
klinická onkologie

1/2009

ROČNÍK / VOLUME 22

15. února 2009

vydává / PUBLISHER
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ
CZECH MEDICAL ASSOCIATION
J. E. PURKYNĚ
IČO 444359

V NAKLADATELSTVÍ / PUBLISHING HOUSE
ApS BRNO, spol. s r. o.
IČO 00543535
Božetěchova 2
612 66 Brno
e-mail: papezova@aps-brno.cz

REDAKCE / EDITORIAL OFFICE
Masarykův onkologický ústav Brno
Žlutý kopec č. 7
656 53 Brno

Sekretář redakce / Journal coordinator
Brian Fait
mobil: 775 368 144
Přijetí příspěvků:
e-mail: vukfait@gmail.com
e-mail: fait.brian@gmail.com

Tiskne Moravská typografie, a. s.
Brno, Moravské náměstí 13
IČO 15549763

Vychází 6krát ročně / Issued six times a year
Roční předplatné 180 Kč
pro studenty LF 90 Kč

Expedici na základě roční objednávky
vyřizuje redakce

Ministerstvo kultury ČR
MK ČR 5158
ISSN 0862-495 X (print)
ISSN 1802-5307 (online)

INTERNET – vstupní adresa:
<http://www.linkos.cz>
<http://www.mou.cz>

INDEXED IN EXCERPTA MEDICA
EXCERPTED IN BIBLIOGRAPHIA
MEDICA CZECH

ČASOPIS ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI
A SLOVENSKEJ ONKOLOGICKEJ SPOLOČNOSTI

THE JOURNAL OF THE CZECH AND SLOVAK
ONCOLOGICAL SOCIETIES

VÝKONNÁ REDAKČNÍ RADA
MANAGING EDITORS

VEDOUcí REDAKTOR
EDITOR-IN-CHIEF REJTHAR ALEŠ

VÝKONNÝ REDAKTOR
DEPUTY EDITOR FAIT VUK

REDAKTOŘI
ASSOCIATE EDITORS

ČOUPEK PETR, Brno	SVOBODA MAREK, Brno
FORETOVÁ LENKA, Brno	VALÍK DALIBOR, Brno
HÁJEK ROMAN, Brno	VORLÍČEK JIŘÍ, Brno
KOCÁK IVO, Brno	ŽALOUĐÍK JAN, Brno

REDAKČNÍ RADA
EDITORIAL BOARD

ADAM ZDENĚK, Brno	KOZA IVAN, Bratislava
BABUŠÍKOVÁ OLGA, Bratislava	MAYER JIŘÍ, Brno
BARTOŠ JIŘÍ, Liberec	MELICHAR BOHUSLAV, Hr. Králové
BEDNAŘÍK OTAKAR, Brno	ONDRUŠ DALIBOR, Bratislava
CWIERTKA KAREL, Olomouc	PAČOVSKÝ ZDENĚK, Brno
JURGA LUDOVIT, Trnava	PETRUŽELKA LUBOŠ, Praha
KAUŠÍTZ JURAJ, Bratislava	VYZULA ROSTISLAV, Brno
KLENER PAVEL, Praha	WAGNEROVÁ MÁRIA, Košice
KOVAŘÍK JAN, Brno	

ČESTNÍ ČLENOVÉ REDAKČNÍ RADY
EDITORS EMERITI

BILDER JOSEF, Brno	MECHL ZDENĚK, Brno
ECKARDT SANDOR, Budapešť	NĚMEC JAROSLAV, Brno
KLASTERSKÝ JAN, Brusel	PLEŠKO IVAN, Bratislava
KOUTECKÝ JOSEF, Praha	UJHÁZY VILIAM, Bratislava

Přehled

Grell P., Svoboda M., Fabián P., Petráková K., Vyzula R. Klinické aspekty léčby karcinómu prsníka trastuzumabom.	3
--	---

Ansorgová V., Mačingová Z., Priester P., Mokřý J., Filip S. Nádorové kmenové buňky a „niche“ – jako limitující faktor karcinogeneze.	11
--	----

Původní práce

Bustová I., et al. Riziko kardiotoxicity při kombinované léčbě zářením a chemoterapií u pokročilého karcinomu prsu III klinického stádia.	17
---	----

Lakomý R., Poprach A., Němeček R., Vyskočil J., Ondrová B., Kocák I., Kocáková I., Řehák Z. Adjuvantní léčba u I. stádia germinálních nádorů varlat.	22
--	----

Němeček R., Kocáková I., Kocák I., Svoboda M., Lakomý R., Poprach A., Vyskočil J., Vyzula R. Cetuximab a irinotekan v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu – pilotní výsledky z Masarykova onkologického ústavu.	27
---	----

Kazuistika

Urbanová D., Bubanská E., Hřebík M., Mladosičová B. Ťažké srdcové zlyhávání ako prejav neskoréj antracyklínovej kardiotoxicity – kazuistika.	34
--	----

Zpráva

Recenze knihy.	38
---------------------	----

Onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 16. 12. 2008 ve VFN Praha.	40
--	----

Reviews

Grell P., Svoboda M., Fabián P., Petráková K., Vyzula R. Clinical aspects of trastuzumab treatment in breast cancer.	3
--	---

Ansorgová V., Mačingová Z., Priester P., Mokřý J., Filip S. Tumor stem cells and „niche“ – a limiting factors of the carcinogenesis.	11
--	----

Original Publications

Bustová I., et al. Risk of cardiotoxicity of combination treatment radiotherapy and chemotherapy of locally advanced breast carcinoma stage III.	17
--	----

Lakomý R., Poprach A., Němeček R., Vyskočil J., Ondrová B., Kocák I., Kocáková I., Řehák Z. Adjuvant treatment for stage I of testicular germ cell tumours.	22
---	----

Němeček R., Kocáková I., Kocák I., Svoboda M., Lakomý R., Poprach A., Vyskočil J., Vyzula R. Cetuximab and Irinotecan for the treatment of metastatic colorectal cancer – pilot results from Masaryk Memorial Cancer Institute.	27
---	----

Case report

Urbanová D., Bubanská E., Hřebík M., Mladosičová B. Severe heart failure in consequence of late anthracycline-induced cardiotoxicity – case report.	34
---	----

Report	38
-------------------------	----

Oncological associations	40
---	----

KLINICKÉ ASPEKTY LIEČBY KARCINÓMU PRSNÍKA TRASTUZUMABOM CLINICAL ASPECTS OF TRASTUZUMAB TREATMENT IN BREAST CANCER

GRELL PETER^{1,2}, SVOBODA MAREK^{1,2}, FABIÁN PAVEL¹, PETRÁKOVÁ KATARÍNA¹, VYZULA ROSTISLAV¹

¹MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

²LÉKAŘSKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERZITY, BRNO

Súhrn

Karcinóm prsníka je po malignitách kože najčastejším maligným ochorením žien. U 15-25% týchto karcinómov je prítomná nadmerná expresia receptoru 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor (HER-2) čo je spojené s agresívnym biologickým chovaním nádoru a skráteným celkovým prežitím pacientok. Humanizovaná monoklonálna protilátka trastuzumab bola prvou cieľnou terapiou proti HER-2 receptoru, ktorá bola zavedená do klinickej praxe. Trastuzumab preukázal výraznú účinnosť v liečbe metastatického HER-2 pozitívneho karcinómu prsníka a demonštroval efekt i v adjuvantnej a neoadjuvantnej liečbe. Cieľom tohto článku je zhrnúť doterajšie výsledky terapie trastuzumabom u karcinómu prsníka a poukázať i na ďalšie aspekty spojené s jeho užívaním (správna indikácia trastuzumabu, dávkovanie, toxicita liečby).

KLúčové slová: karcinóm prsníka, trastuzumab, proteín HER-2, efektívnosť liečby, toxicita liečby.

Summary

Breast cancer is the second most common type of cancer in women after skin cancer. Between 15 to 25% of breast cancers are characterized by overexpression of human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2). HER-2 overexpression has been associated with more aggressive tumor phenotype, poor prognosis and shortened survival. Humanized monoclonal antibody trastuzumab was the first targeted therapy against HER-2 used in clinical practice. Trastuzumab has significantly improved the prognosis of HER-2 overexpressing breast cancer, is effective as a single agent or in combination with chemotherapy, has proven efficacy in the treatment of metastatic breast cancer and also in adjuvant and neoadjuvant setting. Despite trastuzumab success in treatment, several important questions are still not clearly answered. The most discussed issues are the optimal selection of patients with regard to HER-2 testing, combination of trastuzumab with anthracyclines, comparison of the efficacy of trastuzumab in combination with different chemotherapy regimens, the ideal scheduling of trastuzumab administration, the duration of treatment, especially in adjuvant therapy, continuation of trastuzumab treatment beyond disease progression and after development of brain metastasis. Trastuzumab is generally well tolerated and the clinically most important adverse effect is potential for congestive heart failure, therefore careful cardiac monitoring is required for all patients receiving this therapy. Aim of this article is to summarize the results of clinical trials with trastuzumab and refer to some issues concerning trastuzumab administration and toxicity.

Key words: trastuzumab, breast cancer, proto-oncogene protein HER-2, treatment efficacy, drug toxicity.

1. Úvod

1.1. Epidemiológia.

Karcinóm prsníka je po malignitách kože najčastejším nádorovým ochorením žien. V roku 2005 bolo v Českej republike do Národného onkologického registru hlásených 5533 novo diagnostikovaných prípadov tohto maligného ochorenia (1). Udáva sa, že 15-25% invazívnych nádorov prsníka vykazuje nadmernú expresiu HER-2 receptoru alebo amplifikáciu HER-2/neu génu (ďalej len HER-2 pozitívnosť) (2,3). Pôvodné údaje o vysokej incidencii HER-2 pozitívnosti (25-30%) boli pravdepodobne nadhodnotené, nakoľko sa jednalo o vyselektovanú populáciu vysoko rizikových pacientok. Skutočná incidencia HER-2 pozitívnosti u novo diagnostikovaných pacientok s karcinómom prsníka bude zrejme nižšia. Owensová a kol. preukázali nadmernú expresiu receptoru u 20% (z celkového počtu 116 736 vyšetrení) a amplifikáciu génu u 22,7% pacientok (z 16 092 vzoriek) (3). Incidencia HER-2 pozitívnosti vykazuje niekoľko závislostí, najčastejšie sa popisuje závislosť na rase, geografickej lokalite a demografickej skladbe študovanej populácie žien. Európske údaje hovoria o incidencii v priemere 17% (4) a náš autorský tím publikoval dáta, podľa ktorých incidencia u juhomoravskej populácii žien dosahuje 14,2% z nádorov prsníka (5). Nad-

merná expresia HER-2 má významný klinický dopad, pretože tieto karcinómy sú charakteristické svojim agresívnym chovaním (vysoká a včasná incidencia relapsov ochorenia, krátky interval do progresie, vysoká mortalita, časté metastatické postihnutie centrálného nervového systému, vznik sekundárnej rezistencie na protinádorovú liečbu) (2).

1.2. HER-2 receptor.

HER-2 receptor patrí do rodiny ľudských receptorov pre epidermálne rastové faktory. Je kódovaný HER-2/neu génom nachádzajúcim sa na chromozóme 17q12. Jedná sa o transmembránový receptor, ktorý môže byť aktivovaný niekoľkými spôsobmi. A to procesom heterodimerizáciou s ostatnými HER receptormi alebo pri nadmernej expresii i homodimerizáciou (6). Ďalej môže dôjsť k aktivácii pri štiepení HER-2 receptoru (tzv. cleavage), kedy je proteolyticky odstránená extracelulárna časť receptoru a intracelulárna sa stáva aktívnou (7). Aktivovaná HER-2 signálna dráha následne ovplyvňuje rôzne bunecné vlastnosti, čo vyúsťuje do zvýšenej biologickej agresivity nádoru.

1.3. HER-2 pozitívnosť.

Stanovenie HER-2 statusu je zásadnou podmienkou k správnej indikácii liečby trastuzumabom. Celá rada

klinických štúdií preukázala spojitosť účinnosti trastuzumabu s expresiou HER-2, či už na úrovni receptora alebo génu. Posledné doporučené postupy spoločností American Society of Clinical Oncology (ASCO) a College of American Pathologists (CAP) upresňujú hodnotenie HER-2 pozitIVITY. Panel odporúča HER-2 testovanie pre všetky novo diagnostikované invazívne karcinómy prsníka. Doporučuje stanovenie HER-2 pozitIVITY imunohistochemickým vyšetrením (IHC) alebo stanovením génovej expresie pomocou fluorescenčnej in situ hybridizácie (FISH). Za HER-2 pozitívne karcinómy sú považované tie, ktoré vykazujú IHC pozitIVitu 3+, alebo obsahujú viac ako 6 kópií HER-2 génu, alebo vykazujú FISH pomer (pomer kópií HER-2 génu a chromozómu 17) väčší ako 2,2. Bunky HER-2 negatívneho nádoru dosahujú IHC status 0 alebo 1+, obsahujú menej ako 4 kópie HER-2 génu a FISH pomer je menší ako 1,8. Hodnoty spadajúce medzi obe kritériá sú považované za neistý výsledok a vyžaduje sa ďalšie testovanie (retestovanie, vyšetrenie pomocou oboch metód) (8). Pri ekonomickej náročnosti cieľenej liečby vedú vyššie uvedené dôvody k oprávnenej požiadavke indikovať liečbu trastuzumabom na základe výsledkov oboch vyšetrení, ktoré by mali byť vykonané na pracoviskách s dostatočnou skúsenosťou s touto metódikou alebo potvrdené referenčným pracoviskom.

2. TRASTUZUMAB.

Prvú dostupnú a schválenú terapiu proti HER-2 predstavuje trastuzumab, ktorý priniesol významný posun v liečbe HER-2 pozitívnych nádorov prsníka. Jedná sa o humanizovanú monoklonálnu protilátku proti HER-2 receptoru. Od roku 1992 začali prvé klinické štúdie s použitím trastuzumabu. Na základe klinických výsledkov bol trastuzumab (Herceptin®, Roche) od roku 1998 (v Európe od roku 2000 a v Českej republike v 2001) schválený k liečbe pacientok s metastatickým karcinómom prsníka s preukázanou HER-2 pozitIVitou. Klinické štúdie z posledných rokov preukazujú efektívnosť aj v liečbe včasného karcinómu prsníka, kde trastuzumab predlžuje interval bez relapsu i celkové prežitie pacientok. Preto od prvej polovice roku 2006 dochádza v Európe, v rekordne krátkom čase 27 dní, ku schváleniu trastuzumabu aj do adjuvantnej liečby HER-2 pozitívnych nádorov, neskôr je v tejto indikácii potvrdený aj americkou FDA. Od prvého schválenia v roku 1998 absolvovalo liečbu trastuzumabom celosvetovo viac ako 450 tisíc žien (9).

2.1. Dávkovanie trastuzumabu.

V iníciaľných klinických štúdiách II. a III. fázy bol trastuzumab aplikovaný v týždennej dávkovacej schéme (úvodná dávka 4mg/kg intravenózne, následne 2mg/kg 1x týždenne). Prvé farmakokinetické modely predpokladali nelineárnu farmakokinetiku závislú od dávky a polčas trastuzumabu približne 8,3 dňa (10). Ďalšie klinické štúdie však preukázali, že polčas trastuzumabu je omnoho dlhší a dosahuje až 28,5 dňa (11) a ustálenú hladinu v sére nadobudne asi po 14 týždňoch liečby (12). Súčasne bolo preukázané, že ako pri týždňovom, tak i pri trojtýždňovom intervale aplikácie (úvodná dávka 8mg/kg, následne 6mg/kg každé tri týždne) dosahuje trastuzumab porovnateľné

a dostatočne účinné hladiny medzi jednotlivými dávkami (12). Navyše, klinické štúdie preukázali podobnú efektívnosť oboch dávkovacích režimov, či už v monoterapii alebo v kombinácii s cytostatickou liečbou (12, 13, tabuľka 1, 2). Nie sú však publikované žiadne výsledky štúdií III. fázy, ktoré by priamo zrovnávali dávkovacie režimy. Výhodou 3-týždňového režimu je pohodlnejšia liečba pre pacientky a zároveň sa redukovávajú aj náklady spojené s aplikáciou terapie. V súčasnosti sa vyhodnocujú aj možnosti intenzívnejšieho zahájenia liečby (dávka 6mg/m² deň 1, 8, 15, následne 6mg/m² každé tri týždne) s cieľom včasnejšieho dosiahnutia ustálenej hladiny a tým i účinnej koncentrácie. Prvé predbežné výsledky sú uspokojivé z hľadiska tolerancie aj účinnosti (14).

TRASTUZUMAB V MONOTERAPII												
ŠTÚDIA	F	PP	L	HER-2	R	LIEČBA	RR%	P	TTP _m	P	OS _m	P
Baselga(12)	II	83	1	IHC+3	X	T: 6mg/kg/3týždne**	23	X	3,5	X	10,1	X
Vogel(13)	II	114	1	IHC+2/3	A	T: 4mg/kg/týždeň**	28	NS	3,8	NS	25,8	NS
						B	T: 2mg/kg/týždeň**		24		3,5	
Baselga(15)	II	46	1-6	IHC+2/3	X	T: 100mg/týždeň*	11,6	X	X	X	X	X
Cobleigh(16)	II	222	2-3	IHC+2/3	X	T: 2mg/kg/týždeň**	15	X	3,1	X	13	X

Tabuľka 1: Účinnosť terapie trastuzumabom v monoterapii u metastatického karcinómu prsníka.

Vysvetlivky: F - fáza klinickej štúdie, PP - počet pacientov zaradených do štúdie, L - poradie línie paliatívnej liečby, HER-2 - stav HER-2 expresie v súbore, IHC - imunohistochemické vyšetrenie, R - rameno liečby, RR - celková odpoveď na liečbu (CR+PR), P - hladina štatistickej významnosti, TTP - čas do progresie onemocnenia, OS - celkové prežitie, m - mesiace, T - trastuzumab, X - nebolo stanovené, NS - štatisticky nesignifikantné, * - úvodná dávka 250mg, ** - 1. týždeň aplikovaná navýšená úvodná dávka

2.2. Trastuzumab v klinickej praxi.

Trastuzumab je v súčasnosti spolu s lapatinibom jedinou dostupnou anti-HER-2 cieľenou terapiou pre pacientky s HER-2 pozitívnymi nádormi prsníka.

