JEP k aktivitám společnosti European Laboratory of Preventive Cancer Diagnostics – ELPCD s. r. o. se sídlem v Brně jako Evropská laboratoř preventivního protirakovinného vyšetření a diagnózy zastupovaná ředitelkou Ing. Slezákovou a odborným poradcem RNDr. Slezákem nabízí na svých webových stránkách www.elpcd.cz vyšetření odhalující jakýkoli typ onkologického onemocnění v jakémkoli stadiu z jedné kapky krve. Cena vyšetření činí 2 700 Kč.
Onkologická onemocnění jsou značně heterogenní procesy, pro které neexistuje jediný dostatečně specifický a senzitivní marker, jehož vyšetření by mohlo klientovi poskytnout informaci, kterou nabízí firma ELPCD, tj. „uklidním se, budu-li zcela zdrav“. V případě „pozitivních“ výsledků si firma podmiňuje nutnost zpoplatněného retestování v různé frekvenci s časovým odstupem. Z pohledu České onkologické společnosti ČLS JEP se jedná o neseriózní jednání s primárně finančním zájmem, které může poškodit eventuální klienty ELPCD falešně pozitivním či falešně negativním výsledkem bez kontextu klinického stavu pacienta hodnoceného lékařem. Výbor ČOS varuje před touto aktivitou ELPCD s. r. o. jak odbornou, tak laickou veřejnost.
23. Záštitu ČOS byla udělena Setkání klubu mladých onkologů 11.–13. 6. 2010 Medlov.
24. Noví členové ČOS: Stanislav Batko, Praha, Aleš Ryska, Hradec Králové, Josef Vlachář, Praha, Adam Paulík, Hradec Králové, Ludmila Hlůžková, Zlín
25. Výbory ČOS v první polovině roku 2010: 19. 1. VFN v 11 hod, 16. 2. MOÚ, 23. 3. Plzeň, 13. 4. Ostrava, 21. 5. MOÚ, 15. 6. Liberec – není-li uvedeno jinak, výbor ČOS začíná v 10 hod.
26. Prof. Petruželka – Labtest online bude vyvěšen na www.linkos.cz.
27. Prof. Ryska – připravuje se projekt Specializace chirurgických pracovišť včetně standardů pro onkochirurgické výkony, za výbor ČOS pověřuje za sebe koordinátory prof. Žaloudíka, prof. Rysku.
28. Prof. Vyzula – žádá o příspěvky úpravy do Modré knihy 2010, deadline 10. 1. 2010.
29. Prof. Vyzula – navrhuje pořádat některé semináře IPVZ v Brně – aktuální stavy v onkologii, paliativní medicína v onkologii, lymfomy pro onkology. Vedoucí katedry prof. Petruželka souhlasí, výbor ČOS také.
30. Prim. Jelínková – žádá o dostupnost dat pro okresní správce NOR dle platné metodiky, výbor souhlasí.

Prezenční listina výboru ČOS za rok 2009

	přítomen	nepřítomen
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.	9×	–
prof. MUDr. Jitka Abrahámová, CSc.	7×	2×
prim. MUDr. Alexandra Aschermannová	9×	–
prim. MUDr. Jiří Bartoš	9×	–
doc. MUDr. Karel Cwierka, Ph.D.	7×	2×
doc. MUDr. Jiří Fínek, Ph.D.	7×	2×
prim. MUDr. David Feltl, Ph.D.	4×	5×
prim. MUDr. Alena Jelínková	7×	2×
prof. MUDr. Jiří Petera, CSc.	5×	4×
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.	7×	2×
MUDr. Olga Přibylková	8×	1×
MUDr. Vladimíra Stáhalová	8×	1×
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.	7×	2×
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.	1×	8×

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 19. 1. 2010 ve VFN Praha

Přítomni: Vorlíček, Fínek, Petruželka, Bartoš, Vyzula, Cwiertka, Abrahámová, Feltl, Stáhalová, Petera, Aschermannová, Jelínková, Příbylová