2.2.1. Trastuzumab v liečbe metastatického karcinómu prsníka.

Klinické štúdie I. fázy s trastuzumabom boli zahájené v roku 1992. Rýchlo na to už prvé štúdie II. fázy s použitím trastuzumabu v monoterapii priniesli nádejné výsledky. V monoterapii predstavuje celková odpoveď v prvej línii liečby 23-28% (12, 13), v ďalších líniiach 11,6-15% (15, 16, tabuľka 1). Subanalýzy týchto štúdií potvrdili, že najvyššia odpoveď bola dosahovaná u nádorov s nadmernou expresiou HER-2 hodnotenou ako IHC 3+ alebo s potvrdenou amplifikáciou génu HER-2. V roku 1997 končí pilotná štúdia fázy III. s aplikáciou trastuzumabu v kombinácii s klasickou cytostatickou liečbou. 469 pacientok s metastatickým HER-2 pozitívnym karcinómom absolvovalo prvú líniu liečby, buď so štandardnou chemoterapiou alebo spolu s trastuzumabom. Ako štandardná chemoterapia bola aplikovaná kombinácia doxorubicin (alebo epirubicin) a cyklofosamid, u pacientok adjuvantne predliečených antracyklínmi bol aplikovaný paklitaxel. Primárnym cieľom štúdie bol čas do progresie, ktorý vzrástol z 4,6 na 7,4 mesiaca v ramene s trastuzumabom (p<0,001). Podobne vzrástla v prospech trastuzumabu aj celková odpoveď na liečbu (50% vs 32%, p<0,001), čas trvania odpovede (9,1 vs 6,1 mesiaca, p<0,001) i medián celkového prežitia (25,1 vs 20,3 mesiaca, p=0,046) (17). Práve na základe predbežných výsledkov tejto štúdie bol trastuzumab ame-

přehled

TRASTUZUMAB V LIEČBE POKROČILÉHO A METASTATICKÉHO KARCINÓMU PRSNÍKA													
ŠTÚDIA	F	PP	L	HER-2	R	LIEČBA	RR %	P	TTP m	P	OS m	P	
REŽIMY S PAKLITAXELOM													
<i>Slamon(17)</i>	III	188	1	IHC+2/3	A	Tw+P(175mg/m2)-3w	41	NS	6,9	<0,001	22,1	0,17	
					B	P(175mg/m2)-3w	17		3,0		18,4		
<i>Gori(40)</i>	II	25	≥2	IHC+2/3	X	Tw+P(60-90mg/m2)-w	56	X	8,6	X	X	X	
<i>Leyland-Jones(41)</i>	II	32	X	IHC+2/3	X	T3w+P(175mg/m2)-3w	59	X	12,2	X	X	X	
<i>Jankú(42)</i>	II	17	≥2	IHC+2/3	X	Tw+P(80mg/m2)-w	59	X	9,0	X	23	X	
<i>Seidman(43)</i>	II	88	≥1	IHC+2/3	X	Tw+P(90mg/m2)-1w	61	X	7*	X	X	X	
<i>Fountzilas(44)</i>	II	34	1	IHC+2/3	X	Tw+P(90mg/m2)-1w	62	X	9	X			
<i>Gasparini(44)</i>	II	45	1	IHC+2/3	A	Tw+P(80mg/m2)-1w	75	0,037	9,9	0,076	X	X	
					B	P(80mg/m2)-1w	57		6,7		X		
<i>John(46)</i>	II	77	≥1	IHC+3	X	Tw+P(90mg/m2)-1w	69	X	X	X	X	X	
<i>Christodoulou(47)</i>	II	26	≥1	IHC+2/3	X	Tw+P(70a90mg/m2)-1w	62	X	11	X	X	X	
REŽIMY S DOCETAXELOM													
<i>Raff(48)</i>	II	17	≥1	HER2+	X	Tw+D(33a40mg/m2)-w	59	X	8,5	X	X	X	
<i>Montemurro(49)</i>	II	42	≥1	HER2+	X	Tw+D(75mg/m2)-3W	67	X	9	X	X	X	
<i>Kagawa(50)</i>	II	14	1	IHC+3	X	Tw+D(30-40mg/m2)-2w	50	X	10,8	X	21,8	X	
<i>Sato(51)</i>	II	40	1	IHC+2/3	X	Tw+D(70mg/m2)-3W	65	X	6,8	X	X	X	
<i>Marty(52)</i>	II	186	1	IHC+3	A	Tw+D(100mg/m2)-3w	61	<0,000	11,7	<0,000	31,2	<0,032	
					B	D(100mg/m2)-3w	34	2	6,1	1	22,7	5	
<i>Tedesco(53)</i>	II	26	1-2	IHC+2/3	X	Tw+D(35mg/m2)-1w	50	X	12,4	X	22,1	X	
<i>Esteva(54)</i>	II	30	1-2	IHC+2/3	X	Tw+D(35mg/m2)-1w	63	X	9	X	X	X	
<i>Raab(55)</i>	II	25	1	IHC+3	A	Tw+D(35mg/m2)-1w	63	X	8,3	X	X	X	
					B	Tw+D(100mg/m2)-3w							
REŽIMY S ANTRACYKLINMI													
<i>Chia(56)</i>	II	30	1	IHC+2/3	X	Tw+PegLiD(50mg/m2)-4w	52	X	12,0	X	X	X	
<i>Theodoulou(57)</i>	I-II	37	≥1	IHC+2/3	X	Tw+LiD(60mg/m2)-3w	58	X	X	X	X	X	
<i>Venturini(58)</i>	II	45	1	IHC+2/3	X	Tw+E(75mg/m2)+D(75mg/m2)-3w	67	X	15,7	X	X	X	
REŽIMY S GEMCITABINOM													
<i>O'Shaughnessy(59)</i>	II	64	>1	IHC+2/3	X	Tw+G(1200mg/m2-D1,8)-3w	38	X	5,8	X	14,7	X	
<i>Morabito(60)</i>	II	30	2	IHC+2/3	X	Tw+V(25mg/m2-D1,8)+G(800mg/m2-D1,8)-3w	50	X	7,0	X	15,0	X	
REŽIMY S VINORELBINOM													
<i>De Maio(61)</i>	II	40	1-2	IHC+3	X	T3w+V(30mg/m2-D1,8)-3w	50	X	9,6	X	22,7	X	
<i>Chan(62)</i>	II	69	1	IHC+2/3	X	Tw+V(30mg/m2)-1w	63	X	9,9	X	23,7	X	
<i>Papaldo(63)</i>	II	35	>1	IHC+3	X	Tw+V(30mg/m2)-1w	51	X	9,0	X	27,0	X	
<i>Suzuki(64)</i>	II	24	2-3	IHC+2/3	X	Tw+V(25mg/m2)-1w	42	X	3,9*	X	X	X	
<i>Burstein(65)</i>	II	54	1	IHC+3	X	Tw+V(25mg/m2)-1w	68	X	5,6#	X	X	X	
<i>Jahanzeb(66)</i>	II	37	1	IHC+2/3	X	Tw+V(30mg/m2)-1w	78	X	16,0	X	X	X	
REŽIMY S KAPECITABINOM													
<i>Bartsch(67)</i>	II	40	>1	IHC+2/3		T3w+C(1250mg/m2)14d3w	20	X	8	X	24	X	
<i>Schaller(68)</i>	II	27	>1	IHC+2/3		Tw+C(1250mg/m2)14d3w	45	X	6,7	X	28	X	
KOMBINOVANÉ REŽIMY													
<i>Pegram(19)</i>	III	263	1	IHC+2/3	A	Tw+D(100mg/m2)-3w	73	X	10,4	0,57	39	0,65	
					B	Tw+D(75mg/m2)+CBDCA(AUC6)3w	73		11		39		
<i>Robert(18)</i>	III	196	1	IHC+2/3	A	Tw+P(175mg/m2)-3w	36	0,04	7,1	0,03	32,2	0,76	
					B	Tw+P+CBDCA(AUC6)-3w	52		10,7		35,7		
<i>Perez(69)</i>	II	91	1	IHC+2/3	A	T3w+P(200mg/m2)+CBDCA(AUC6)-3w	65	X	9,9	X	27,6	X	
					B	Tw+P(80mg/m2)+CBDCA(AUC2)-w	81		13,8		38,4		
<i>Sledge(70)</i>	II	42	1	IHC+2/3	X	Tw+G(1200mg/m2-D1,8)+P(175mg/m2)-3w	67	X	9,0#	X	27	X	
<i>Stemmler(71)</i>	II	20	>1	IHC+2/3	X	Tw+G(750mg/m2-D1,8)+DDP(30mg/m2+D1,8)-3w	40	X	10,2	X	18,8	X	
<i>Pegram(72)</i>	II	62	1	IHC+2/3	X	Tw+D(75/m2)+DDP(75mg/m2)3w	79	X	9,9	X	X	X	
<i>Pegram(72)</i>	II	62	1-2	IHC+2/3	X	Tw+D(75mg/m2)+CBDCA(AUC6)3w	58	X	12,1	X	X	X	

Tabuľka 2: Súhrn klinických štúdií liečby pokročilého a metastatického karcinómu prsníka trastuzumabom v kombinácii s rôznymi cytostatikami. Vysvetlivky: F - fáza klinickej štúdie, PP - počet pacientov zaradených do štúdie, L - poradie línie paliatívnej liečby, HER-2 - stav HER-2 expresie, R - rameno liečby, RR - celková odpoveď na liečbu (CR+PR), P - hladina štatistickej významnosti, TTP - čas do progresie onemocnenia, OS - celkové prežitie, m - mesiace, T - trastuzumab, P - paklitaxel, D - docetaxel, CBDCA - karboplatina, DDP - cisplatina, V - vinorelbin, G - gemcitabin, E - epirubicin, PegLiD - pegylovaný lipozomálny doxorubicin, LiD - lipozomálny doxorubicin, X - nebolo stanovené, NS - štatisticky nesignifikantné, IHC - imunohistochemické vyšetrenie, *medián trvania odpovede, # čas do zlyhania liečby

rickou FDA zrýchlene schválený k liečbe metastatického HER-2 pozitívneho karcinómu prsníka, následne o 2 roky neskôr i v Európe.

Ďalšie randomizované i nerandomizované štúdie priniesli podobné výsledky účinnosti trastuzumabu v kombinácii s klasickými cytostatikami používanými v liečbe karcinómu prsníka. Podľa jednotlivých štúdií II. a III. fázy sa celková odpoveď pohybuje v rozmedzí 27-86% a nie je zásadný rozdiel medzi jednotlivými cytostatikami čo sa týka účinnosti terapie (viď súhrn výsledkov liečby v tabuľke 2). Niekoľko klinických štúdií sa venovalo aplikácii trastuzumabu s dvojkombináciou cytostatík. Väčši-

nou bola dosahovaná celková odpoveď nad 50%. Jedna z prvých randomizovaných štúdií III. fázy preukázala, že pridanie karboplatiny k paklitaxelu a trastuzumabu zvyšuje celkovú odpoveď (52% vs 36%, p=0,04), čas do progresie (11,9 vs 6,8 mesiaca, p=0,02) a je zjavný i trend k zlepšeniu celkového prežitia (42,1 vs 33,3 mesiaca, p=0,27). V ramene s karboplatinou bol očakávané častejší výskyt hematologickej toxicity (neutropénia 3. a 4. stupňa a trombocytopenia) (18). Ďalšia randomizovaná štúdia III. fázy však nepotvrdila lepšie výsledky dvojkombinácie cytostatík s trastuzumabom. Štúdia BCIRG007 porovnávala dve ramená – trastuzumab a docetaxel s alebo

bez karboplatiny v prvej línii liečby karcinómu prsníka. Priniesla výsledky, kde celková odpoveď (73% v oboch ramenách), čas do progresie (11,1 vs 10,4 mesiaca, $p=0,57$) a ani klinický benefit (67% v oboch ramenách) sa signifikantne nelíšili. V dobe sledovania 39 mesiacov bol medián celkového prežitia 36,4 vs 36,6 mesiaca. Je však potreba dodať, že dávka docetaxelu v jednotlivých ramenách nebola jednotná (100mg/m² v ramene bez karboplatiny vs 75mg/m²). Na druhej strane nebol výrazný rozdiel v toxicite liečby v jednotlivých ramenách a oba režimy boli dobre tolerované (19).

V súčasnosti je preferovaným spôsobom podávania trastuzumabu kombinácia s klasickou chemoterapiou (paklitaxel+/-karboplatina, docetaxel, vinorelbin, menej publikované sú výsledky v kombinácii s kapecitabinom, gemcitabinom a inými platinovými derivátmi). Za určitých okolností je možné aplikovať trastuzumab i v monoterapii, predovšetkým ak sa jedná o udržiavaciu liečbu trastuzumabom po navodení remisie ochorenia alebo v prípade kontraindikácie k cytostatickej liečbe na báze chemoterapie. Kombinácia trastuzumabu s antracyklínmi je efektívna, ale prináša zvýšené riziko kardiotoxicity, ktoré môže postupovať až do kongestívneho srdcového zlyhania. V súčasnosti sa vyhodnocuje bezpečnosť podávania trastuzumabu s menej kardiotoxickými antracyklínmi ako epirubicin a lipozomálny doxorubicin.

Okrem kombinácie s chemoterapiou je trastuzumab v Európe schválený i v kombinácii s ďalšou cielenou, hormonálnou terapiou - inhibítorom aromatáz, a to u postmenopauzálnych pacientok s preukázanou pozitívou HER-2 i steroidných receptorov. Štúdia III. fázy TANDEM (208 pacientok) preukázala, že kombinácia trastuzumabu a anastrozolu predĺžila čas do progresie z 2,4 na 4,8 mesiaca ($p=0,0007$) oproti samotnému anastrozolu (podobne i zvýšenie celkovej odpovede z 6,8% na 20,3%, $p=0,018$) (20). Jedná sa tak vôbec o prvú schválenú kombináciu preparátov cielennej terapie.

Nie úplne zodpovedaná je otázka pokračovania v terapii trastuzumabom po vzniku progresie ochorenia. Aj keď chýbajú prospektívne dáta, ktoré by podporovali buď ukončenie alebo pokračovanie v liečbe, v niektorých retrospektívnych analýzach bol potvrdený benefit pokračovania v terapii trastuzumabom pri zmenou cytostatika (21, 22). V ďalšej observačnej štúdii Bartsch a kol. sledovali efekt a bezpečnosť liečby trastuzumabom po progresii ochorenia. U 54 pacientok s metastatickým HER-2 pozitívnym karcinómom prsníka analyzovali čas do progresie, celkovú odpoveď v prvej, druhej a ďalšej línii liečby trastuzumabom. Celkové odpovede v jednotlivých líniiach boli: v prvej línii 42,6%, v druhej línii 25,9%, v tretej a ďalšej línii 30%. Klinický benefit, ktorý môžeme považovať za signifikantnejší parameter pri hodnotení účinnosti paliatívnej terapie, vykazoval v prvej línii 85,2%, v druhej 68,5%, a v ďalšej línii 58,3%. Je zaujímavé, že čas do progresie bol vo všetkých líniiach približne rovnaký, a to 6 mesiacov. Liečba bola i napriek dlhodobej aplikácii dobre tolerovaná (23). Priame porovnanie, aj keď opäť retrospektívne, previedli Montemurro a kol. Z analýzy 111 pacientok, ktoré po progresii pokračovali v aplikácii trastuzumabu (40 pacientok) alebo absolvovali liečbu bez neho (71), vyplýva, že

čas do ďalšej progresie (6,3 vs 7,2 mesiaca), celková odpoveď (17,9% vs 27,3%) i čas do úmrtia od progresie (21 vs 18,7 mesiaca) sú porovnateľné (24). I vďaka týmto výsledkom neexistuje jasný konsenzus ohľadom stratégie liečby po progresii. Odpoveď by mohli priniesť randomizované štúdie. Predbežné výsledky jednej z nich, štúdia III. fázy GBG26/BIG 3-05 so zhodnotením 112 pacientok, ktoré po prvej línii liečby trastuzumabom pokračovali v liečbe kombináciou kapecitabin a trastuzumab alebo kapecitabinom samotným, boli len nedávno prezentované. Kombinovaná liečba priniesla predĺženie času do progresie o 2 mesiace (7,6 vs 5,5 mesiacov, $p=0,178$) a celková odpoveď na liečbu bola dvojnásobná (48,9% vs 24,6%) (25).

Ešte komplikovanejšia je otázka pokračovania v liečbe trastuzumabom v momente vzniku mozgových metastáz. Väčšina pacientok v období vzniku CNS diseminácie má pomerne dobre kontrolované extrakraniálne postihnutie a má benefit z liečby. Vznik mozgových metastáz teda nie je možné chápať ako typický príklad vzniku rezistencie na trastuzumab, reflektuje iba neschopnosť trastuzumabu preniknúť cez hematoencefalickú bariéru, pri súčasne vysokom riziku vzniku metastatického postihnutia mozgu u HER-2 pozitívneho ochorenia. To preukazujú i naše vlastné práce. V súbore pacientok s karcinómom prsníka, ktoré metastázovali do mozgu, sme zaznamenali najvyššiu incidenciu metastáz práve u HER-2 pozitívneho karcinómu, a to u 42% zo 162 karcinómov, u ktorých sme stanovili status HER-2 receptoru a/nebo génu, respektíve 37% z celého súboru 187 karcinómov. Naopak, v súbore 112 HER-2 pozitívnych pacientok liečených paliatívnou protinádorovou liečbou s trastuzumabom sme v priebehu liečby diagnostikovali metastatické postihnutie mozgu u 31 pacientok, tj. 27,7% (26). Metro a kol. v malej retrospektívnej štúdii s 20 pacientkami hodnotili význam pokračovania liečby trastuzumabom po vzniku mozgových metastáz. Pacientky, ktoré pokračovali v liečbe, v dobe mediánu sledovania 17 mesiacov mali signifikantne lepšie celkové prežitie ako pacientky, ktoré pokračovali iba v chemoterapii samotnej (nedosiahnutý medián vs 11 mesiacov, 95% CI, 1–22, $p=0,008$). Naopak, čas do progresie mozgových metastáz bol v oboch skupinách štatisticky približne rovnaký (10 vs 7 mesiacov, $p=0,48$) (27). Je teda možné usudzovať, že efekt liečby na celkové prežitie odrážal skôr schopnosť kontrolovať extrakraniálne postihnutie ako ovplyvnenie CNS diseminácie. Podobné výsledky priniesol Gori a kol. (28). I keď je nutné opatrne interpretovať tieto výsledky (jedná sa o malé skupiny pacientok, retrospektívne štúdie), význam liečby trastuzumabom po progresii v CNS je prítomný. Efekt malých molekúl s inhibíciou tyrozín-kinázovej aktivity HER-2, vzhľadom na jednoduchší prienik cez hematoencefalickú bariéru, bude pravdepodobne v tomto smere ešte väčší, čo naznačujú štúdie s lapatinibom.