Omluveni: Žaloudík

1. Zahájení schůze výboru ČOS – prof. Vorlíček, prof. Petruželka.
2. Kontrola zápisu z minulé schůze výboru ČOS.
3. Dr. Nováková přednesla informace o stále se zvyšující návštěvnosti stránek linkos.cz svědčící o mimořádné kvalitě webových stránek jak pro odbornou, tak pro laickou veřejnost – elektronická verze zprávy je přílohou zápisu (viz www.linkos.cz).
4. Stanovení deadline pro výběrové řízení na přístrojové vybavení z prostředků Běhu naděje (viz zápis z minulé schůze): **15. února 2010**.
5. Stanovení deadline pro Cenu ČOS za rok 2009 v oblasti nejlepší práce a monografie (viz zápis z minulé schůze): **15. února 2010**.
6. Prof. Vyzula informoval o připravovaných vzdělávacích školicích akcích v klinické onkologii, které proběhnou pod hlavičkou IPVZ v koordinaci s plánovanými akcemi Katedry klinické onkologie IPVZ.
7. Diskuze členů výboru ČOS o koncepci postgraduálního vzdělávání pro obor klinické onkologie:
 - dvouletý interní kmen je v konsenzu všech členů výboru
 - otázka je dvouleté trvání předatestační specializační průpravy, které není zcela v souladu s evropským doporučením
 - návrh zařazení dvouměsíčního vzdělávacího pobytu na oddělení klinické onkologie v rámci interního kmene bude diskutován (Vyzula, Petera, Petruželka, Jelínková)
8. Nominace ČOS do pracovní skupiny pro obor intenzivní medicína:
Návrhy – prof. R. Vyzula, dr. A. Poprach, prim. J. Bartoš, dr. M. Sochor, prof. L. Petruželka, dr. S. Argaláčová.
9. **Dr. Zuzana Friedmannová – VZP – informace o navrhovaném způsobu úhrady léčivých přípravků dle zvláštní smlouvy pro rok 2010: Návrh VZP:** vytvoření „budgetu“ pro jednotlivé KOC pro centrová léčiva, tento systém úhrady umožní přesuny finančních objemů mezi jednotlivými ATC skupinami, resp. dg. skupinami, jeho nevýhodou je ztráta vazby finančních prostředků na pacienta, což v případě migrace pacientů mezi KOC není optimální. Pojistka obsažená v úhradovém dodatku zajistí, že není možné použít v nemocnicích prostředky na jiné účely. **Stanovisko ČOS:** Výbor společnosti je překvapen opětovnou změnou systému úhrad, když VZP na posledním fóru onkologů (zápis je k dispozici) deklarovala svůj záměr nezavádět znovu systém „budgetů“ a tento návrh považuje za krok zpět. **VZP:** Nové molekuly – budou předmětem jednání s VZP, event. bude žádost pro správní radu o navýšení finančního plánu pro každou novou molekulu pro léčbu nádorových onemocnění a výsledek zveřejní.
Stanovisko ČOS: nová indikace již používaného léku má stejnou váhu jako zavedení nového léku. VZP upozornila na nutnost správného hlášení do ENP, budou zaslány tabulky s počtem pacientoměsíců k opravě, pacientoměsíce budou jedním z parametrů v úhradovém dodatku.
Pozn.: Diagnostická skupina karcinomu plic bude ošetřena samostatným finančním „budgetem“, který připraví VZP.
10. Prof. Vorlíček informoval o připravované tiskové konferenci ČOS k financování zdravotnictví v úterý **23. 2. 2010** v 10 hod v Praze – místo konání bude upřesněno.
11. Dopis dr. Zárubové k problematice chemoterapie u LG MG – výbor ČOS souhlasí s indikací na základě evidence pro LG gliomy, podmínkou je uzavření smlouvy s plátcí péče.
12. Záštitou byla udělena pro světový kongres ISOPP (International Society of Oncology Pharmacy Practitioners), který se bude konat v Praze ve dnech 5.–8. 5. 2010. Veškeré informace jsou na webových stránkách konference.
13. Noví členové ČOS: Zajíčková, Praha, Pokorná, Praha, Lachnitová, Olomouc, Šálková, Olomouc, Miková, Olomouc, Rabčanová, Olomouc.
14. Prof. Vyzula – systém a pravidla získávání a používání dat z klinických registrů pro vědecké účely bude kompletně zveřejněn na stránkách www.linkos.cz.
15. Prof. Vyzula organizuje Klub onkologických juniorů – KOJ – kompletní informace a možnost zapojení nových aktivistů budou vystaveny na stránkách www.linkos.cz.
16. Návrh na založení kooperativní skupiny zabývající se komplexní problematikou renálních karcinomů. Zájemci nechtě se přihlásí na adresu jana.cisarova@vfn.cz, Onkologická klinika 1. LF UK.
17. Prof. Abrahámová – financování NOR zůstane beze změny.
18. Prof. Abrahámová informovala, že počátkem prosince se konal v Brně certifikovaný kurz pro sestry NOR (kurz byl sponzorován). V letošním roce bude jeho opakování, a to 1–2krát podle potřeby.
19. Závěr a pozvání na 16. 2. 2010 do Brna na další schůzi výboru ČOS.