2.2.2. Neoadjuvantná terapia s trastuzumabom.

Cieľom neoadjuvantnej terapie je snaha o zmenšenie tumoru a kontrola mikrometastáz. Dosiachnutie kompletnej patologicko-odpovede (pCR) je signifikantným prediktorom prežitia bez ochorenia i celkového prežitia (29). pCR v neoadjuvantnej liečbe karcinómu prsníka je závislá od histológie tumoru a aplikovanej liečby a v závislosti od aplikovanej chemoterapie sa odpoveď bez trastuzumabu pohybuje väčši-

přehled

nou do 40% (30). Bolo publikovaných niekoľko výsledkov klinických štúdií II. fázy, ktoré hodnotili efekt trastuzumabu v neoadjuvancii. pCR sa pohybovala v rozmedzí od 7% až do 78% (31). Zatiaľ boli publikované 2 randomizované štúdie III. fázy. V prvej bolo 42 pacientok rozdelených do dvoch ramien a absolvovali neoadjuvantnú liečbu režimom: 4x paklitaxel a následne 4x FEC s alebo bez trastuzumabu. Trastuzumab bol aplikovaný týždenne po dobu 24 týždňov od zahájenia terapie. V ramene s trastuzumabom bola dosiahnutá pCR u 65,2% pacientok (vs 26,3%, $p=0,016$) a v čase mediánu sledovania 36 mesiacov nebol zistený ani jeden relaps ochorenia, v ramene bez trastuzumabu zrelabovali 3 pacientky. Celkovo bola liečba dobre znášaná, aj keď u niekoľkých pacientok bol zistený pokles ejekčnej frakcie, tento však nepostupoval do vzniku srdcového zlyhania (32). V druhej štúdií NOAH bolo randomizovaných 228 pacientok s HER-2 pozitívnym ochorením a absolvovali liečbu 3x AT, 4x paklitaxel a 3x CMF a podľa ramena i aplikáciu trastuzumabu v 3-týždňovom režime (celkovo 11 podaní) a pokračovali v liečby trastuzumabom i pooperačne. Trastuzumab zvýšil počet pCR z 23% na 43% ($p=0,002$, celková odpoveď 81% vs 73%, $p=0,18$). V ramene s trastuzumabom u jednej pacientky došlo k poklesu ejekčnej frakcie pod 45%. Nie sú zatiaľ známe výsledky ohľadne návratu nemoci alebo celkového prežitia (33). V súčasnosti prebieha niekoľko ďalších štúdií III. fázy zhodnocujúcich efekt trastuzumabu v neoadjuvancii. Možno predpokladať, že indikácie trastuzumabu sa budú rozširovať.

2.2.3. Trastuzumab v adjuvantnej liečbe.

V súčasnosti sú známe výsledky štyroch rozsiahlych a jednej menšej randomizovanej štúdie zhodnocujúcich účinnosť trastuzumabu v adjuvantnej liečbe a zahrnujúcich viac ako 13 tisíc pacientok (štúdie NSABP-31, NCCTG9831, HERA, BCIRG 006, FinHer). Design oboch amerických štúdií (NSABP, NCCTG) bol podobný, líšil sa len schémou podávania paklitaxelu. Pacientky v oboch štúdiách absolvovali adjuvantnú liečbu režimom AC nasledovanú paklitaxelom s alebo bez trastuzumabu po dobu jedného roku, navyše, v NCCTG bolo určené tretie rameno, s podaním trastuzumabu sekvenčne, teda až po ukončení adjuvantnej chemoterapie. V oboch štúdiách bolo v dobe hodnotenia zaradených celkovo 6155 pacientok s HER-2 pozitívnym tumorom prsníka (IHC 3+ alebo FISH pozit.), väčšina s pozitívnymi uzlinami. Vzhľadom k podobnosti štúdií bola vypracovaná spoločná predbežná analýza, ktorá zahrnovala 3969 pacientok, a preukázala, že pacientky v ramene s trastuzumabom dosiahli signifikantne dlhšie 4-ročné prežívanie bez ochorenia (85,9% vs 73,1%, HR 0,49, $p<0,00001$) a dlhšie 4-ročné celkové prežitie (92,6% vs 89,4%, HR 0,63, $p=0,0004$) (34). Z analýzy teda vypláva, že trastuzumab znižuje riziko rekurencie ochorenia o 51% a riziko úmrtia o 37%. V ďalšej, európskej štúdií HERA, boli pacientky po ukončenej štandardnej neoadjuvantnej alebo adjuvantnej liečbe randomizované do ramena s 1-ročnou alebo 2-ročnou liečbou trastuzumabom alebo iba observované. K dispozícii je zatiaľ analýza pre skupinu s jednoročnou liečbou trastuzumabom v rámci dvojročného sledovania, podľa ktorej trastuzumab redukuje riziko návratu nemoci o 36%

($p<0,0001$) a riziko úmrtia o 34% ($p=0,0115$) (35). Štúdia BCIRG 006 porovnávala 3 ramená, 1.) karboplatina a docetaxel spolu s trastuzumabom, 2.) AC a následne docetaxel s trastuzumabom a 3.) AC a následne docetaxel bez biologickej liečby. V oboch ramenách s trastuzumabom bola doba jeho aplikácie 1 rok. Druhá interim analýza v dobe sledovania 36 mesiacov ukázala efektívnosť režimov s trastuzumabom v zmysle redukcie relapsu v ramenách 1.) 33%, $p<0,0003$ resp. 2.) 39%, $p<0,0001$, v porovnaní s kontrolnou skupinou. Podobne redukciu úmrtia o 1.) 34%, $p<0,015$, resp. 2.) 41%, $p<0,0041$ (36). Stojí za zmienku, že adjuvancia s trastuzumabom bez antracyklínu (karboplatina+docetaxel) bola porovnateľne účinná ako antracyklínový režim. Súčasťou tejto štúdie bola aj podrobná analýza amplifikácie TOPO2a génu vo vzťahu k odpovedi na liečbu. Približne u 35% pacientok s HER-2 pozitívnym karcinómom prsníka bola zistená amplifikácia TOPO2a. Táto vyselektovaná skupina pacientok, u ktorej sa predpokladá výraznejší benefit z liečby antracyklínom, dosahovala porovnateľné výsledky vo všetkých troch ramenách. Posledná, menšia finska štúdia FinHer, sa oproti predchádzajúcim výrazne líšila dobou podávania trastuzumabu. Pacientky boli randomizované k absolvovaniu troch cyklov docetaxelu alebo vinorelbinu a následne boli aplikované tri cykly režimu FEC. Podskupina HER-2 pozitívnych pacientok bola ďalej randomizovaná do ramena s alebo bez trastuzumabu, ktorý bol aplikovaný po dobu 9 týždňov spolu s prvými 3 cyklami adjuvantnej terapie. Výsledky tejto štúdie (i keď s menším počtom pacientok) sú aj napriek krátkej dobe podávania trastuzumabu porovnateľné s predchádzajúcimi štúdiami (DFS v ramene s trastuzumabom 89% vs 78%, $p=0,01$, OS 96% vs 90%, $p=0,07$) (37) (viď súhrn výsledkov liečby v tabuľke 3).

TRASTUZUMAB V ADJUVANTNEJ LIEČBE																	
ŠTÚDIA	PP	N status	medián follow-up (mesiac)	R	LIEČBA	doba aplikácie trastuzumabu	DFS %	HR	P	OS %	HR	P					
NSABP+ NCCTG (34)	3969	pozit.	34,8	A	ACx4 – Px4 – Tw	1 rok	85,9	0,49	<0,0001	92,6	0,63	0,0004					
				B	ACx4 – Px4		73,1										
HERA (35)	3401	pozit.	23,5	A	neoadj. alebo adj. cht – T3w*	1 rok	80,6	0,64	<0,0001	92,4	0,66	0,0115					
				B	neoadj. alebo adj. cht†		74,3										
BCIRG 006* (36)	3222	pozit. + negat. s vysokým rizikom	36	A	ACx4 – Dx4 – T3w	1 rok	X	0,61**	<0,0001	X	0,59**	0,0041					
				B	P+CBDCAx6 – T3w	1 rok	X						0,67**	0,0003	X	0,66**	0,017
				C	ACx4 – Dx4		X										
Fin Her (37)	232	pozit. + negat. s vysokým rizikom	36	A	DNx3+Tw-FECx3*	9 týždňov	89,3	0,42	0,01	96,3	0,41	0,07					
				B	DNx3-FECx3*		77,6										

Tabuľka 3: Predbežné výsledky adjuvantných štúdií s aplikáciou trastuzumabu.

Vysvetlivky: PP - počet pacientov zaradených do štúdie, N status - postihnutie lymfatických uzlín, R - rameno liečby, DFS - prežitie bez príznačného ochorenia (po 3, event. 4 rokoch), OS - celkové prežitie (po 3, event. 4 rokoch), HR - hazard ratio, P - hladina štatistickej významnosti, m - mesiac, T - trastuzumab, P - paklitaxel, D - docetaxel, CBDCAx - karboplatina, V - vinorelbin, E - epirubicin, C - cyklofosamid, F - flurouracil, X - nebolo stanovené, #akákoľvek doporučená neoadjuvantná alebo adjuvantná terapia, +analýza ramena s 2-ročnou liečbou trastuzumabom nie je zatiaľ k dispozícii, ++v porovnaní s ramenom bez trastuzumabu, *pacientky randomizované do ramena s docetaxelom alebo vinorelbinom

9-týždňová liečba trastuzumabom teda priniesla porovnateľné výsledky ako ročná aplikácia, ale pri výrazne nižšom ekonomickom zaťažení (cena samotného lieku, náklady spojené s aplikáciou) a nezanedbateľnou výho-

dou pre pacientky je aj obmedzenie nutnosti častých návštev zdravotného zariadenia behom jedného roku liečby. Metaanalýza, ktorá zahrnovala všetkých 5 zmienovaných adjuvantných štúdií s celkovým počtom pacientok 9117 definitívne potvrdila, že trastuzumab signifikantne redukuje mortalitu ($p < 0,00001$) i riziko návratu ochorenia ($p < 0,00001$) (38). Aj keď otázka nákladov a cost-effectivity liečby je silne diskutovaná, na základe týchto výsledkov bol trastuzumab schválený k adjuvantnej liečbe pacientok s HER-2 pozitívnym karcinómom prsníka.

3. TOXICITA TRASTUZUMABU.

Tak ako s každou protinádorovou liečbou, i s aplikáciou trastuzumabu sú spojené nežiaduce účinky. Z tých sú najčastejšie pozorované reakcie vyskytujúce sa v priebehu aplikácie samotnej látky. Udáva sa, že asi 21% pacientok môže počas alebo tesne po aplikácii trastuzumabu trpieť bolesťami hlavy, zimnicou, hypertenziou, kašľom, horúčkou, myalgiou, nevoľnosťou, zvracaním alebo dýchavičnosťou (10). Väčšinou s jedná o mierne príznaky dobre reagujúce na symptomatickú liečbu. Pri podaní v kombinácii s chemoterapiou je výskyt týchto príznakov častejší. Najzávažnejším nežiaducim účinkom behom aplikácie patrí hypersenzitívna reakcia, ktorá môže výnimočne vyústiť do anafylaktického šoku a mať fatálne následky. Pri dlhodobom podávaní trastuzumabu sa môžu vyskytnúť ďalšie nežiaduce účinky. K najzávažnejším neskorším účinkom patrí kardiotoxicita, ktorá spočíva v rozvoji dysfunkcie ľavej komory srdca, v dôsledku ktorej môže dôjsť až k srdcovému zlyhaniu. Vyskytuje sa najčastejšie u pacientov predliečených antracyklínmi. Kardiotoxicita v súvislosti s trastuzumabom bola preukázaná už v pilotnej klinickej štúdií. Celkovo 27% pacientok liečených v kombinácii s antracyklínom, 13% liečených s paklitaxelom a 5% liečených trastuzumabom samotným malo prejavy kardiotoxicity 3. a 4. stupňa podľa NYHA kritérií (17). V adjuvantnej liečbe bol v ramenách s trastuzumabom vyšší výskyt kardiotoxicity 3. a 4. stupňa (hodnotené podľa NYHA kritérií) oproti kontrole (4,5% vs 1,8%, $p = 0,001$), čo celkovo predstavuje 2,45 vyššie riziko (95% CI 1,89-3,16) v porovnaní s pacientkami, ktoré v adjuvancii trastuzumab nedostávali (38). Vzhľadom na zatiaľ pomerne krátky čas sledovania pacientok s adjuvantnou liečbou bude podstatné zhodnotiť toxicitu trastuzumabu i z dlhšieho časového

hľadiska. Predpokladá sa, že mechanizmus postihnutia srdcového svalu je rozdielny od antracyklínmi indukovanej kardiotoxicity, pokles ejekčnej frakcie ľavej komory je menej závažný, nie je dávkovo závislý a väčšinou reverzibilný. Symptomatické srdcové zlyhanie obvykle dobre reaguje na štandardnú liečbu, v niektorých prípadoch je však nutné liečbu trastuzumabom prerušiť alebo úplne ukončiť. Funkcia ľavej komory by mala byť preto monitorovaná pred a v pravidelných intervaloch aj behom liečby trastuzumabom.

Zatiaľ iba veľmi málo sa vie o potenciálnej teratogenite trastuzumabu. Nasadenie trastuzumabu do adjuvantnej liečby a častejší výskyt koncepcie v neskoršom veku zvyšuje pravdepodobnosť vystavenia plodu účinkom trastuzumabu. V literatúre je dokumentovaných len niekoľko málo prípadov. V celkovo piatich prípadoch, kedy bol trastuzumab podávaný behom tehotenstva, bol u troch novorodencov zistený pokles pôrodnej hmotnosti, dva krát bol pozorovaný novorodenecký syndróm respiračnej tiesne a v dvoch prípadoch došlo ku vzniku hydramnion (39).

4. ZÁVER.

Efekt trastuzumabu v liečbe HER-2 pozitívneho karcinómu prsníka je evidentný a predstavuje výrazný prínos pre pacientky v adjuvantnej i paliatívnej terapii. Toxicita samotného trastuzumabu je minimálna a limitujúcim faktorom je väčšinou kardiotoxicita, ktorá je však dobre kontrolovateľná a väčšinou reverzibilná. Stále ešte zostáva niekoľko nezodpovedaných otázok. Ideálna schéma aplikácie trastuzumabu v adjuvantnej liečby si bude vyžadovať posúdenie s dlhším časovým odstupom, naopak, v paliatívnej liečbe je viacero porovnateľne účinných možností. I keď účinnosť trastuzumabu je evidentná, u časti pacientok je prítomná rezistencia k cieľenej liečbe. Preto sa vynakladá výrazné úsilie na zistenie mechanizmov rezistencie a jej prekonanie. S tým úzko súvisí otázka pokračovania v terapii po progresii. Pokračovanie v liečbe trastuzumabom po progresii ochorenia alebo po vzniku mozgových metastáz má podľa posledných štúdií racionálny základ, ale neexistuje zatiaľ jasné odporúčenie. V neposlednom rade bude potrebné venovať sa i farmakoekonomickému aspektu terapie.

Práca bola podporená grantom IGA MZ ČR: NR 8335-3.

Literatura

- Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Český národní webový portál epidemiologie nádorů [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2008-2-17]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235:177-82.
- Owens MA, Horten BC, Da Silva MM. HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. *Clin Breast Cancer* 5:63-69, 2004
- Al-Kuraya K, Schraml P, Sheikh S, et al. Predominance of high-grade pathway in breast cancer development of Middle East women. *Mod Pathol*. 2005;18(7):891-7.
- Fabián P, Nenutil R., Petráková K. Incidence Her-2 amplifikace u mamárního karcinomu a její korelace s klinicko-patologickými parametry. Sestava 500 konsektivních mamárníh karcinomů MOÚ. Abstrakt 098 in XXX. Brněnské onkologické dny a XX. Konference pro sestry a laboranty, Brno. 11.-13. květen 2006;153
- Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001;2(2):127-37. Review.
- Codony-Servat J, Albanell J, Lopez-Talavera JC, et al. Cleavage of the HER2 ectodomain is a pervanadate-activable process that is inhibited by the tissue inhibitor of metalloproteases-1 in breast cancer cells. *Cancer Res*. 1999;59(6):1196-201.
- Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Socie-

- ty of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131(1):118-145
9. Genentech.com [homepage on the Internet]. Genentech inc. c2000-08 [updated 2008 february 9; cited 2007 february 10]. Available from: <http://www.genentech.com>.
 10. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14(3):737-44.
 11. Bruno R, Washington CB, Lu JF, et al. Population pharmacokinetics of trastuzumab in patients with HER2+ metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2005;56(4):361-9.
 12. Baselga J, Carbonell X, Castañeda-Soto NJ, et al. Phase II Study of Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Trastuzumab Monotherapy Administered on a 3-Weekly Schedule. *J Clin Oncol.* 2005;23(10):2162-2171
 13. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(3):719-26.
 14. Leyland-Jones B, Colomer R, Trudeau ME, et al. Effect of an intensive trastuzumab loading regimen on early serum concentration. *J Clin Oncol*, Abstrakt 232 in 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007.
 15. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous trastuzumab (Herceptin) in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *Semin Oncol.* 1999;26(4 Suppl 12):78-83.
 16. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER-2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol.* 1999;17:2639-48.
 17. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344(11):783-92.
 18. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(18):2786-92.
 19. Pegram M, Forbes J, Pienkowski T, et al. BCIRG 007: First overall survival analysis of randomized phase III trial of trastuzumab plus docetaxel with or without carboplatin as first line therapy in HER2 amplified metastatic breast cancer (MBC). *Journal of Clinical Oncology*, Abstrakt 1008 in 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007.
 20. Mackey JR, Kaufman B, Clemens M, et al. Trastuzumab prolongs progression-free survival in hormone-dependent and HER2-positive metastatic breast cancer. Abstract 3. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;106 Suppl 1
 21. Tripathy D, Slamon DJ, Cobleigh M, et al. Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression. *J Clin Oncol.* 2004;22(6):1063-70.
 22. Gelmon KA, Mackey J, Verma S, et al. Use of trastuzumab beyond disease progression: observations from a retrospective review of case histories. *Clin Breast Cancer.* 2004;5(1):52-8; discussion 59-62.
 23. Bartsch R, Wenzel C, Hussian D, et al. Analysis of trastuzumab and chemotherapy in advanced breast cancer after the failure of at least one earlier combination: an observational study. *BMC Cancer.* 2006;6:63.
 24. Montemurro F, Donadio M, Clavarezza M, et al. Outcome of Patients with HER2-Positive Advanced Breast Cancer Progressing During Trastuzumab-Based Therapy. *Oncologist.* 2006;11:318-324
 25. von Minckwitz G, Vogel P, Schmidt M, et al. Trastuzumab treatment beyond progression in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer - the TBP study (GBG 26/BIG 3-05). Abstract 4056. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;106 Suppl 1
 26. Svoboda M, Fabian P, Ondrova B, et al. Brain metastases in breast cancer: a retrospective cohort study of 187 patients and prognostic markers determination. Abstract 6020. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;106 Suppl 1:S253
 27. Metro G, Sperduti I, Russillo M, et al. Clinical Utility of Continuing Trastuzumab Beyond Brain Progression in HER-2 Positive Metastatic Breast Cancer. *Oncologist.* 2007;12(12):1467-9.
 28. Gori S, Rimondini S, De Angelis V, et al. Central nervous system metastases in HER-2 positive metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab: incidence, survival, and risk factors. *Oncologist.* 2007;12(7):766-73.
 29. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2008;26:778-785.
 30. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:188-94
 31. Lazaridis G, Pentheroudakis G, Pavlidis N. Integrating trastuzumab in the neoadjuvant treatment of primary breast cancer: Accumulating evidence of efficacy, synergy and safety. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;66(1):31-41. Epub 2007 Sep 4.
 32. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res.* 2007;13(1):228-33.
 33. Gianni L, Semiglazov V, Manikhas GM, et al. Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): Antitumour and safety analysis. *J Clin Oncol*. Abstract 532 in 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007
 34. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. Abstract 512 in 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007
 35. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369(9555):29-36.
 36. Robert NJ, Eiermann W, Pienkowski, et al. BCIRG 006: Docetaxel and trastuzumab-based regimens improve DFS and OS over AC-T in node positive and high risk node negative HER2 positive early breast cancer patients: Quality of life (QOL) at 36 months follow-up. *J Clin Oncol*. Abstrakt 19647 in 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007
 37. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;354(8):809-20.
 38. Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, et al. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer.* 2007;7:153. Review.
 39. Mir O, Berveiller P, Pons G. Trastuzumab — Mechanism of Action and Use. *N Engl J Med.* 2007;357(16):1664-5 and author reply 1665-6
 40. Gori S, Colozza M, Mosconi AM, et al. Phase II study of weekly paclitaxel and trastuzumab in anthracycline- and taxane-pretreated patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 2004;90(1):36-40.
 41. Leyland-Jones B, Gelmon K, Ayoub J-P, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of trastuzumab administered every three weeks in combination with paclitaxel. *J Clin Oncol.* 2003;21(21):3965-71.
 42. Janku F, Pribylova O, Zimovjanova M, et al. 4-years results of weekly trastuzumab and paclitaxel in the treatment of women with HER2/neu overexpressing advanced breast cancer: single institution prospective study. *Bull Cancer.* 2004;91(10):E279-83.
 43. Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol.* 2001;19(10):2587-95.
 44. Fountzilias G, Tsavdaridis D, Kalogera-Fountzila A, et al. Weekly paclitaxel as first-line chemotherapy and trastuzumab in patients with advanced breast cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. *Ann Oncol.* 2001;12(11):1545-51.
 45. Gasparini G, Gion M, Mariani L, et al. Randomized Phase II Trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first-line therapy of patients with Her-2 positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;101(3):355-65.
 46. John M, Kriebel-Schmitt R, Stauch M, et al. Weekly paclitaxel plus

- Herceptin (trastuzumab) shows promising efficacy in advanced breast cancer. *Abstrakt 221. Breast Cancer Res Treat* 2003;82 Suppl 1:S49.
47. Christodoulou C, Klouvas G, Patel A, et al. Prolonged administration of weekly paclitaxel and trastuzumab in patients with advanced breast cancer. *Anticancer Res.* 2003;23(1B):737-44.
 48. Raff JP, Rajdev L, Malik U, et al. Phase II study of weekly docetaxel alone or in combination with trastuzumab in patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2004;4(6):420-7.
 49. Montemurro F, Choa G, Faggiuolo R, et al. A phase II study of three-weekly docetaxel and weekly trastuzumab in HER2-overexpressing advanced breast cancer. *Oncology.* 2004;66(1):38-45.
 50. Kagawa N, Fukuda Y, Arai H, et al. Biweekly docetaxel and weekly trastuzumab treatment in HER 2-overexpressing metastatic breast cancer patients. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2006;33(8):1081-5.
 51. Sato N, Sano M, Tabei T, et al. Combination docetaxel and trastuzumab treatment for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer: a multicenter, phase-II study. *Breast Cancer.* 2006;13(2):166-71.
 52. 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):4265-74.
 53. Tedesco KL, Thor AD, Johnson DH, et al. Docetaxel combined with trastuzumab is an active regimen in HER-2 3+ overexpressing and fluorescent in situ hybridization-positive metastatic breast cancer: a multi-institutional phase II trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(6):1071-7.
 54. Esteva FJ, Valero V, Booser D, et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(7):1800-8.
 55. Raab G, Brugger W, Harbeck N, et al. Multicenter randomized phase II study of docetaxel (Doc) given q3w vs q1w plus trastuzumab (Tra) as first line therapy for HER2 overexpressing adjuvant anthracycline pretreated metastatic breast cancer (MBC). *Abstrakt 443. Breast Cancer Res Treat.* 2002; 76 Suppl 1:S114.
 56. Chia S, Clemons M, Martin LA, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and trastuzumab in HER-2 overexpressing metastatic breast cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol.* 2006;24(18):2773-8.
 57. Theodoulou M, Campos SM, Batist G, et al. TLC D99 (D, Myocet) and Herceptin (H) is safe in advanced breast cancer (ABC): final cardiac safety and efficacy analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: Abstrakt 216 in 2002 ASCO Annual Meeting.
 58. Venturini M, Bighin C, Monfardini S, et al. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with epirubicin and docetaxel as first-line treatment for HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;95(1):45-53.
 59. O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Marsland T, et al. Phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2004;5(2):142-7.
 60. Morabito A, Longo R, Gattuso D, et al. Trastuzumab in combination with gemcitabine and vinorelbine as second-line therapy for HER-2/neu overexpressing metastatic breast cancer. *Oncol Rep.* 2006;16(2):393-8.
 61. De Maio E, Pacilio C, Gravina A, et al. Vinorelbine plus 3-weekly trastuzumab in metastatic breast cancer: a single-centre phase 2 trial. *BMC Cancer.* 2007;7:50.
 62. Chan A, Martin M, Untch M, et al. Navelbine Herceptin Project. Vinorelbine plus trastuzumab combination as first-line therapy for HER 2-positive metastatic breast cancer patients: an international phase II trial. *Br J Cancer.* 2006;95(7):788-93.
 63. Papaldo P, Fabi A, Ferretti G, et al. A phase II study on metastatic breast cancer patients treated with weekly vinorelbine with or without trastuzumab according to HER2 expression: changing the natural history of HER2-positive disease. *Ann Oncol.* 2006;17(4):630-6.
 64. Suzuki Y, Tokuda Y, Saito Y, et al. Combination of trastuzumab and vinorelbine in metastatic breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2003;33(10):514-7.
 65. Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, et al. Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol.* 2003;21(15):2889-95.
 66. Jahanzeb M, Mortimer JE, Yunus F, et al. Phase II trial of weekly vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy in patients with HER2(+) metastatic breast cancer. *Oncologist.* 2002;7(5):410-7.
 67. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3853-8.
 68. Schaller G, Fuchs I, Gonsch T, et al. Phase II study of capecitabine plus trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2 overexpressing metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines or taxanes. *J Clin Oncol.* 2007;25(22):3246-50.
 69. Perez EA, Suman VJ, Rowland KM, et al. Two concurrent phase II trials of paclitaxel/carboplatin/trastuzumab (weekly or every-3-week schedule) as first-line therapy in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: NCCTG study 983252. *Clin Breast Cancer.* 2005;6(5):425-32.
 70. Sledge GW Jr. Gemcitabine, paclitaxel, and trastuzumab in metastatic breast cancer. *Oncology (Williston Park).* 2003;17(12 Suppl 14):33-5.
 71. Stemmler HJ, Kahlert S, Brudler O, et al. High efficacy of gemcitabine and cisplatin plus trastuzumab in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: a phase II study. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2005;17(8):630-5.
 72. Pegram MD, Pienkowski T, Northfelt DW, et al. Results of two open-label, multicenter phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(10):759-69.

Korespondenční adresa:

Peter Grell
Masarykův onkologický ústav,
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno,
e-mail: grell@mou.cz,
tel.: 543 132 209, 2203

Došlo / Submitted: 27. 4. 2008

Přijato / Accepted: 20. 8. 2008

Autori 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.

NÁDOROVÉ KMENOVÉ BUŇKY A „NICHE“ – JAKO LIMITUJÍCÍ FAKTOR KARCINOGENEZE.

TUMOR STEM CELLS AND „NICHE“ - A LIMITING FACTORS OF THE CARCINOGENESIS.

ANSORGOVÁ V.¹, MAČINGOVÁ Z.¹, PRIESTER P.¹, MOKRÝ J.², FILIP S.¹

¹ KLINIKA ONKOLOGIE A RADIOTERAPIE, UNIVERZITA KARLOVA PRAHA, LÉKAŘSKÁ FAKULTA A FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADEC KRÁLOVÉ

² ÚSTAV HISTOLOGIE A EMBRYOLOGIE, UNIVERZITA KARLOVA PRAHA, LÉKAŘSKÁ FAKULTA HRADEC KRÁLOVÉ

Souhrn

Vznik nádoru je stále více spojován s poruchou kmenových buněk. Dle této teorie může karcinom vzniknout z normálních tkáňových kmenových buněk nebo časných progenitorových buněk. V současné době existuje mnoho důkazů o tom, že mikroprostředí reguluje tkáňovou specifičnost, proces reparace, ale i proces karcinogeneze. Náš článek má za cíl doplnit základní představu o karcinogenezi s pohledu kmenových buněk a nádorových kmenových buněk - jako potenciálních původců vzniku nádorů. Připojujeme se k názoru, že nádor lze tedy považovat za abnormální „orgán“, kde růst nádorových buněk řídí vzácná subpopulace nádorových kmenových buněk, které mohou umožnit vznik jak většímu počtu nádorových buněk, tak non-tumorigenním rakovinným buňkám. To vše spolu komplementárně souvisí a ve spojení s mikroprostředím můžeme hovořit o limitujících faktorech karcinogeneze. Tento pohled do biologie tumoru upozorňuje na nedostatky současné terapie nádorů. Je tedy pravděpodobné, že pro vyléčení nádorů bude nutné zaměřit se jak na samotné nádorové kmenové buňky tak na mikroprostředí. Z toho vyplývá, že tento komplementární vztah musíme brát jako limitující faktor pro pochopení karcinogeneze ale také pro další strategii léčby – homing therapy (léčba na míru) s využitím kmenových buněk.

Klíčová slova: nádorové kmenové buňky, plasticita, diverzita, mikroprostředí, karcinogeneze.

Summary

Presently, the view of tumor development is increasingly linked up with disorders of stem cells, no matter whether they are normal tissue stem cells or early progenitor cells. There is much evidence now that microenvironment regulates tissue specificity, reparation process as well as process of carcinogenesis. The aim of this paper is to enlarge the basic knowledge of carcinogenesis and show the role of stem cells and tumor stem cells as potential primary source of tumor development. We support the view that tumor may be considered an abnormal „organ“ where the growth of tumor cells is controlled by a rare subpopulation of tumor stem cells giving rise to both greater number of tumor cells and non-tumorigenic tumor cells. This all is complementary and in connection with microenvironment we can speak about limiting factors of carcinogenesis. This insight into the tumor biology shows the shortcomings of recent tumor therapy. Therefore, most likely for effectual tumor therapy, attention should be given to both tumor stem cells and microenvironment. Consequently, this complementary relationship should be considered a limiting factor for understanding of carcinogenesis and also for further therapeutic strategy - homing therapy (tailored therapy) with the use of stem cells.

Key words: tumor stem cells, plasticity, diversity, microenvironment, carcinogenesis.

Úvod

Kmenové buňky jsou jedním z důležitých faktorů udržování homeostázy tkání v těle. Platí to jak pro tkáň s rychlou a pomalou obměnou buněk, tak pro proces reparace, ale také pro proces např. karcinogeneze (1,2,3). Kmenové buňky mají vlastní identitu, jsou pod přísnou kontrolou vnitřních a vnějších faktorů, ale zároveň představují určitý stav rezidentní tkáně. Proto obecná definice kmenových buněk je velice obtížná. V případě, že se pokusíme definovat kmenovou buňku, vystavujeme se riziku, že tato definice nebude přesná a to z důvodů, že definujeme kmenovou buňku pomocí např. morfologických znaků, nebo povrchových markerů atd. Kmenové buňky jsou pod pří-

nou kontrolou vnitřních i vnějších faktorů a předpokládá se, že ztráta této kontroly je klíčovým krokem v procesu karcinogeneze (1). Je stále více důkazů, že iniciace karcinogeneze je výsledkem akumulativních onkogenních mutací u kmenových buněk nebo jejich progenitorů hodnocená jako ztráta vnitřní kontroly a pak následuje modifikace okolního mikroprostředí jako ztráta vnější kontroly (2,4). V současné době je znova studována domněnka, že zastavení maturace u diferenciaci kmenových buněk je společnou cestou pro buněčný původ např. teratokarcinomu (5,6). Některé studie opět oživily zájem o patologii cílových buněk, kde kmenové buňky nebo progenitorové buňky jsou patrně primárním cílem v procesu karcinogeneze.

Velká část informací pochází ze studií o hemopoetických kmenových buňkách (HSCs) a leukemických kmenových buňkách (1). Kromě toho se již prokázalo, že karcinom v různých orgánech obsahuje podskupinu nádorových buněk s vlastnostmi kmenových buněk, které se mohou samy obnovovat a diferencovat tak, aby generovaly fenotypicky odlišné nádorové buňky s omezeným proliferacním potenciálem. Důkazy, že tumory obsahují právě kmenové buňky nebo buňky, které získaly vlastnosti kmenových buněk podtrhuje důležitost pochopit jak vnitřní a vnější dráhy kontrolují osud kmenových buněk a jejich spojení s karcinomem (3,7). Nádorové kmenové buňky tedy také představují určitý stav homeostázy v čase. Podle našich představ nelze oddělit fenomén plasticity nádorových a normálních kmenových buněk (2,3). V našem sdělení uvažujeme nad otázkou: Jakou roli hrají komplementárně se doplňující vztahy mezi kmenovými buňkami, nádorovými kmenovými buňkami a mikroprostředím v procesu karcinogeneze.

Nádorové kmenové a progenitorové buňky

Kmenové a nádorové buňky sdílejí řadu shodných rysů. V obou případech se jedná o nediferencované elementy s neomezenou proliferacní aktivitou – lze je pokládat za nesmrtelné. Selektované buňky je možné klonálně expandovat. Za určitých okolností jsou oba tyto typy buněk schopny migrovat tkáněmi a uhnízdit se v novém *niche*. V porovnání s jinými buňkami mají kmenové buňky relativně dlouhý život. Mají proto více možností akumulovat četné mutace, které mohou navodit zvýšenou buněčnou proliferaci a vznik nádorů. Poslední nálezy dokonce dokládají, že nádory rostou díky aktivitě několika málo kmenových buněk, které produkují další proliferující progenitorové buňky (2,8).

Obecně se nádorové elementy pokládají za nediferencované, případně dediferencované buňky. Pravdou je však skutečnost, že i nádory jsou tvořeny buňkami, které jsou více či méně diferencované, přičemž míra a rozsah diferenciace se mezi jednotlivými nádory liší. Můžeme tedy s určitou nadsázkou říci: „Kmenové buňky jsou k produkci nádorů předurčeny“. Toto tvrzení vychází z předpokladu, že kmenová buňka je trvalou komponentou tkáně a pokud dojde k jejímu zvratu, produkuje taková buňka neustále malformované potomstvo, které se postupně v tkáni rozrůstá. Navíc chování kmenové buňky ve tkáních za normálních okolností reguluje tkáňové mikroprostředí, tzv. *niche*. Pokud je toto mikroprostředí porušeno, např. chronicky probíhajícím zánětem, může tato alterace vést k chronické aktivaci jinak normální kmenové buňky, jejíž proliferace začne vytvářet nádorovou masu. Podobná situace zřejmě nastává i tehdy, když kmenová buňka zabloudí do prostředí, kam nepatří (2,3,9).

V současné době se stále více mluví o nádorech jako o onemocnění souvisejícím s kmenovými buňkami. Některé pochody související s normální regulací tkáňové reparace mohou mít souvislost s karcinogenezí. Znalost propojení regulačních mechanismů mezi nádorem a příkladně chronickým tkáňovým postižením je v současné době stále více uznávána. Příkladem může být Wnt signální dráha, kterou známe z tkáňové regenerace. Proces obnovy kmenových

buněk a nádorový růst může dohromady vytvořit jednotný pohled na karcinogenezi a v současné době je tento fakt diskutován na mnoha úrovních (10,11,12).

Obecně se věří, že kvůli délce a specifickým sebeobnovujícím vlastnostem mají kmenové buňky větší sklon akumulovat karcinogenní mutace ve srovnání s krátce žijícími a více diferencovanými buňkami a jsou tedy ideálním cílem pro karcinogenní proces. Vysoká rychlost buněčné obměny (dny/týdny) u mnoha orgánů a skutečnost, že k iniciaci karcinomu dochází během měsíců, let nebo i desetiletí indikuje, že kmenové buňky v těchto orgánech jsou primárním cílem pro začátek karcinogenního procesu, který může souviset např. s procesem reparace tkání, tak jak to dokumentují i některé naše teoretické úvahy (2,3,13).

Ze studií *in vitro* je známo, že jen malá část nádorových buněk je na rozdíl od normálních kmenových či progenitorových buněk schopná tvořit kolonie (14,15), jak můžeme pozorovat např. u hematopoetického systému. Tento jev můžeme vysvětlit tím, že i když buňka v tumoru (tumor mass) má schopnost vytvářet kolonie nebo nové tumory, je pravděpodobnost, že se tak zachová velmi malá. Otázkou tedy je jak se zde uplatňuje mikroprostředí – *niche*? Můžeme tedy uvažovat o vlivu *niche*, jako o jednom z limitujících faktorů karcinogeneze? Asi ano, ale mechanismy, které to umožňují nejsou zatím zcela známy.