Tarceva = pokrok ve 2. linii léčby nemalobuněčného karcinomu plic
Tarceva + gemcitabin = pokrok v 1. linii léčby karcinomu pankreatu

1 tableta denně prokazatelně prodlužuje život Vašich nemocných

 **Tarceva**[®]
erlotinib



Více informací o Tarcevě
naleznete na

www.tarceva.cz

Základní informace o přípravku Tarceva[®]

Držitel rozhodnutí o registraci: Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY, Velká Británie. **Léčivá látka:** erlotinibum.
Schválená indikace pro použití: Léčba pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic v případě, že alespoň jednou došlo k selhání předchozí chemoterapeutické léčby. V kombinaci s gemcitabinem léčba pacientů s metastazujícím karcinomem pankreatu. Při předepisování přípravku Tarceva by měly být brány v úvahu faktory spojené s prodloužením doby přežití. **Kontraindikace:** Vážná přecitlivělost na erlotinib nebo na kteroukoliv z pomocných látek. Léčba Tarcevou se nedoporučuje u nemocných s těžkou poruchou funkce jater a/nebo ledvin. **Zvláštní upozornění:** Silné induktory CYP3A4 mohou snižovat účinnost erlotinibu, zatímco silné inhibitory CYP3A4 mohou navodit jeho zvýšenou toxicitu. Kuřákům je třeba doporučit přerušit kouření, protože jinak může dojít ke snížení plazmatických koncentrací erlotinibu. Při akutním výskytu nových a/nebo progresivních nevysvětlených plicních symptomů jako např. dyspnoe, kašel a horečka, by měla být terapie přípravkem Tarceva přerušena až do vyhodnocení diagnózy. Pokud je diagnostikována intersticiální plicní nemoc, je třeba podávání přípravku Tarceva přerušit a zahájit potřebnou léčbu. Byly zaznamenány vzácné případy výskytu hypokalémie a renálního selhání (včetně fatálního) jako následek těžké dehydratace, především u pacientů současně léčených chemoterapií. Vzácně byly během podávání Tarcevy hlášeny případy jaterního selhání (včetně fatálního). Léčba Tarcevou se nedoporučuje u nemocných s těžkou poruchou funkce jater a/nebo ledvin. Tarceva se nedoporučuje podávat současně s léky ovlivňujícími pH v horní části trávicího traktu. **Klinicky významné interakce:** Viz platné Souhrny údajů o přípravku Tarceva. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly únava, vyrážka a průjem. **Další nežádoucí účinky:** infekce, anorexie, dyspnoe, paronychie, xerodermie, krvácení do zažívacího traktu, abnormální funkční jaterní testy, keratitida. **Dávkování a způsob podávání:** Viz platné Souhrny údajů o přípravku Tarceva. **Dostupná balení přípravku:** Potahované tablety 30 × 150 mg erlotinibu, 30 × 100 mg erlotinibu a 30 × 25 mg erlotinibu. **Datum poslední revize textu:** 27.1.2009. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podmínky uchování:** Žádné zvláštní podmínky nejsou vyžadovány. Další informace o přípravku získáte z platných Souhrnů údajů o přípravcích Tarceva nebo na adrese: Roche, s.r.o., Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, telefon 220 382 111.

Klener P., Klener P. jr.

Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii.

Praha: Grada Publishing 2010. 232 str. ISBN: 978-80-247-2808-7.

Počátkem roku se dočkala slavnostního křtu monografie autorů Pavel Klener a Pavel Klener jr. s názvem Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii. Rozsahem nevelká monografie podává odborné onkologické veřejnosti ucelený pohled na všechny aspekty moderní léčby zhoubných nádorových chorob. Unikátní a zcela nad rámec podobných monografií tohoto typu jsou nejnovější poznatky o molekulárních mechanismech účinku velmi různorodých farmak a léčebných přístupů. Autoři tak umožňují nahlédnout nejenom do tajů a úskalí terapeutických manipulací maligní buňky, ale inspirují čtenáře k modernímu vědeckému chápání nádorového procesu a k využívání poznatků o molekulárních defektech nádorové buňky a možnostech jejich nápravy cestou cílené, molekulárně-biologické manipulace, která je již v současné době v mnoha případech určujícím faktorem léčebné strategie.