V současné době můžeme pohlížet na nádorové kmenové buňky z několika aspektů. Můžeme si je představit jako embryonální nádorové buňky (embryonal tumor cells), které se spontánně odvozují od primordiálních zárodečných buněk. Příkladem jsou teratomy, které se běžně vyskytují v ovariu, kde vznikají z oocytů, které podstoupily partenogenetickou aktivaci, která vede k vytvoření dezorganizované embryonální tkáně (16). Podobné tumory mohou vznikat i v testes, ale proti benigním tumorům v ovariu jsou tyto tumory vysoce maligní a nazývají se teratokarcinomy a tyto tumory jsou klasickými tumory kmenových buněk (17). Ačkoliv studie o teratokarcinomech poskytly cenné informace o nádorových kmenových buňkách, musíme zde zmínit také další onemocnění jakým je leukémie. Důkaz přítomnosti kmenových buněk u hematologických malignit pocházely ze studií při měření klonogenního potenciálu např. mouse spleen colony forming assays (CFU-S). Tyto studie prokázaly existenci klonogenních buněk. Ale zároveň poukázaly na to, že klonogenní buňky u těchto malignit představují malou menšinu z velkého objemu tumoru asi jen kolem 1% (18) a neprokázaly existenci nádorových kmenových buněk. Zlom nastal až při prezentování výsledků experimentů, které prokázaly existenci kmenových buněk u akutní myeloidní leukémie (AML), akutní lymfocytární leukémie (ALL) a chronické myeloidní leukémie (CML). Pro zajímavost, tyto kmenové buňky, bez ohledu na přítomný leukemický fenotyp, měly imuno-fenotypové vlastnosti napodobující v některých směrech fenotyp normálních hematopoetických kmenových buněk (HSCs), včetně fenotypu CD34⁺ CD38⁻ (19). Podobnost imunofenotypu leukemické kmenové buňky a HSC by naznačovala, že HSC by mohla být cílem leukemogenního procesu. Tato otázka se částečně řešila na modelech leukemických myši, kde onkogeny *MLL-ENL* a *MOZ-TIF2* byly schopné vyvolat leukémii u transplan-

tovaných myší, a co bylo důležité, ukázalo se, že tato leukémie je transplantovatelná sekundárním recipientům, což znamená, že určité (committed) buňky získaly vlastnosti kmenových buněk, když byly těmito onkogeny transformovány (20-22). To ukazovalo, že HSC není jediná buňka, která může podstoupit leukemogenní transformaci, ačkoliv to tuto možnost nevylučuje. Naopak, v tomto modelu onkogen *Bcr-Abl* nebyl schopen udělit (propůjčit) vlastnosti kmenových buněk, což ukazuje, že různé onkogeny se v tomto ohledu liší (21). Je zajímavé, že např. u CML, pro kterou je charakteristický onkogen *Bcr-Abl*, lze najít transformující fúzní gen v dospělých B buňkách a také ve všech myeloidních buňkách u těchto pacientů, což indikuje, že transformovaná buňka u této nemoci je skutečně kmenová buňka nebo časná progenitorová buňka v hematopoetickém systému (23). Těchto experimentálních výsledků je celá řada, ale celkem vzato výsledky u leukemie naznačují, že jednoduchá hypotéza - totiž, že ke všem transformacím dochází na úrovni kmenových buněk je pravděpodobně příliš velké zjednodušení (24).

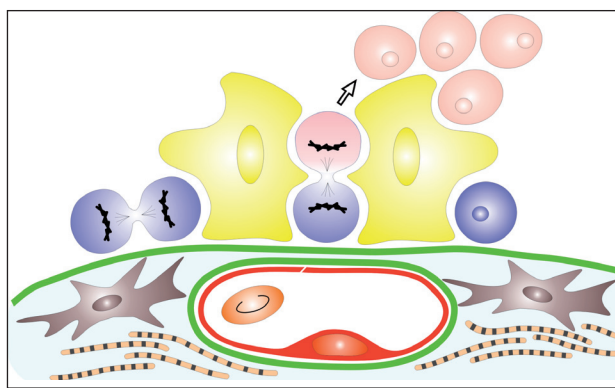
V posledních letech byl učiněn značný pokrok v identifikaci, izolaci a charakterizaci např. mozkových kmenových buněk, které mohou umožnit vznik všem různým diferencovaným buňkám v mozku (NSCs). Tyto buňky jsou lokalizovány v hipokampu, v subventrikulární zóně a v čichových bulbech. NSCs jsou nediferencované, multipotentní nervové kmenové buňky schopné sebeobnovy a charakterizované specifickým molekulárním znakem, jako je nestin a povrchový antigen CD133. Průkaz nádorových kmenových buněk v mozku byl určitě překvapením (25, 26). Naopak např. u karcinomu prsu tato situace byla jiná. Epitel prsu je složen z heterogenních buněčných populací, které patří ke dvěma hlavním buněčným typům, lumenálnímu epitelovému a myeloepitelovému buňkám. V současné době je potvrzován názor, že populace kmenových buněk sídlí v lumenálním epitelovém kompartmentu (27). Nejkonkrétnější důkaz pro existenci kmenových buněk u karcinomu prsu byl podán identifikací populace nádorových kmenových buněk podle presence a absence dvou povrchových markerů, CD44 a CD24 (28, 29). Z uvedeného vyplývá, že kmenové buňky hrají významnou úlohu v procese karcinogeneze, ale podle našeho názoru je velice důležitá otázka spojená problematikou týkající se vztahu nádorových kmenových buněk a *niché*. Pro růst nádorů a metastazování je zapotřebí mnoha faktorů, kde *niché* hraje významnou roli. Na základě současných znalostí můžeme tvrdit, že je jedním z limitujících faktorů karcinogeneze (30).

Mikroprostředí „*niché*“ a kmenové buňky

Mikroprostředí představuje velmi důležitou složku, která je součástí homeostázy organismu. Selhání homeostázy vede k řadě dysfunkcí a také ke vzniku nádorů, viz. Obr. 1.

Poškození DNA je dlouho známým důsledkem expozice např. ionizujícího záření. S tím souvisí také představa ve vztahu počtu genetických mutací - možnosti jejich reparace a *niché* - jeho možnosti kontroly nad poškozenou buňkou. Kdyby genom diferencovaných buněk měl úplnou autonomii, nebude existovat žádná specifická tkáň a izolované buňky budou v buněčné kultuře dále fungovat

tak jako v orgánu. Kromě genetického poškození buněk je důležitým faktorem, kdy je zářením poškozeno stroma a toto poškození se zdá být dokonce ještě důležitější (31). Je známo, že izolované buňky ztrácejí většinu funkční diference, jsou-li odděleny a dány do tradičních buněčných kultur. Avšak identita buněk není ztracena nastálo. Regulací buněčného mikroprostředí v kultuře můžeme buňky přimět, aby si „vzpomněly“ na mnoho ze svých původních tkáňově specifických znaků (32). Regulace adheze, polarity a proliferace je v homeostáze tkání nanejvýš důležitá. To platí také pro signální dráhy jako Notch a Wnt, které působí jak při maturaci kmenových buněk tak v procese karcinogeneze a jejich regulace musí vycházet z mikroenvironmentálních podnětů (11,12). Faktory narušující integraci mikroprostředí a těchto drah, by mohly vést k signální nerovnováze a eventuálně ke vzniku karcinomu (2,3,11).



Obrázek č. 1: Niché a jeho stavební komponenty.

Jako *niché* se označuje speciální mikroprostředí uvnitř tkání hostící kmenové buňky (na obrázku zakresleny modře). Na jeho složení participují okolní buňky (včetně podpůrných - žluté, vazivových - hnědé, endotelových - červené a dalších) a extracelulární komponenty, jako je bazální membrána (zeleně), extracelulární matrix (světle modře), případně další složky jako vazivová vlákna. Složení *niché* se do určité míry liší podle typu jednotlivých tkání. Buňky *niché* produkují signální molekuly ovlivňující další osud lokálních kmenových buněk; tyto molekuly mohou být zakotveny do buněčné membrány a zprostředkovány přímým buněčným kontaktem (Notch-1, $\beta 1$ integriny, adhezní molekuly aj.) nebo mohou být uvolňovány do okolí (růstové faktory a další cytokiny). Extracelulární komponenty a zejména bazální membrány mohou uvolněné faktory vázat, deponovat je i uvolňovat. Souhrn těchto faktorů reguluje *niché* sebeobnovu kmenových buněk, produkci jejich potomstva (fialové buňky) a jeho diferenciaci. Po mitotickém dělení zůstává uvnitř *niché* jen jedna buňka (buňka kmenová), zatímco druhá dceřiná buňka je nasměrována mimo *niché* a diferencuje se. Kmenová buňka usazená uvnitř *niché* má zajištěnou možnost vlastní sebeobnovy. Kmenové buňky se mohou z *niché* uvolnit, jejich osud pak není lokálními faktory nadále determinován. Uvolněné *niché* může přijmout jiné exogenní kmenové buňky. Počet *niché* ve tkáni se může měnit, lze je indukovat, nebo mohou také zaniknout. Chronické dráždění vedoucí ke změně *niché* může narušit tkáňovou homeostázu a vést až k tumorigenezi.

Dnes již klasické experimenty na chimerických myších a na kuřatech poskytly důkaz o rovnováze, která je udržována normálním mikroprostředím a to i v případě, že se tam nacházejí buňky, které mají potenciál k transformaci a mohou dát základ ke vzniku nádoru (33). Vznik nádoru může být výsledkem vlivu např. stromatických buněk, tvořících mikroprostředí. V experimentech bylo prokázáno že přimějeme-li stromatické fibroblasty, aby nereagovaly (unresponsive) na TGF β , vede to k neomezenému růstu

epitelových buněk a k invazi vedoucí k epitelovým tumorům (34,35). U karcinomu prsu se prokázalo, že stromatické buňky získaly unikátní nové uspořádání chromozomů spojené s tumorigenním epitelem (36). Dále bylo prokázáno, že např. příčinou některých dědičných nemocí, které postihují nositele s vyšším výskytem karcinomu, jsou defekty stromatu (37,38). Tyto příklady poskytují důkaz podporující názor, že mikroenvironment může fungovat buď jako mocný supresor tumoru i za přítomnosti silné exprese onkogenů nebo jako promotor tumoru pro prekanцерózní nebo i zřejmě normální buňky (39). Buňka u které došlo k poškození jejího genetického naprogramování může zůstat fenotypově „spící“ (40). Mohou si zachovávat aberantní genom, ale pro všechny praktické účely se vrátit k normálnímu fenotypu, je-li např. obnovena polarita tkáně (41,42). Podobná situace byla popsána u nemocných s akutní myeloidní leukémií (AML), kdy bylo prokázáno, že relaps AML po chemoterapii je způsoben adhezí buněk AML zprostředkovanou VLA-4 (VLA-4 mediated adhesion of AML cells) ke stromatickým buňkám kostní dřeně (43).

V současné době již existuje mnoho důkazů, že mikroprostředí reguluje specifitost tkání a hraje významnou roli v karcinogenezi. V případě, že připustíme fakt, že nádorové kmenové buňky jsou odpovědné za vznik nádorů, musíme tedy vzít v úvahu další dva aspekty, které spolu souvisí. Jako první - geneticky poškozené tkánově specifické kmenové buňky (TSSCs) mohou být zadržovány pod kontrolou po dlouhá období, čímž lze vysvětlit dlouhé zpoždění mezi environmentální expozicí a/nebo mutacemi supresoru zárodečné linie a začátkem karcinomu. A jako druhý - ionizující záření nebo fyzikální a chemická poškození obecně, mohou mít za následek změny ve složení mikroprostředí, které samy o sobě mohou spustit mutace v kmenových buňkách a případně karcinom. Je jasné, že musí existovat spojení mezi těmito dvěma mechanismy jako dynamický a reciproční vztah mezi geneticky poškozenými buňkami v nějaké tkáni a jejich mikroprostředím. Poškozené buňky modifikují svůj environment, který opět, v začarovaném kruhu, s sebou přináší od buněk víc patologického chování, analogického k mechanismu určenému pro normální homeostázu (32, 44).

Limitující faktory procesu karcinogeneze

Podle současného pohledu na problematiku procesu karcinogeneze, můžeme z obecně říci, že všeobecně platným limitujícím faktorem je komplementární vztah, který vychází z předpokladu vzájemné interakce nádorových kmenových buněk, signálních molekul, signálních cest a mikroprostředí. Změna v každé z uvedených složek homeostázy představuje limitující faktor pro vznik nádoru, jeho růst a metastazování. Tak např. k podobnému fyziologickému procesu dochází během embryonálního vývoje, při remodelování tkání, hojení ran a inflamaci a nazývá se epitelový mezenchymální přechod (epithelial-to-mesenchymal transition, EMT) (45).[41]. Řada studií in vitro společně podporuje myšlenku, že morfoloogické a molekulární změny buněk tumoru nutné pro první metastatické kroky napodobují fyziologický EMT (46). [42]. U solidních tumorů jsou nádorové kmenové buňky také heterogenní a mají

nízkou klonogenní kapacitu. Avšak v tomto případě, jak ukázala vyšetření in vivo – heterogenita nejen znamená diferenci ve fenotypu, ale také přítomnost velkého počtu stromatických buněk. Buňky lišící se od těchto fenotypů by mohly produkovat tumory jen u velmi malého procenta recipientů. Tumorigenní buňky a buňky bez tumorigenní kapacity se morfoloogicky nelišily (47). [43]. Důležitým faktorem, který se uplatňuje při tvorbě buněčné polarity a při organizaci epitelu je E-kadherin. Ten zprostředkovává kontakt mezi buňkami v místech adheze (48). [44]. Takto může cell-cell adheze ovlivnit lokalizaci a funkci regulátorů cytoskeletu a aktinem řízenou motilitu buňky (49). [45]. U většiny karcinomů pocházejících z epitelu, adheze zprostředkovaná E-kadherinem, zmizí současně s progresí tumoru, což je v korelaci s pokročilým stadiem tumoru, se špatným přežíváním pacientů, progresí tumoru, invazi a metastazováním (50,51). [46,47].

Samotná existence nádorových kmenových buněk je sice důležitá, ale v pro vznik tumoru nemá limitující vztah. Limitujícím faktorem zde je vznik populace buněk s tumorigenní kapacitou a fenotypovou heterogenitou, která komplemetárně zapadá do další struktury homeostázy a to jsou signální molekuly, signální cesty a mikroprostředí – *niche* (2,3,52).

Příkladem propojení nádorových kmenových buněk se signálními molekulami, signálními cestami a mikroprostředím je celá řada. Proto se v závěru pokusíme shrnout limitující faktory, které jsou odpovědné za karcinogenezi.

Závěr.

Náš článek by měl doplnit základní představu o karcinogenezi s pohledu nádorových kmenových buněk, jako potenciálních původců vzniku nádorů. Geneticky poškozené nádorové kmenové buňky mohou být zadržovány pod kontrolou po dlouhé období, čímž lze vysvětlit relativně dlouhé období zpoždění mezi expozicí – mutací a začátkem vzniku nádoru. Toto je pravděpodobně podmíněno již známým mechanismem poškození mikroprostředí (např. ionizujícím zářením, chemickým poškozením), který může spustit mutace v kmenových buňkách. Jedná se o dynamický reciproční vztah mezi geneticky poškozenými buňkami v jedné tkáni a jejich mikroprostředím. Poškozené buňky modifikují svůj environment, který opět v začarovaném kruhu s sebou přináší patologické chování buněk.

Za předpokladu, že nádory vznikají z malé populace nádorových kmenových buněk s jedinečnou vlastností sebeobnovování a přežívání, je limitujícím faktorem karcinogeneze komplementární vztah mezi nádorovou kmenovou buňkou, signálními molekulami, signálními cestami a mikroprostředím. Tento komplementární vztah se rozvíjí v homeostatickém prostředí, s cílem navodit a udržet rovnovážný stav. To je pro živý organizmus velice důležité, současně ale v určitém ohledu může představovat vážný problém. Tento problém je vyjádřen např. poruchou navození rovnováhy mezi nádorovou kmenovou buňkou a mikroprostředím. Ztráta takové rovnováhy vede k tomu, že „spící“ nádorová kmenová buňka se aktivuje a mikroprostředí zde může sehrát významnou roli v její další aktivaci ale také inaktivaci. Aby tato situace

mohla vzniknout musíme připomenout ještě další aspekty, které mohou sehrávat další významnou úlohu v procesu karcinogeneze:

- fenotypově heterogenní klon buněk s tumorigenním potenciálem (kmenové a progenitorové nádorové buňky)
- plasticita a diverzita nádorových kmenových buněk
- genetická a fenotypová nestabilita
- epithelial-to-mesenchymal transition (EMT)
- inhibice apoptózy, exprese onkogenů
- signální transdukční dráhy (Wnt, Notch, SHH, atd.)
- signální molekuly (cytokiny, růstové faktory, integriny, adhezivní molekuly, atd.)
- adaptivní imunitní systém

Na závěr jenom shrneme, že nádor lze tedy považovat za

abnormální „orgán“, kde růst nádorových buněk řídí vzácná subpopulace rakovinných kmenových buněk, které mohou umožnit vznik jak většímu počtu rakovinných kmenových buněk, tak non-tumorigenním rakovinným buňkám ve spojení s mikroprostředím. Tento pohled do biologie tumoru upozorňuje na nedostatky současné terapie nádorů. Je tedy pravděpodobné, že pro vyléčení nádorů bude nutné zaměřit se na samotné nádorové kmenové buňky a mikroprostředí. Tento komplementární vztah brát jako limitující faktor pro další strategii léčby – homing therapy (léčba na míru).

Poděkování.

Práce vznikla z podporou výzkumného záměru MZO 00179906 and MSM 0021620820.

Literatura

- Gudjonsson T, Magnusson MK. Stem cell biology and the cellular pathways of carcinogenesis. *APMIS* 2005; 113, 922-929.
- Filip S, Mokry J, English D. Stem cell plasticity and carcinogenesis. *Neoplasma* 2006; 53, 87-91.
- Filip S, Mokry J, Horáček J, English D. Stem cells and the phenomena of plasticity and diversity. A limiting Property of Carcinogenesis. *Stem Cells Dev.* 2008, v tisku.
- Kopfstein L, Christofori G. Metastasis: cell-autonomous mechanisms versus contribution by the tumor environment. *Cell Mol. Life Sci.* 2006; 63, 449-468.
- Sell S, Pierce GB. Maturation arrest of stem cell differentiation is a common pathway for the cellular origin of teratocarcinomas and epithelial cancers. *Lab. Invest.* 1994; 70, 6-22.
- Sell S. Potential gene therapy strategies for cancer stem cells. *Curr. Gene Ther.* 2006; 5, 579-591.
- Liu H, Radinsky DC, Wang F, Bissell MJ. Polarity and proliferation are controlled by distinct signaling pathways downstream of PI3-kinase in breast epithelial tumor cells. *J. Cell Biol.* 2004; 164, 603-612.
- Mimeault M, Barta SK. Functions of tumorigenic and migrating cancer progenitor cells in cancer progression and metastasis and their therapeutic implications. *Cancer Metastasis Rev.* 2007; 26, 203-214.
- Kaplan RN, Psaila B, Lyden D. Niche-to-niche migration of bone-marrow-derived cells. *Trends Mol. Med.* 2007; 13, 72-81.
- Reguast N, He B, Taron M, You L, Jablons DM, Rosell R. The role of Wnt signaling in cancer and stem cells. *Future Oncol.* 2005; 1, 787-797
- Klaus A, Birchmeier W. Wnt signaling and its impact on development and cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2008; 5, 387-398.
- Beachy PA, Karhadlar SS, Berman DM. Tissue repair and stem cell renewal in carcinogenesis. *Nature* 2004; 432, 324-331.
- Shipitsin M, Polyak K. The cancer stem cell hypothesis: in search of definitions, markers and relevance. *Lab. Invest.* 2008; 88, 459-463.
- Reya T, Morrison SJ, Clarke M, Weissman IL. Stem cells, cancer and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414, 105-111.
- Lobo NA, Shimono Y, Qian D, Clarke MF. The biology of cancer stem cells. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2007; 23, 675-699.
- Andrews PW. From teratocarcinomas to embryonic stem cells. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2002; 357, 405-417.
- Pierce GB. Teratocarcinoma: model for a developmental concept of cancer. *Curr. Top. Dev. Biol.* 1967; 2, 223-246.
- Sabbath KD, Ball ED, Larcom P, Davis RB, Griffin JD. Heterogeneity of clonogenic cells in acute myeloblastic leukemia. *J. Clin. Invest.* 1985; 75, 746-753.
- Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat. Med.* 1997; 3, 730-737.
- Cozzio ML, Passegue E, Ayton PM, Karsunky H, Cleary ML, Weissman IL. Similar MLL-associated leukemias arising from self-renewing stem cells and short-lived myeloid progenitors. *Genes Dev.* 2003; 17, 3029-3035
- Huntly BJ, Shigematsu H, Deguchi K, Lee BH, Mizuno S, Duclos N, Rowan R, Anaral S, Curley D, Williams IR, Akashi K, Gilland DG. MOZ-T12, but not BCR-ABL, confers properties of leukemic stem cells to committed murine hematopoietic progenitors. *Cancer Cell* 2004; 6, 587-596.
- Yang XJ, Ullah M. MOZ and MORF, two large MZSTic HATs in normal and cancer stem cells. *Oncogene* 2007; 26, 5408-5419.
- Jamieson CH, Ailles LE, Dylla SJ, Muijtjens M, Jones C, Zehnader JL, Gotlib J, Li K, Manz MG, Keating A, Sawyers CL, Weissman IL. Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351, 657-667.
- Savona M, Talpaz M. Getting to the stem of chronic myeloid leukemia. *Nat. Rev. Cancer.* 2008; 8, 341-350.
- Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, Bonn VE, Hawkins C, Squire J, Dirks PB. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res* 2003; 63, 5821-5828.
- Xie Z, Chin LS. Molecular and cell biology of brain tumor stem cells: lessons from neural progenitor/stem cells. *Neurosurg. Focus* 2008; 24, E25.
- Gudjonsson T, Villadsen R, Nielsen HL, Ronnov-Jenssen L, Bissell MJ, Petersen OW. Isolation, immortalization, and characterization of a human breast epithelial cell line with stem cell properties. *Genes Dev.* 2002; 16, 693-706.
- Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003; 100, 3983-3988.
- Cariati M, Purushotham AD. Stem cells and breast cancer. *Histopathology* 2008; 52, 99-107.
- Ailles LE, Weissman IL. Cancer stem cells in solid tumors. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2007; 18, 460-466.
- Barcellos-Hoff MH, Brooks AL. Extracellular signaling through the microenvironment: A hypothesis relating carcinogenesis, bystander effects and genomic instability. *Radiat. Res.* 2001; 156, 618-627.
- Bissell MJ and Labarge MA. Context, tissue plasticity, and cancer: are tumor stem cells also regulated by the microenvironment? *Cancer Cell* 2005; 7, 17-23.
- Mintz B and Illmensee K. Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinoma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1975; 72, 3585-3589.
- Bhowmick NA, Chytil A, Plieth D, Gorska AE, Dumont N, Shappell S, Washington MK, Neilson EG, Moses HL. TGF-beta signaling in Fibroblasts modulates the oncogenic potential of adjacent epithelia. *Science* 2004; 303, 848-851.
- Radisky DC and Bissell MJ. Cancer. Respect thy neighbor! *Science* 2004; 303, 775-777.

36. Moinfar F, Man YG, Arnould L, Bratthauer GL, Ratschek M, Tavasoli FA. Concurrent and independent genetic alteration in the stromal and epithelial cells of mammary carcinoma: Implications for tumorigenesis. *Cancer Res.* 2000; 60, 2562-2566.
37. Jacoby RF, Schlack S, Cole CE, Skarbek M, Harris C, Meiser LF. A juvenile polyposis tumor suppressor locus at 10q22 is deleted from nonepithelial cells in the lamina propria. *Gastroenterology* 1997; 112, 1398-1403.
38. Howe JR, Roth S, Ringold JC, Summers RW, Javrinen HJ, Sistonen P, Tomlinson IP, Houlston RS, Bevan S, Mitros FA. Mutations in the SMAD4/DPC4 gene in juvenile polyposis. *Science* 1998; 280, 1086-1088.
39. Sternlicht MD, Lochter A, Sympon CJ, Huey B, Rougier JP, Gray JE, Pinkel D, Bissell MJ, Werb Z. The stromal proteinase MMP3/stromelysin-1 promotes mammary carcinogenesis. *Cell* 1999; 98, 137-146.
40. Chin K, De Solorzano CO, Knowies D, Jones A, Chou W, Rodriguez EG, Kuo WL, Ljung BM, Chew K, Myambo K. In situ analyses of genome instability in breast cancer. *Nat. Genet.* 2004; 36, 984-988.
41. Briand P, Peterson OW, Van Deurs B. A new diploid nontumorigenic human breast epithelial cell line isolated and propagated in chemically defined medium. *In Vitro Cell Dev. Biol.* 1987; 23, 181-188.
42. Bissell MJ, Riziki A, Mian IS. Tissue architecture: The ultimate regulator of breast epithelial function. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2003; 15, 753-762.
43. Matsunaga T, Takemoto N, Sato T, Takimoto R, Tanaka I, Fujimi A, Akiyama T, Kuroda H, Kawano Y, Kobune M. Interaction between leukemic-cell VLA-4 and stromal fibronectin is a decisive factor for minimal residual disease of acute myelogenous leukemia. *Nat. Med.* 2003; 9, 1158-1165.
44. Woodward WA, Sulman EP. Cancer stem cells: markers or biomarkers? *Cancer Metastasis Rev.* 2008, 25, v tisku.
45. Grunert S, Jechlinger M, Beung H. Diverse cellular and molecular mechanisms contribute to epithelial plasticity and metastasis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003; 4, 657-665.
46. Kopfstein L, Christofori G. Metastasis: cell-autonomous mechanisms versus contributions by the tumor microenvironment. *Cell Mol. Life Sci.* 2006; 63, 449-468.
47. Dick JE. Breast cancer stem cells revealed. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003; 100, 3547-3549.
48. Cavallaro U and Christofori G. Cell adhesion and signalling by cadherins and Ig-CAMs in cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2004; 4, 839-849.
49. Kobiela A, Fuchs E. Alpha-catenin: at the junction of intercellular adhesion and actin dynamics. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2004; 5, 614-625.
50. Hirohashi S. Inactivation of the E-cadherin-mediated cell adhesion system in human cancers. *Am. J. Pathol.* 1998; 153, 333-339.
51. Perl AK, Wilgenbus P, Dahl U, Semb H, Christofori G. A causal role for E-cadherin in the transition from adenoma to carcinoma. *Nature* 1998; 392, 190-193.
52. Jagani Z and Khosravi-Far R. Cancer stem cells and impaired apoptosis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008; 615, 331-344.

Korespondenční adresa:
MUDr. Veronika Ansorgová
Klinika onkologie a radioterapie
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové

Došlo / Submitted: 12. 6. 2008
Přijato / Accepted: 9. 12. 2008

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.

RIZIKO KARDIOTOXICITY PŘI KOMBINOVANÉ LÉČBĚ ZÁŘENÍM A CHEMOTERAPIÍ U POKROČILÉHO KARCIONOMU PRSU III KLINICKÉHO STÁDIA

RISK OF CARDIOTOXICITY OF COMBINATION TREATMENT RADIOTHERAPY AND CHEMOTHERAPY OF LOCALLY ADVANCED BREAST CARCINOMA STAGE III.

BUSTOVÁ I., et al.

ONKOLOGICKÉ ODDĚLENÍ, NEMOCNICE ČESKÉ BUDĚJOVICE A.S.

Souhrn

Východiska: Lokálně pokročilý karcinom prsu patří mezi onemocnění, kde kombinovaná léčba chemoterapií s antracyklinem a radioterapií je všeobecně uznávaným standardním léčebným postupem. Dodržení léčebného postupu je limitováno vedlejšími účinky léčby, zvláště kardiotoxicitou. Kardiotoxicita je vzácná komplikace léčby karcinomem prsu. Její výskyt závisí na kumulativní dávce antracyklinů, na kombinaci a typu podaných cytostatik, na komorbiditě (např. kardiovaskulární onemocnění, diabetes mellitus), rizikových faktorech, na použitém způsobu radioterapie a kombinovaných léčebných modalit, které zvyšují riziko kardiotoxicity. **Materiál a metody:** 64 pacientek souboru (medián věku 57 let) s lokálně pokročilým karcinomem prsu stadium III. bylo léčeno neoadjuvantní chemoterapií FAC (doxorubicin 50 mg/m² - 1 den, cyclophosphamid 500 mg/m² - 1 den 5-fluorouracil 500 mg/m² 1 a 8 den.), chirurgií, adjuvantní chemoterapií FAC a radioterapií. Bylo podáno celkem 6 cyklů FAC, které se opakovaly každých 21 dní. Kumulativní dávka doxorubicinu byla 300 - 350 mg/m². Radioterapie byla provedena u všech pacientek dle standardních pravidel. Zahrnovala hrudní stěnu a spádové lymfatické uzliny po modifikované radikální mastektomii a prs s jizvou a spádové lymfatické uzliny po parciálním výkonu. Kardiotoxicita byla monitorována echokardiografickým vyšetřením a hodnocením ejekční frakce (EF): během léčby chemoterapií FAC, po kombinované léčbě chemoterapií FAC a radioterapií, za 2 roky po kombinované léčbě chemoterapií FAC a radioterapií a za 3,4,5 a více let po začátku kombinované léčby chemoterapií FAC a radioterapií. **Výsledky:** Výskyt kardiotoxicity po 6 cyklech (neoadjuvantní a adjuvantní) chemoterapie FAC byl monitorován pomocí EF. U 9 pacientek z 64 pacientek souboru (14,0 %) byla zjištěna kardiotoxicita (stupeň G1 a G2) Po kombinované léčbě chemoterapií FAC a radioterapií u 9 pacientek z 63 pacientek souboru (14,3 %) byla zjištěna kardiotoxicita (stupeň G1) Výskyt kardiotoxicity za 2 roky po kombinované léčbě chemoterapií FAC a radioterapií byl zjištěn u 6 pacientek souboru (9,7 %) a po 3, 4, 5 letech po kombinované léčbě chemoterapií FAC a radioterapií byla zjištěna kardiotoxicita u 3 pacientek (5,9%). Během sledování souboru 1 pacientka zemřela na srdeční selhání a 2 pacientky na infarkt myokardu (4,7 %) **Závěr:** výskyt kardiotoxicity je vzácný. Výskyt poškození kardiovaskulárního systému, po kombinované léčbě chemoterapií s antracykliny a radioterapií je obávaný vedlejší účinek léčby, který se objevuje v průběhu samotné chemoterapie s doxorubicinem, při kombinaci chemoterapií s doxorubicinem a radioterapií, ale i v delších časových odstupech od zahájení léčby 2, 3, 4, 5 a více let.

Klíčová slova: kardiotoxicita, ejekční frakce levé komory (EF), neoadjuvantní chemoterapie, adjuvantní chemoterapie, radioterapie.

Summary

Background: Locally advanced breast carcinoma represents a disease, where the combination of treatment - chemotherapy with antracycline and radiotherapy - is generally accepted as standard therapy. This management can be limited by cardiotoxicity. Cardiotoxicity is a rare complication of breast cancer treatment and the incidence and severity of cardiotoxicity are dependent on cumulative dose of antracycline, the type and combination of drugs used, the presence of coexistent diseases (cardiac diseases, diabetes mellitus), risk factors and use, the way of radiotherapy and combination therapy in the treatment of locally advanced breast carcinoma. **Material and methods:** 64 patients (average age 57) with locally advanced breast carcinoma stage III. were treated chemotherapy FAC. The chemotherapy consisted of doxorubicin 50 mg/m², i.v. infusion day 1, cyclophosphamid 500 mg/m², day 1 a 5-fluorouracil 500 mg/m² - day 1 and day 8. Every 21 days, sequential surgery of breast carcinoma, adjuvant chemotherapy FAC and irradiation. Patients had 6 cycles of chemotherapy. Cumulative doxorubicine dose was 300-350 mg/m², radiotherapy was undertaken in all cases. It was administered after chemotherapy and was planned according to the well - established technique. It included the chest wall and regional lymph nodes after mastectomy and breast with scar and regional lymph nodes after partial mastectomy. The condition of the heart was studied using echocardiography which were performed before start of chemotherapy FAC and during of chemotherapy after 1 year of beginning of combination treatment chemotherapy FAC and radiotherapy after 2,3,4,5 and more years. **Results:** Occurrence of cardiotoxicity during 6 cycles of (neoadjuvant and adjuvant) chemotherapy FAC was monitored by LVEF. Cardiotoxicity was found out at 9 patients from 64 patients of the group (14 %) - toxicity grade (G) 1 and G2. After combination treatment neoadjuvant and adjuvant chemotherapy FAC and radiotherapy was found out at 9 patients from 63 patients of the group (14,3 %) - cardiotoxicity G1. Cardiotoxicity after combination of chemotherapy FAC and radiotherapy after 2 years was found out at 6 patients (9,7 %) G1 and cardiotoxicity after combined treatment of chemotherapy FAC and radiotherapy was found out after 3, 4, 5, and more years - at 3 patients (5,9 %) - cardiotoxicity G1. Incidence of clinical cardiac failure was 4,7 % - 1 patient died of cardiac failure and 2 patients died of heart attack. **Conclusions:** The incidence of the risk of cardiotoxicity is rare event but the risk

of damage to the cardiovascular system following radiotherapy and anticyclines exists, although cardiotoxic effects of both these drugs groups have been well known. The cardiotoxicity appears in the process of the chemotherapy with doxorubicine, in combination of the chemotherapy with doxorubicine and radiotherapy, but also in longer time intervals from the beginning of the treatment (2, 3, 4, 5 and more years).

Key words: cardiotoxicity, left ventricular ejection fraction (LVEF), neoadjuvant chemotherapy adjuvant chemotherapy, radiotherapy.

Úvod

Zhoubný novotvar prsu se podílí 20% na celkovém počtu zhoubných novotvarů u žen. V roce 2005 bylo v naší republice hlášeno 5 533 nových případů onemocnění karcinomem prsu, což představuje 16% ze všech hlášených onkologických onemocnění u žen. Přestože je léčba karcinomu prsu zvláště v ranných stádiích úspěšná, zůstává zhoubný novotvar prsu nejčastější onkologickou příčinou úmrtí u žen. (1) (tabulka č. 1)

Rok	Počet nově hlášených onemocnění	Počet případů na 100 000 obyvatel	Evropský standard	Světový standard
1980	2 835	53,3	50,4	37,1
1990	3 133	65,5	59,7	43,3
2000	5 043	92,4	76,6	55,1
2003	5 784	110,5	90	65,1
2004	5 628	107,5	86,5	62,7
2005	5 533	105,5	84,4	61,2

Tabulka 1: Vývoj incidence karcinomu prsu

Léčba lokálně pokročilého karcinomu prsu st. III. s kura-tivním záměrem, je léčbou systémovou a zahrnuje několik léčebných modalit, z nichž nezastupitelné místo má chemoterapie s antracykliny a radioterapie. Limitujícím faktorem léčebného účinku, mohou být vedlejší projevy léčebných modalit. Jednou ze vzácných, ale obávaných toxicit při léčbě lokálně pokročilého karcinomu prsu je kardiotoxicita.

Radioterapie: Absorpce energie ionizujícího záření se děje v procesu ionizace a excitace atomů a molekul.(2, 3) Vedlejší účinky postihující srdce jsou vzácné události a jsou vztažena k technice radioterapie.(4) Jejich příčinou poškození je myokardiální fibróza, poškození malých cév a blízkých koronárních artérií. (5, 6, 7, 8) Ozařování levé strany hrudní stěny může zvyšovat kardiotoxicitu. (5, 7, 8, 9, 10) **Chemoterapie:** Antracykliny řadíme mezi interkalační látky, jejichž základní mechanismus účinku spočívá v poškození funkce nukleových kyselin.(11, 12, 13) Incidence klinicky prokazatelného poškození srdce se zvětšuje lineárně při kumulativní dávce nad 550 mg/m².(14), ale začíná s první dávkou cytostatika.(15, 16) Pozdní změny jsou charakterizovány degenerací myocytů. Jedním z mechanismu, který ovlivňuje zpomalenou eliminaci antracyklinů z myokardu, jsou snížené hodnoty P-glykoproteinu na buněčných membránách.(11) Při kombinaci obou modalit (radioterapie a chemoterapie) se riziko srdečního poškození může zvýšit.(7, 9, 17, 18, 19)

Soubor a metody

Cíl práce: Sledování a zhodnocení výskytu kardiotoxicity u pacientek s diagnózou lokálně pokročilého karcinomu

prsu, léčených kombinací chemoterapií s doxorubicinem a radioterapií.

Protokol léčby: Do sledovaného souboru byly zařazeny pacientky s lokálně pokročilým pravostranným i levostranným karcinomem prsu - klinické stádium III.A léčené v letech 2000 až 2004. U všech pacientek byla velikost tumoru > 5 cm. Věk pacientek byl v rozmezí 35 - 80 let, medián 57 let. Charakteristika souboru tabulka č. 2, 3 a 4.

Věk pacientky souboru	Počet zařazených pacientek	% vyjádření
pod 40 let	2 pacientky	3 %
41 - 50 let	13 pacientek	20 %
51 - 60 let	25 pacientek	39 %
61 - 70 let	22 pacientek	34 %
více jak 70 let	2 pacientky	3 %

Tabulka 2: Věkové rozložení souboru

Lokalizace tumoru	Počet pacientek	Vyjádřeno v %
Pravý prs s tumorem	22 pacientek	34 %
Levý prs s tumorem	42 pacientek	66 %

Tabulka 3: Lokalizace nádoru v prsu

Rizika	Počet žen	% vyjádření
Kouření	18 žen	28 %
Hypertenze + srdeční choroba	32 žen	50 %
Diabetes mellitus	9 žen	14 %
Plicní embolie	1 žena	1,5 %

Tabulka 4: Rizikovost souboru

Komorbidity pacientek byla upravena medikací tak, aby nebyly vyjádřeny žádné symptomy jiného onemocnění. Pacientky byly seznámeny s léčebným postupem, vedením léčby a monitorací možných vedlejších účinků léčby. Souhlasily s plánovaným léčebným postupem a podepsaly informovaný souhlas.