Textová část monografie má 197 stran a je členěna na obecnou a speciální část. Ve 12 subkapitolách obecné části díla je koncizním způsobem pojednáno nejenom o standardních a široce používaných protinádorových agens, obecně známých jako chemoterapeutika-cytostatika a imunoterapeutika, ale i o řadě nových farmak, z nichž některá již do-

znala klinického využití a jiná jsou teprve ve stadiu širšího klinického výzkumu.

V dílčích subkapitolách se tak čtenář dozvídá o pokrocích a možnostech chemoprevence nádorů, o epigenetické terapii, induktorech diferenciaci a o teoretických základech genové léčby neoplazií. Těžiště obecné části představují subkapitoly 9, 10, 11, které jsou věnovány monoklonálním protilátkám a cílené protinádorové léčbě, tj. přístupům, které inhibují proliferaci maligních buněk a selektivně korigují onkogenní defekty nádorové buňky na úrovni intranukleární, cytoplazmatické, membránové i v bezprostředním nádorovém *milieu*. V této obsahově velmi bohaté části dominují inhibitory tyrozinkináz, inhibitory proteinu RAS, inhibitory telomeráz, induktory apoptózy, inhibitory angiogeneze a přístupy, které upravují patologickou funkci buněčných signálních proteinů. Bez ohledu na to, že v klinickém použití je doposud jenom několik látek z těchto skupin, je již v současné době zřejmé, že další výzkum a zavádění těchto nových agens bude v brzké době znamenat kvalitativní změnu v léčbě onkologicky nemocných. V tomto smyslu je monografie unikátní a nadčasová.

Ve speciální části monografie v rozsahu 50 stran autoři podávají charakteristiku nově zaváděných přípravků,

včetně mechanismu účinku, farmakokinetiky, indikačních oblastí, dávkování a nežádoucích účinků. Čtenář je rovněž seznamován s řadou farmak, která jsou recentními produkty onkologického výzkumu a jejichž preklinické hodnocení a první klinické zkušenosti je předurčují jako perspektivní protinádorová léčiva.

Kladem monografie jsou citace, většinou charakteru recentních review prací, které jsou součástí každé subkapitoly, a umožňují tak získat podrobnější informace o jednotlivých tématech. Ocenění jistě získá nadstandardní kvalita tisku a zejména pak nepřeborné množství vynikající barevné obrazové a tabelární dokumentace. Četná schémata umožňují čtenáři pochopit taje molekulárních pochodů buňky a orientovat se v mechanismech, jimiž se ubírá současná věda ve snaze napravovat či odstraňovat poruchy, které vedou k maligní přeměně buňky, resp. jsou součástí nádorového procesu.

Výběrem nelehké problematiky, způsobem jejího zpracování a rozsahem nabízených informací tato nová monografie zaplňuje určitou mezeru v domácí onkologické bibliografii. Ocenění a využití jistě dozná nejenom u onkologické lékařské veřejnosti, ale i u studentů v pre- i postgraduální výchově.

prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc.



Inhibice receptorů uvnitř buňky přináší naději na život

Tyverb[®] v kombinaci s kapecitabinem v léčbě ErbB2 (HER2)-pozitivního pokročilého nebo metastatického karcinomu prsu.