Léčebný plán: 1) 3 cykly neoadjuvantní chemoterapie FAC: doxorubicin 50 mg/m² - 1.den, cyklofosfamid 500 mg/m² - 1. den, 5-fluorouracil 500 mg/m² - 1.a 8. den; každých 21 dní. Dávka cytostatik v kombinovaném režimu byla stanovena standardním výpočtem na povrch těla pacientky. Kumulativní dávka doxorubicinu nepřesáhla 350 mg/m².

2) chirurgický výkon - radikální mastektomií s disekcí axilly nebo parciální mastektomií s disekcí axilly

3) 3 cykly adjuvantní chemoterapie FAC ve stejném složení jako neoadjuvantní chemoterapie FAC

4) následně radioterapie na prs a spádové uzliny (axilární, nadklíčkové a podklíčkové) u pacientek s parciální mastektomií nebo radioterapií na jizvu na hrudní stěně a spádové uzliny u pacientek s modifikovanou radikální mastektomií. Pacientky po parciálním chirurgickém výkonu byly ozařovány 2 tangenciálními poli energie 6 nebo 18 MV

(dle habitu pacientky) na prs, denní frakcionací 2 Gy do celkové dávky 50 Gy + doplňující dávka na lůžko tumoru (boost) přímým elektronovým polem energie 6 - 20 MV (dle habitu pacientky) s denní frakcionací 2 Gy do celkové dávky 16 Gy. Spádové uzliny (axilární, nadklíčkové a podklíčkové) byly ozařovány z jednoho předního pole energie 6 - 18 MV s denní frakcionací 1,8 Gy do celkové dávky 45 Gy. Pacientky po modifikované radikální mastektomii byly ozařovány dvěma tangenciálními poli energie 6 - 18 MV (dle habitu pacientky) na hrudní stěnu, denní frakcionace 2 Gy do celkové dávky 50 Gy; spádové uzliny (axilární, nadklíčkové a podklíčkové) byly ozařovány z jednoho předního pole energie 6 - 18 MV s denní frakcionací 1,8 Gy do celkové dávky 45 Gy. Na CT řezech bylo provedeno konturování následujících struktur: hranice hrudníku, plíce, mícha a srdce; radioterapie byla prováděna přístrojem Clinac 2100 C energií 6 MV nebo 18 MV.

Metoda a monitorování kardiotoxicity: Všechny pacientky byly vyšetřeny buď na přístroji GE Vivid 7 nebo GE Vivid 5. EF byla hodnocena při výrazných regionálních poruchách kinetiky Simpsonovou metodou sumace disků a nebo Teichholzovou metodou.(40) Monitorovaná EF je v souboru hodnocena dle kardiálních toxických kritérií (NCI-CTC version 2 - tabulka č. 5). Sledován je pokles EF v průběhu léčby chemoterapií FAC v neoadjuvantním a adjuvantním podání. EF je hodnocena před podáním 1., 3., 4. a 6. cyklu. Dále je výskyt kardiotoxicity hodnocen po ukončení celého léčebného plánu - kombinací 6 cyklů chemoterapií FAC a radioterapií. Sledován je výskyt kardiotoxicity po 2, 3, 4, 5 a více letech od zahájení léčby.

Stupeň toxicity	Charakteristika
1	asymptomatický pokles EF $\geq 10\%$ ale $< 20\%$ od výchozí hodnoty
2	asymptomatický pokles EF $\geq 20\%$ od výchozí hodnoty nebo snížení EF pod limit normálu
3	poškození srdce odpovídající na léčbu
4	vážné poškození srdce nebo poškození vyžadující intubaci

Tabulka 5: Kritéria toxicity pro ejekční frakci levé komory srdeční (LVEF)

Výsledky

Hodnocení výskytu kardiotoxicity v průběhu 6. cyklů chemoterapie FAC:

U 64 pacientek souboru byl hodnocen výskyt kardiotoxicity sledováním EF během neoadjuvantní chemoterapií s doxorubicinem (FAC), následně chirurgické léčbě a v průběhu adjuvantní chemoterapií s doxorubicinem (FAC). U 55 pacientek souboru (89 %) nebyly zjištěny žádné projevy kardiotoxicity během celé léčby chemoterapií. U 7 pacientek souboru (10,9 %) došlo během léčby chemoterapií k výskytu kardiotoxicity, hodnocené poklesem EF o 10 - 20 % - toxicita G1. U 3 pacientek souboru (3,1 %) došlo k výskytu kardiotoxicity hodnocené poklesem EF o více než 20 % - toxicita G2 (tabulka č. 2). Celkem došlo k výskytu kardiotoxicity u 9 pacientek souboru (14 %). Při poklesu EF nedošlo ke klinickým symptomům kardiotoxicity. U žádné pacientky souboru nedošlo k poklesu EF pod limitní hodnotu 50 %. (tabulka č. 6).

Hodnocení výskytu kardiotoxicity po kombinované léčbě chemoterapií FAC a radioterapií: U 63 pacientek souboru byl hodnocen výskyt kardiotoxicity poklesem EF po

podání kombinované léčby: neoadjuvantní chemoterapií FAC, následně chirurgické léčbě, adjuvantní chemoterapií FAC a radioterapií. U 54 pacientek souboru (87,5 %) nebyly žádné projevy kardiotoxicity během kombinované léčby. U 9 pacientek souboru (14,3 %) došlo po ukončení kombinované léčby k výskytu kardiotoxicity, hodnocené poklesem EF o 10 - 20 % - toxicita G1. Kardiotoxicita stupně G2 a vyšší nebyla zjištěna u žádné pacientky souboru. Při poklesu EF nedošlo ke klinickým symptomům kardiotoxicity. U žádné pacientky souboru nedošlo k poklesu EF pod limitní hodnotu 50 %. 1 pacientka souboru zemřela na generalizaci lokálně pokročilého karcinomu prsu. (tabulka č. 7)

Pokles EF	Pokles EF o 0 % - 9 % G0	Pokles EF o 10 % - 20 % G1	Pokles o více než 20 % G2
Počet pacientek	55 pacientek	7 pacientek	2 pacientky
% pacientek ze souboru	85,9 %	10,9 %	3,1 %

Tabulka 6: Výskyt kardiotoxicity po ukončených 6 cyklech chemoterapií FAC. Soubor 64 pacientek.

Hodnocení a sledování výskytu kardiotoxicity za 2 roky od zahájení kombinované léčby chemoterapií FAC a radioterapií:

U 62 pacientek souboru byl hodnocen výskyt kardiotoxicity poklesem EF po dvou letech od začátku kombinované léčby. U 56 pacientek souboru (90,3 %) nebyly zjištěny žádné projevy kardiotoxicity ve sledovaném období 2 let. U 6 pacientek souboru (9,7 %) došlo k výskytu kardiotoxicity po 2 letech od začátku léčby, hodnocené poklesem EF o 10 - 20 % - toxicita G1. Kardiotoxicita stupně G2 nebyla zjištěna u žádné pacientky po 2 letech sledování souboru. Při poklesu EF nedošlo ke klinickým symptomům kardiotoxicity. U žádné pacientky souboru nedošlo k poklesu EF pod limitní hodnotu 50 %. Během sledování zemřela 1 pacientka po-15-ti měsících od zahájení léčby na infarkt myokardu. (tabulka č. 8)

Pokles EF	Pokles EF o 0 % - 9 % G0	Pokles o 10 % - 20 % G1	Pokles o více než 20 % G2
Počet pacientek	54 pacientek	9 pacientek	0 pacientek
% pacientek ze souboru	85,7 %	14,3 %	0 %

Tabulka 7: Výskyt kardiotoxicity po kombinované léčbě chemoterapií FAC a radioterapií 1 pacientka zemřela (soubor 63).

Hodnocení a sledování výskytu kardiotoxicity za 3, 4, 5 a více let po zahájení kombinované léčby chemoterapií FAC a radioterapií:

U 51 pacientek souboru bylo hodnoceno z pohledu výskytu kardiotoxicity od začátku kombinované léčby za 3, 4, 5 a více let do prosince 2007. U 48 pacientek souboru (94,1 %) nebyla zjištěna kardiotoxicita během sledovaného období. U 3 pacientek souboru (5,9 %) došlo k výskytu kardiotoxicity, hodnocené poklesem EF o 10 - 20 % stupně G1. Kardiotoxicita stupně G2 nebyla zjištěna u žádné pacientky souboru. Při poklesu EF nedošlo ke klinickým symptomům kardiotoxicity. (tabulka č. 9) Během sledování období, do prosince 2007, zemřelo 13 pacientek (20,3%) z toho prokazatelně na srdeční selhání

bez generalizace onemocnění 3 pacientky (4,7 %). 1 pacientka zemřela po 15-ti měsících od zahájení léčby na infarkt myokardu potvrzený nekropsií. Další 2 pacientky zemřely za 5 a více jak 5 let od zahájení léčby: 1 pacientka na srdeční selhání s perikardiálním výpotkem a 1 pacientka na infarkt myokardu. U ostatních zemřelých pacientek souboru byla potvrzena jako primární příčina úmrtí generalizace onemocnění bez prokazatelného primárního srdečního selhání. (tabulka č. 10). V našem souboru jsme neprokázali větší toxicitu u pacientek s levostranným karcinomem prsu oproti pacientkám s pravostranným karcinomem prsu.

Pokles EF	Pokles EF o 0 % - 9 % G0	Pokles o 10 % - 20 % G1	Pokles o více než 20 % G2
Počet pacientek	56 pacientek	6 pacientek	0 pacientů
% pacientek ze souboru	90,3 %	9,7 %	0 %

Tabulka 8: Výskyt kardiotoxicity po 2 letech od zahájení kombinované léčby chemoterapií FAC a radioterapií 2 pacientky zemřely (soubor 62).

Čas od zahájení léčby	Pokles EF o 0 % - 9 % G0	Pokles EF o 10 % - 20 % G1	Pokles EF o více než 20 % G2
3 roky	10 pacientů	1 pacientka	0 pacientek
4 roky	13 pacientů	0 pacientek	0 pacientek
5 let	15 pacientů	0 pacientek	0 pacientek
více než 5 let	7 pacientů	2 pacientky	0 pacientek

Tabulka 9: Výskyt kardiotoxicity za 3, 4, 5 a více let po zahájení kombinované léčby chemoterapií FAC a radioterapií 51 žijících pacientek souboru.

Počet zemřelých pacientek (sledovaný soubor)	Zemřelé pacientky na generalizaci od plic	Zemřelé pacientky na generalizaci mimo plice	Zemřelé pacientky na srdeční selhání	Zemřelé pacientky na infarkt myokardu
13 (20,3 %)	4 (7,8%)	6 (11,8%)	1 (1,6 %)	2 (3,1 %)

Tabulka 10: Příčiny úmrtí pacientek souboru

Diskuze

Léčba lokálně pokročilého karcinomu prsu se standardně provádí kombinací chemoterapií s antracyklinem v neoadjuvantním a adjuvantním režimu a radioterapií. Limitací úspěšnosti tohoto postupu, jsou vedlejší účinky zvolených modalit v léčebném plánu. Riziko kardiotoxicity jednotlivých cytostatik je v literatuře věnováno mnoho pozornosti. Kardiotoxicita 5-fluorouracilu (5-FU) byla popisována v několika sděleních.(20, 21) Výskyt kardiotoxicity 5-FU se v těchto pracích pohybuje v rozmezí 12 - 18 %. Kardiotoxicita cyklophosphamidu byla poprvé popsána v roce 1970 (22). Od roku 1971 byly opakovaně zveřejňovány klinické nálezy popisující kardiotoxicitu cyklophosphamidu.(23, 24, 25). Výskyt kardiotoxicity doxorubicinu

je spojován právě s vyšší kumulativní dávkou použité v cytostatických režimech.(14, 15, 26, 27) Poškození, jehož příčinou jsou antracykliny začíná s první dávkou cytostatika. Incidence srdečního poškození se objevuje v rozmezí od 10 - 26 % u pacientů léčených chemoterapií s antracykliny v dávkách nad uznávaný limit kumulativní dávky. (14, 28, 29) Riziko doxorubicinem vyvolávanější kardiotoxicity je asi 1 - 2 % pro kumulativní dávku 200 - 250 mg doxorubicinu podávané i.v. v bolusové injekci a 4 - 6 % pro kumulativní dávku doxorubicinu 450 mg/m². (26, 14) Zvýšení kardiotoxicity je spojováno také i s typem radiací terapie a jejím zásahem do objemu srdce při plánování ozařovacích polí.(30, 31, 32, 33, 34) Ve studii, ve které bylo sledováno ozařování levého prsu, asi u 6 % všech pacientek studie byl ozařován objem, při kterém můžeme očekávat kardiotoxicitu. U pacientek s pravostranným karcinomem prsu nebylo objeveno riziko kardiotoxicity při plánování ozařovaných polí.(35, 36, 37) Při ozáření levého prsu je často ozářen pouze malý objem srdce, a proto v některých studiích nebyla prokázána vyšší radiotoxicita než u kontrolní skupiny pacientek, které byly ozářeny na oblast pravého prsu.(38, 39) Je třeba zdůraznit, že moderní ozařovací techniky radioterapie s menším ozářením objemu srdce a s nižší dávkou radioterapie mají výrazně vliv na snížení výskytu kardiotoxicity. Její monitoraci by měla být věnována pozornost, pokud chceme podat chemoterapii s doxorubicinem. Sledování kardiotoxicity by měla být věnována dostatečná pozornost, pokud chceme kombinovat chemoterapii s doxorubicinem a radioterapií. Je obtížné přesně stanovit riziko kardiotoxicity způsobené antracykliny, kde vedle individuální citlivosti existuje mnoho dalších faktorů jako je věk, menopauzální stav, komorbidita, kardiovaskulární onemocnění a životní styl, které mohou stav modifikovat.

Závěr

Antracykliny navozená kardiotoxicita je stále diskutováním problémem. V našem souboru je patrné, že ani kumulativní dávka 360 mg/m² není bezpečnou hranicí, zvláště při kombinaci s radioterapií. Monitorace je založena na spolupráci kardiologa a onkologa během léčby a hraje důležitou roli při sledování pacienta po skončení léčby. Význam sledování dlouhodobé kardiotoxicity narůstá z důvodu prodloužení přežívání pacientů, u kterých můžeme očekávat následky pozdní kardiotoxicity. Znalost a eliminace rizikových faktorů je významná pro případné snížení a vyloučení vzniku kardiotoxicity. Jednou z možností prevence je stále diskutovaná otázka využití antidot.

Literatura

- Novotvary 2005, ČR, ÚZIS ČR, 2008
- Kupka K, Kubinyi J, Šámal M, et al. Nukleární medicíny. P3K Příbram, 2007. 1. vydání.
- Vítek P. Radioterapie u nádorů prsu. Eva35info 2006; 1: 25 - 27.
- Niwińska A, Tadeusz Pieńkowski, Tacikowska M, Miśkiewicz Z, Stelmaszczuk W, Wasilewska-Teśluk E. Late cardiopulmona-

- ry complications in breast cancer patients following combined adjuvant treatment. Nowotwory Journal of Oncology 2002; 52: 25 - 32.
- Gyenes G, Formander T, Carlens P, et al. morbidity of ischaemic heart disease in early breast cancer 15 - 20 years after adjuvant radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 28: 1235 - 1241.
- Gustavsson A, Bendahl PO, Čwikiel M, et al. No serious late cardiac effects after adjuvant radiotherapy following mastectomy in preme-

- non-pausal women with early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 745 - 754.
7. Shapiro CL, Recht A. Late effects of adjuvant therapy for breast cancer. *Int J Cancer Inst Monogr* 1994; 16: 101 - 112.
 8. Rutqvist LE, Johansson H. Mortality by laterality of the primary tumor among 55,000 breast cancer patients from the Swedish center registry. *Br J Cancer* 1990; 61: 866 - 868.
 9. Shapiro CL, Recht A. Side-effects of adjuvant treatment of breast cancer. *N Eng J Med* 2001; 344: 1997 - 2008.
 10. Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA. Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the surveillance, epidemiology, and end results cancer registries. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2625 - 2631.
 11. Elbl L, et al. Poškození srdce protinádorovou léčbou. Grada Publishing Praha, 2002. 1. vydání.
 12. Klener P. Protinádorová chemoterapie. Galén, Praha 1996, 1. vydání.
 13. Cingelová S, Jurga L, Mladosičiová B. Kardiotoxicita adjuvantnej liečby karcinómu prsníka. *Klinická onkologie* 2007; 20: 330 - 334.
 14. Von Hoff D, Lajard M, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91: 710 - 717.
 15. Swain S, Whaley F, Ewer M. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97: 2869 - 2879.
 16. Steinherz L, Steinherz P, Tan C, et al. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991; 266: 1672 - 1677.
 17. Allen A. The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. *Semin Oncol* 1992; 19: 529 - 542.
 18. Lingos TI, Recht A, Vicini F, et al. Radiation pneumonitis in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1991; 21: 355 - 360.
 19. Buzzoni R, Bonadonna G, Vaalagusa P, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin plus cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in the treatment of resectable breast cancer with more than three positive axillary nodes. *J Clin Oncol* 1991; 9: 2134 - 2140.
 20. Akhtar S, Salim K, Bano ZA. Symptomatic cardiotoxicity with high dose 5-fluorouracil infusion: a prospective study. *Oncology* 1993; 50: 440 - 444.
 21. Meyer ChC, Calis KA, Burke LB, et al. Symptomatic Cardiotoxicity Associated with 5-Fluorouracil. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 729 - 736.
 22. Strob R, Bruckner CD, Dillingham LL, et al. Cyclophosphamide regimens in rhesus monkeys with and without marrow infusion. *Cancer Res* 1970; 30: 2195.
 23. Goldberg MA, Antin JH, Guinan EC, et al. Cyclophosphamide Cardiotoxicity: An Analysis of Dosing as a Risk Factor. *Blood* 1986; 5: 1114 - 1118.
 24. Ayash LJ, Wright JE, Tretyakov O, et al. Cyclophosphamide Pharmacokinetics: Correlation With Cardiac Toxicity and Tumor Response. *J Clin Oncol* 1992; 10: 995 - 1000.
 25. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of Chemotherapeutic Drugs. *Drug Safety* 2000; 22: 263 - 302.
 26. Buzdar AU, Marcus C, Smith TL, et al. Early and delayed clinical radiotoxicity of doxorubicin. *Cancer* 1985; 55: 2761 - 2765.
 27. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Kaufman PA, Martino S, Dakhil SR, Ingle JN, Rodeheffer RJ, Gersh BJ, Jaffe AS. Effect of doxorubicin plus cyclophosphamide on left ventricular ejection fraction in patients with breast cancer in the North central cancer treatment group N9831 Intergroup adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3700 - 3704.
 28. Stevenson LW. Tailored therapy to hemodynamic goals for advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 251 - 257.
 29. Bristow MR, Thompson PD, Martin RP, Mason JW, Billingham ME, Harrison DC. Early anthracycline cardiotoxicity. *Am J Med* 1978; 65: 823 - 832.
 30. Liljegren G, Holmberg L, Adami HO, et al. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: Five year results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 717 - 722.
 31. Clark RM, McCullough PB, Levine MN, et al. Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 683 - 689.
 32. Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, Prescott RJ, McArdle CS, Harnett AN, Smith DC, George WD. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. *Lancet* 1996; 348: 708 - 713.
 33. Veronise U, Luini A, Del Vecchio M, et al. Radiotherapy after breast preserving surgery in women with localised cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993; 328: 1587 - 1591.
 34. Fisher B, Constantino J, Redmond C, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 1581 - 1586.
 35. Rutqvist LE, Fornander T, Lax I, Johansson H. Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22: 887 - 896.
 36. Corn BW, Trock BJ, Goodman RL. Irradiation-related ischemic heart disease. *J Clin Oncol* 1990; 8: 741 - 750.
 37. McEniery PT, Dorosti K, Schiavone WA, et al. Clinical angiographic features of coronary artery disease after chest irradiation. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1021 - 1024.
 38. Hardenbergh PH, Recht A, Gollamudi S, et al. Treatment-related cardiotoxicity from randomised trial of the sequencing of doxorubicin and radiation therapy in patients treated for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 69 - 72.
 39. Vaalagusa P, Zambetti M, Biasi S, et al. Cardiac effects following adjuvant chemotherapy and breast irradiation in operable breast cancer. *Ann Oncol* 1994; 5: 209 - 216.
 40. Linhart A, Paleček T, Aschermann. Echokardiografie pro praxi, 2002, str. 76 - 81.