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

NÁZEV A LÉKOVÁ FORMA: TYVERB 250 mg, potahované tablety. **SLOŽENÍ:** Lapatinibum ditosylatum monohydricum v množství odpovídajícím 250 mg lapatinibu. **INDIKACE:** Tyverb je v kombinaci s kapecitabinem indikován k léčbě pacientů s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, jejichž nádory ve zvýšené míře exprimují ErbB2 (HER2) a u kterých došlo k progresi onemocnění po předchozí léčbě, která musí zahrnovat anticykliny a taxany a dále léčbu trastuzumabem pro metastazující onemocnění. **DÁVKOVÁNÍ:** Lapatinib se užívá v kombinaci s kapecitabinem. Doporučená dávka lapatinibu je 1250 mg (tj. pět tablet) užíváných jedenkrát denně kontinuálně. Denní dávka se nemá dělit. Lapatinib se užívá buď nejméně jednu hodinu před nebo nejméně jednu hodinu po jídle. Ke snížení variability u každého jednotlivého pacienta by mělo být užívání lapatinibu vzhledem k podání jídla standardizováno, např. vždy před jídlem. Doporučená dávka kapecitabinu je 2000 mg/m²/den užíváných ve 2 dávkách po 12 hodinách ve dnech 1 – 14 v průběhu 21denního cyklu. Kapecitabin se užívá s jídlem nebo během 30 minut po jídle. *Odložení nebo snížení dávky u srdečních příhod, intersticiální plicní nemoci/pneumonie a jiné toxicity viz SPC.* Doporučení týkající se odložení nebo snížení dávky kapecitabinu jsou uvedena v informaci o použití kapecitabinu. **SPECIÁLNÍ SKUPINY PACIENTŮ:** U pacientů s mírným až středně závažným poškozením ledvin není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin se doporučuje zvýšená opatnost, u těchto pacientů nejsou žádné zkušenosti s podáváním lapatinibu. U pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater by měl být lapatinib podáván se zvýšenou opatností. Podávání dětem se nedoporučuje. U pacientů starších 65 let jsou k dispozici pouze omezené údaje o podávání lapatinibu. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou nebo kteroukoli pomocnou látku. Kontraindikace a údaje o bezpečnosti při užívání lapatinibu v kombinaci s kapecitabinem - viz informace o použití kapecitabinu. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Před zahájením léčby je třeba se ujistit, že LVEF pacienta je před léčbou v rozmezí stanovených normálních hodnot. V průběhu léčby lapatinibem je třeba průběžně hodnotit LVEF. Pacienti je třeba sledovat s ohledem na možný rozvoj příznaků plicní toxicity. Opatnost je nezbytná při podávání lapatinibu pacientům se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater a závažnou poruchou funkce ledvin. Jaterní funkce (transaminázy, bilirubin a alkalická fosfatáza) mají být zhodnoceny před zahájením léčby a dále jednou měsíčně nebo podle potřeby na základě klinických příznaků. Při léčbě lapatinibem byl hlášen průjem, včetně průjmu těžkého. Důležitá je preventivní léčba průjmu pomocí antidiarhoik. **INTERAKCE:** Je třeba se vyhnout současnému podávání lapatinibu se známými induktory anebo

se silnými inhibitory CYP3A4. Grapefruitová šťáva se nemá v průběhu léčby konzumovat. Přípravek se nemá podávat s látkami zvyšujícími pH žaludku. Při užívání lapatinibu v kombinaci s paklitaxelem (175 mg/m² každé tři týdny) se může objevit těžká neutropenie s průměrem. Současné podávání lapatinibu s kapecitabinem nebo trastuzumabem neovlivňovalo významně farmakokinetiku těchto látek (nebo metabolitů kapecitabinu) ani lapatinibu. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Adekvátní údaje nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Potenciální riziko pro člověka není známo. Lapatinib se nemá v těhotenství podávat, pokud to není nezbytně nutné. Ženy v reprodukčním věku musí být upozomeny na nutnost používání účinné antikoncepce v průběhu léčby. U žen, které jsou léčeny lapatinibem, musí být kojení ukončeno. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Velmi časté a současně nejčastější: průjem, nauzea a zvracení, palmární-plantární erytrodysestézie [PPE] a vyrážka včetně akneiformní dermatitidy. Incidence PPE ve skupině užívající lapatinib s kapecitabinem byla podobná incidenci zaznamenané ve skupině užívající samotný kapecitabin. Další velmi časté nežádoucí účinky: dyspepsie, zácpa, bolesti břicha, anorexie, suchá kůže, stomatitida, záněty sliznic, bolesti končetin a zad, nespavost, únava. **Časté:** snížení ejekční frakce levé srdeční komory (přibližně u 1 % pacientů), bolesti hlavy, hyperbilirubinémie, hepatotoxicita. **Méně časté:** Intersticiální plicní nemoc (pneumonie). **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI:** Inhibitor proteinkinázy, skupina: ATC kód: L01XE07, inhibitor intracelulární tyrosinkinázové domény receptorů EGFR (ErbB1) a ErbB2 (HER2). **UCHOVÁVÁNÍ:** při teplotě do 30 °C. **DOBA POUŽITELNOSTI:** 2 roky. **BALENÍ:** Jedna krabička obsahuje 70 tablet v blistru po 10 tabletech. Vícečetné balení obsahuje 140 potahovaných tablet a skládá se ze 2 balení o obsahu 70 tablet ve vnějším obalu. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Glaxo Group Ltd., Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Velká Británie. **REG. ČÍSLO:** EU/1/07/440/001-002. **REGISTRACE:** 10. 6. 2008. **REVIZE TEXTU:** 26. 2. 2009. **DOSTUPNOST LÉKU:** Lék je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím léku si prosím přečtěte úplný Souhřm údajů o přípravku nebo se obraťte na společnost GSK s.r.o. SPC je platné ke dni vydání propagačního materiálu: 1. 9. 2009.

GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pančrácí 17/1685, 140 211 Praha 4
tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444
e-mail: gsk.czmail@gsk.com, www.gsk.cz, www.GSKOncology.com

KLINICKÁ ONKOLOGIE

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

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

MUDr. Petr Čoupek
MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.
MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
Mgr. Dana Králová

výkonný redaktor

MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Jiří Novák
prof. MUDr. Aleš Rejthar, CSc.
doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D.
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
MUDr. Olga Babušíková, DrSc., Bratislava
MUDr. Otakar Bednařík, CSc., Brno
MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Ludovít Jurga, DrSc., Trnava
doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno
prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava

doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno
prof. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. MUDr. Zdeněk Pačovský, CSc., Brno
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., Praha
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2010

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně

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

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

Časopis Klinická onkologie je uveden na Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR, schváleném Radou pro výzkum a vývoj vlády ČR.

Nakladatel: Medica Healthworld, a.s., ve spolupráci s Ambit Media, a.s., Media Hall, Bidláky 20, 639 00 Brno, tel./fax: +420 533 337 340/312.

Odpovědná redaktorka: Ambit Media, a.s. – Mgr. Jana Lounová, e-mail: jana.lounova@ambitmedia.cz.

Grafická úprava: Medica Healthworld, a.s. – Pavel Richter. Jazyková korektorka: Mgr. Alena Šmídová.

Vychází 6krát ročně. Předplatné na rok 2010 činí 540 Kč (22 eur).

Informace o předplatném podává a objednávky předplatitelů přijímá: Pavla Hrouzková, e-mail: pavla.hrouzkova@ambitmedia.cz.

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá:

Mgr. Dana Stripaiová, e-mail: dana.stripaiova@ambitmedia.cz, tel.: 725 778 001.

Rukopisy zasílejte na adresu:

Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, e-mail: klinickaonkologie@mou.cz.

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

nová hvězda na onkologickém trhu



SPOLEHLIVÁ GENERIKA OD ORIGINÁLNÍ SPOLEČNOSTI

kompletní onkologická péče



Herceptin[®] je základem péče pro ženy s HER2 pozitivním časným a metastatickým karcinomem prsu

HERCEPTIN[®] 150 mg

Základní informace o přípravku

- **Účinná látka:** trastuzumabum
- **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration Ltd., Welwyn Garden City, Velká Británie
- **Registrační číslo:** EU/1/00/145/001
- **Indikace:** Léčba metastazujícího karcinomu prsu u pacientů, jejichž nádory ve zvýšené míře exprimují HER2 (human epidermal receptor 2): **a)** v monoterapii u pacientů, kteří byli pro své metastazující nádorové onemocnění již léčeni nejméně 2 chemoterapeutickými režimy; **b)** v kombinaci s paklitaxelem k léčbě pacientů, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastatického nádorového onemocnění a pro něž léčba antracyklinem není vhodná; **c)** v kombinaci s docetaxelem k léčbě pacientů, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastatického nádorového onemocnění; **d)** v kombinaci s inhibítorem aromatázy k léčbě postmenopauzálních pacientek s metastatickým karcinomem prsu s pozitivitou hormonálních receptorů, dosud neléčených trastuzumabem. Léčba pacientů s HER2 pozitivním časným karcinomem prsu po chirurgickém zákroku, chemoterapii (neoadjuvantní nebo adjuvantní) a radioterapii (pokud je to relevantní).
Herceptin v kombinaci s kapecitabinem nebo 5-fluorouracilem a cisplatinou je indikován k léčbě nemocných s HER2-pozitivním metastazujícím adenokarcinomem žaludku nebo gastro-esofageálního spojení, kteří dosud nebyli léčeni pro metastazující onemocnění.
- **Kontraindikace:** Pacienti se známou přecitlivělostí na trastuzumab, myší proteiny nebo na některou z pomocných látek. Pacienti, kteří z důvodu komplikací spojených s pokročilým onkologickým onemocněním trpí klidovou dušností nebo vyžadují podpůrnou kyslíkovou terapii.
- **Upozornění:** Stanovení HER2 musí být provedeno ve specializované laboratoři při zajištění dostatečné validace testovacích postupů. Užití samotného Herceptinu je spojeno s určitým rizikem kardiotoxicity, současné podávání přípravku v kombinaci s antracykliny toto riziko zvyšuje. U nemocných, kterým byly antracykliny podávány v minulosti, je riziko kardiotoxicity nižší než při současném podávání. Bezpečnost pokračování léčby nebo opětovného zahájení léčby přípravkem u pacientů s projevy kardiotoxicity nebyla prospektivně hodnocena. Nicméně u většiny pacientů, u kterých došlo v pilotních studiích s přípravkem k rozvoji srdečního selhání, se klinický stav zlepšil po podání standardní léčby. U většiny pacientů se srdečními příznaky a prokazatelným prospěchem z léčby se pokračovalo v týdenní terapii přípravkem Herceptin bez dalších klinických srdečních příhod.
- **Klinicky významné interakce:** Studie lékových interakcí u lidí nebyly s přípravkem Herceptin prováděny. Riziko vzniku interakcí se současně užívanými přípravky proto nemůže být vyloučeno.
- **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky** při léčbě Herceptinem v monoterapii nebo v kombinaci s paklitaxelem byly příznaky spojené s podáním infuzí (obvykle po první infuzi přípravku) - hlavně horečka a/nebo třesavka, méně často nauzea, zvracení, bolest, ztuhlost, bolest hlavy, kašel, závratě, vyrážka, astenie, dušnost; zřídka hypotenze, hypertenze, bronchospasmus, tachykardie, dechová tíseň, angioedém; alergické a hypersenzitivní reakce. Některé z těchto reakcí mohou být závažné. Dalšími čtenějšími nežádoucími účinky byly bolesti břicha, astenie, bolest na hrudi, třesavka, horečka, bolest hlavy, nespecifikovaná bolest; průjem, nauzea, zvracení; artralgie, myalgie, vyrážka, vypadávání vlasů. Byly zaznamenány izolované případy závažných plicních příhod, které v několika případech vedly k úmrtí pacienta. Tyto příhody mohou být součástí reakcí spojených s podáním infuze nebo k jejich výskytu může dojít později po podání přípravku. U nemocných léčených přípravkem Herceptin byly zaznamenány některé projevy srdeční toxicity jako snížení ejekční frakce a příznaky srdečního selhání, např. dušnost, ortopnoe, zvýšený kašel, plicní edém a třetí srdeční ozva.
- **Dávkování a způsob podání:** Herceptin by měl být podáván pouze nemocným s nádory se zvýšenou HER2 expresí, nebo nemocným jejichž nádory vykazují amplifikaci genu HER2 zjištěnou a vyhodnocenou odpovídající metodou. Léčba přípravkem Herceptin by měla být zahájena pouze lékařem, který má dostatečné zkušenosti s podáváním cytotoxické chemoterapie. Příslušné informace o dávkování a způsobu podání Herceptinu v monoterapii a ve výše uvedených kombinacích v nasyčovacích a následujících dávkách viz platný Souhrn údajů o přípravku Herceptin.
- **Dostupná balení přípravku:** Herceptin 150 mg, prášek pro koncentrát pro přípravu infúzního roztoku v injekční lahvičce.
- **Podmínky uchovávání:** Při teplotě 2 °C až 8 °C. Po rekonstituci se sterilní vodou na injekce je rekonstituovaný roztok fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 48 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C.
- **Datum poslední revize textu:** 19. 1. 2010



Herceptin[®]
trastuzumab

Precision • Power • Promise



Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. K léčbě karcinomu prsu je léčivý přípravek hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, o úhradě k léčbě karcinomu žaludku dosud nebylo rozhodnuto. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Herceptin nebo na adrese: **Roche, s.r.o., Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, telefon 220 382 111.** Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) www.emea.europa.eu