Korespondenční adresa:
Ivana Bustová,
Onkologické oddělení,
Nemocnice České Budějovice, a. s.

Došlo / Submitted: 18. 7. 2008
Přijato / Accepted: 21. 10. 2008

Auři 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.

ADJUVANTNÍ LÉČBA U I. STÁDIA GERMINÁLNÍCH NÁDORŮ VARLAT

ADJUVANT TREATMENT FOR STAGE I OF TESTICULAR GERM CELL TUMOURS

LAKOMÝ R.¹, POPRACH A.¹, NĚMEČEK R.¹, VYSKOČIL J.¹, ONDROVÁ B.², KOCÁK I.¹, KOCÁKOVÁ I.¹, ŘEHÁK Z.³, VYZULA R.¹

¹KLINIKA KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE, MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

²KLINIKA RADIAČNÍ ONKOLOGIE, MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

³ODDĚLENÍ NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY, MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

Souhrn

Úvod: Germinální nádory varlat jsou nejčastější malignitou u mladých mužů. Pravděpodobnost vyléčení u časných stadií je více jak 95%. V případě I. klinického stádia je možno využít několik léčebných postupů. U seminomu můžeme použít adjuvantní radioterapii nebo adjuvantní chemoterapii s karboplatinou nebo sledování, u pacientů s neseminomy můžeme volit mezi adjuvantní chemoterapií, retroperitoneální disekcí uzlin (RPLND) nebo sledováním. **Metoda a výsledky:** Retrospektivně jsme vyhodnotili výsledky léčby pacientů I. klinického stádia s germinálními nádory varlat léčenými v Masarykově onkologickém ústavu od ledna 2000 do prosince 2004. Sledovali jsme vlastnosti nádoru (histologický podtyp, rizikové faktory relapsu), věk v době diagnózy, léčebnou strategii, pozdní toxicitu, počet relapsů atd.. I přes limitovaný počet pacientů – 55 (20 mužů se seminomy, 35 mužů s neseminomy) jsme potvrdili dominantní postavení adjuvantní radioterapie u seminomů (95%) a adjuvantní chemoterapie u neseminomů (97%). Medián follow-up u pacientů se seminomy byl 5,6 roku, u neseminomů 5,7 roku. Relaps onemocnění byl zjištěn ve dvou případech, a to u seminomů, vždy mimo ozařované pole. Jeden pacient ze souboru zemřel na duplicitní nádorové onemocnění – karcinom tlustého střeva, ostatní žijí. Akutní toxicita byla zvládnutelná, nebylo zaznamenáno žádné úmrtí, pozdní toxicita není závažná. **Závěr:** Počet vyléčených pacientů v našem souboru je velmi optimistický a toxicita léčby přijatelná. Použití karboplatiny u seminomů je stále diskutováno. Dostatečné informace o rizikových faktorech relapsu nám mohou pomoci k výběru optimální léčby.

Klíčová slova: nádory varlat, chemoterapie, radioterapie, relaps, rizikové faktory.

Summary

Background: Testicular germ cell tumors (TGCT) are the most frequent malignancy seen in young men. More than 95% of patients diagnosed with early stage TGCT are cured. In management of stage I seminoma there are several treatment options, including adjuvant radiotherapy, adjuvant chemotherapy with one cycle of carboplatin or surveillance. Patients with stage I nonseminoma are treated with adjuvant chemotherapy, with nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection or surveillance being considered another treatment alternatives for stage I disease. **Methods and results:** Fifty five patients with stage I TGCT were diagnosed and treated in Masaryk Memorial Cancer Institute between January 2000 to December 2004. In a retrospective analysis, we reviewed treatment outcome and treatment strategy used in these patients. Patients characteristics also included histological subtype, risk status, age at the time of diagnosis, relapse rate, delayed toxicity, etc. Despite the small number of patients included in the analysis (55), there was observed a clear preference toward adjuvant radiotherapy in seminoma patients (95%) and adjuvant chemotherapy in nonseminoma patients (97%). During median follow up (5,6 years in seminoma group, 5,7 years in nonseminoma group) only two patients experienced relapse of disease in the seminoma group and none in the nonseminoma group. One patient died of metastatic colorectal cancer. Acute toxicity was acceptable, with no treatment related death. The long term side effects were not significant (no grade 3 or 4 toxicity). **Conclusion:** The achieved cure rates were high, with acceptable toxicity. The role of adjuvant chemotherapy with carboplatin in stage I seminoma remains controversial. Further management of TGCT should be guided by complete and correct assessment of known risk factors to ensure the potential for cure.

Key words: Testicular cancer, chemotherapy, radiotherapy, disease management, relapse, risk factors.

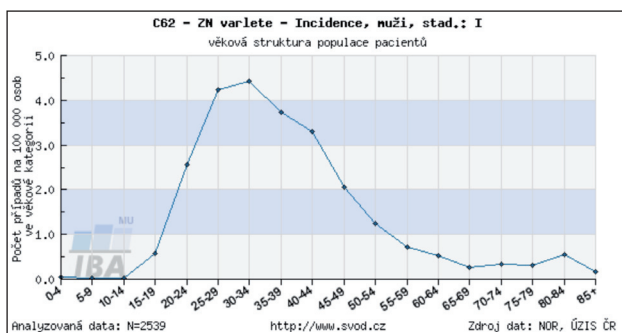
Úvod:

Zhoubné nádory varlat jsou nejčastější malignitou mladých mužů bílé rasy ve věkové skupině mezi 20–45 lety, graf č.1 [1]. Za posledních 20 let se jejich incidence u nás i celosvětově výrazně zvýšila, graf č.2 [1]. Díky intenzivním léčebným postupům se však z poměrně prognosticky nepříznivého nádorového onemocnění stalo onemocnění s vysokou kurabilitou. Nádory varlat dělíme na dvě skupiny a to nádory germinální (seminomy a neseminomy), které představují cca 95% všech nádorů varlat a nádory negerminální.

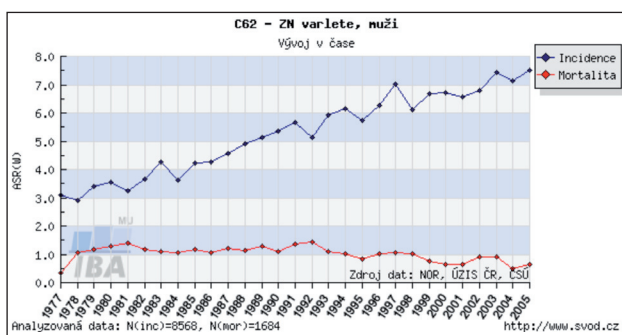
Léčba časných stádií germinálních nádorů varlat není

uzavřenou kapitolou a neustále se vyvíjí. Díky uživatelským léčebným metodám se dnes daří u více jak 95% pacientů dosáhnout vyléčení. V posledních letech je hodně úsilí věnováno nejen zvýšení efektivity jednotlivých léčebných modalit, ale především snaze co nejvíce redukovat jejich akutní a především pozdní toxicitu. V případě adjuvantní radioterapie je trend zmenšovat velikost ozařovacího pole a dávku, v případě retroperitoneální lymfadenektomie (RPLND) používat modifikované operační postupy se zachováním ejakulace a u adjuvantní chemoterapie volit co nejmenší počet cyklů, aniž by tím byla snížena její účinnost.

Důraz je též kladen na stratifikaci pacientů do skupin dle známých prognostických faktorů a indikaci optimální léčebné metody nejen z hlediska účinnosti, ale i potenciální morbidity.



Graf č.1. – věková struktura pacientů s nádory varlat



Graf č.2. – incidence a mortalita v české populaci

Seminomy

Seminomy jsou nádory vysoce radio i chemosenzitivní. Rostou relativně pomalu, šíří se hematogenně a především lymfogenně.

V roce 2008 máme u seminomů I. klinického stádia po inguinální orchiektomii k dispozici 3 různé léčebné postupy a to adjuvantní radioterapii, adjuvantní chemoterapii s karboplatinou v monoterapii a sledování [2,4,5,29,30].

V případě sledování bylo dle studií zjištěno, že k relapsu po orchiektomii dochází u cca 18-20% pacientů. K uznávaným rizikovým faktorům relapsu dnes patří velikost nádoru > 4cm a invaze do rete testis. Pokud není přítomen žádný z těchto faktorů, pak je riziko relapsu relativně malé a to kolem 10%, v případě jednoho rizikového faktoru cca 15% a v případě obou faktorů cca 30% [6-8]. Většina (cca 70%) relapsů se objeví během prvních 2 let, vzácnosti ale nejsou ani pozdní relapsy. Optimální pro sledování je histologická jednotka spermatocytární seminom, který téměř nemetastazuje a tvoří cca 5% všech seminomů.

K nejužívanější léčebné metodě patří adjuvantní radioterapie. Během posledního desetiletí však nastaly změny i u této metody. Dříve standardně užívané ozařovací pole typu „hokejka“ bylo zmenšeno jen na oblast paraaortálních uzlin a celková dávka byla redukována na 20-25Gy. Vysoká účinnost radioterapie dle studií byla zachována, riziko relapsu v ilických uzlinách je pouze cca 2%. Předpokládá se, že bylo sníženo riziko pozdních nežádoucích účinků, ke kterým se řadí vyšší incidence kardiovaskulárních

onemocnění, sekundárních malignit a chronických gastrointestinálních potíží [4,17]. Pole typu hokejka je dnes určeno jen pro pacienty s porušenou lymfatickou drenáží v důsledku operace tříselné kýly, orchidopexe, po non-lege artis operaci skrotálním přístupem nebo jakékoliv jiné manipulaci - např. biopsie varlete před primární operací.

V posledních letech je hodně diskutovanou alternativou adjuvantní chemoterapie. Proběhla řada nerandomizovaných klinických studií s karboplatinou s nadějnými výsledky [9-14]. Dle klíčové randomizované klinické studie fáze III (EORTC 30982) srovnávající jeden cyklus karboplatiny (AUC 7) versus standardní adjuvantní radioterapie nebyla prokázána horší účinnost adjuvantní chemoterapie [15,16]. Dle publikovaných výsledků 6,5 letého sledování na ASCO 2008 bylo v rameni s chemoterapií po 5 letech 95% pacientů bez relapsu, v rameni s radioterapií 96%. Signifikantní rozdíl ve prospěch chemoterapie byl ale v počtu druhostranných metachronních nádorů varlat. V rameni s chemoterapií byly zaznamenány pouze 2 případy nádoru druhého varlete, kdežto v rameni s radioterapií to bylo 15 případů (p=0,03). Zvýšená předléčebná hladina FSH (>12iu/l) byla spojena s vyšším rizikem vzniku druhostranného nádoru varlete [16]. I přes výše uvedené pozitivní výsledky adjuvantní chemoterapie má tato alternativa skupinu odpůrců, kteří argumentují zatím nedostatečnými daty stran dlouhodobého follow-up z hlediska četnosti pozdních relapsů a pozdní toxicity.

Neseminomy

Po pojmem neseminomy je zahrnuto několik histologických podjednotek, jako embryonální karcinom, choriokarcinom, nádor ze žlutkového vaku a teratom. Tyto histologické varianty se mohou vyskytovat samostatně nebo v různých kombinacích. Na rozdíl od seminomů se neseminomy vyskytují u mladší mužů (cca o 1 dekádu), mají vyšší stupeň agresivity a větší tendenci k hematogenní diseminaci.

U stádia IS (pT1-4N0M0, S1-3 - pozitivita tumorózních markerů) je vysoce pravděpodobná okultní diseminace a jedinou metodou volby je chemoterapie (standardně 3 série v režimu BEP – Bleomycin, Etoposid, Cisplatin).

U klinického stádia IA (pT1N0M0,S0) a IB (pT2-4N0M0,S0) jsou po inguinální orchiektomii v dnešní době uznávány 3 možné postupy a to adjuvantní chemoterapie (2 série BEP), primární modifikovaná RPLND a u low-risk onemocnění (absence rizikových faktorů, viz. níže) i sledování [2,3,5,29,30].

Dle proběhlých klinických studií byly vytipovány rizikové faktory relapsu onemocnění a jejich přítomnost či absence by nám měly napomoci ke správnému rozhodnutí o léčebné strategii. K nejvýznamnějším rizikovým faktorům patří přítomnost lymfovaskulární invaze a predominance (>50%) embryonálního karcinomu. Pokud není přítomen ani jeden rizikový faktor, pak se jedná o onemocnění s nízkým rizikem relapsu - cca 20% a zde metodou volby může být též pečlivé sledování pacienta. Pokud je přítomen pouze jeden rizikový faktor, riziko relapsu se zvyšuje na 30-50%, při současném výskytu obou rizikových faktorů je pak riziko relapsu poměrně vysoké a to mezi 50-90% [18-22]. U skupin pacientů se středním a vyšším rizikem relap-

původní práce

su není taktika zvýšeného dohledu (surveillance) obecně doporučována a je indikována modifikovaná RPLND nebo adjuvantní chemoterapie.

Modifikovaná RPLND má své zastánce především v USA, kde byla tato technika vypracována. Výhodou tohoto výkonu je snížení rizika relapsu na cca 5-10%, možnost přesnějšího stagingu a především odstranění chemoresistentního teratomu, který bývá příčinou pozdního relapsu [26,28]. K nevýhodám se řadí nutnost podstoupení poměrně rozsáhlého operačního výkonu, který je zatížen cca v 5% následným rizikem poruchy ejakulace, 2% rizikem tenkostěvné obstrukce a u přibližně 20% pacientů je třeba po provedené modifikované RPLND podat ještě adjuvantní chemoterapii, riziko relapsu se tak při kombinaci obou metod sníží na cca 1% [18]. RPLND pacienta navíc neochrání před možnou hematogenní diseminací do plic či jiných orgánů.

Adjuvantní chemoterapie je naopak preferována v Evropě. Standardně u stádia IA, IB používáme 2 série chemoterapie v režimu BEP (Bleomycin, Etoposid, Cisplatina). Dle studií je při tomto postupu riziko relapsu sníženo na cca 2-3% [21, 23-25]. Odpůrci naopak argumentují selháním chemoterapie u teratomů, ale především možnými pozdními nežádoucími účinky, jejichž klinický význam je v případě 2 sérií diskutabilní, ale ne zcela zanedbatelný. Významnější riziko závažných pozdních nežádoucích účinků jako sekundární malignity (AML – akutní myeloidní leukémie) [17], vyšší incidence kardiovaskulárních onemocnění [27], periferní neuropatie, ototoxicity, poklesu plicní difuze a glomerulární filtrace je pozorováno po třech a více sériích chemoterapie.

Soubor pacientů a metody:

V Masarykově onkologickém ústavu se léčbou testikulárních nádorů všech stádií zabýváme mnoho let. Se záměrem srovnání našich léčebných výsledků s daty jiných center jsme přistoupili k retrospektivnímu zhodnocení souboru pacientů klinického stadia I léčených v MOU od 1.1.2000 do 31.12.2004.

Daný soubor o 55 pacientech jsme rozdělili na 2 základní podsoubory – seminomy a neseminomy. Tyto jsme pak podrobili analýze z několika hledisek jako je věk v době diagnózy, stadium onemocnění, přítomnost rizikových faktorů relapsu, použité léčebné metody, jejich významné chronické nežádoucí účinky, četnost relapsů a jejich lokalizace, efektivita léčby relapsu a četnost metachronních nádorů varlat. Dle našich dat bylo v určeném 5-letém období v MOU léčeno 20 pacientů se seminomy a 35 pacientů s neseminomy, nejčastěji ve smíšené formě.

Seminomy – celkem 20 pacientů (36%), medián věku pacientů byl 38,5 roku, v rozmezí 29-64let. Ve stádiu IA bylo zařazeno 17 pacientů (85%), ve stádiu IB jen 3 pacienti (15%). Ani u jednoho pacienta nebyla patologií popsána invaze do rete testis a nádor větší 4cm.

Z použitých adjuvantních léčebných metod jednoznačně dominovala adjuvantní radioterapie – 19 pacientů (95%), z toho u 16 byla použita radioterapie paraaortálních uzlin v dávce 25,2Gy a ve 3 případech pole typu hokejka. Metoda sledování byla volbou pouze u 1 pacienta klinického stadia IA, adjuvantní chemoterapie nebyla použita vůbec,

viz. tabulka 1.1. Medián follow-up u tohoto souboru je k 31. říjnu 2008 – 5,6 roku, rozmezí 4,4-8,1 roku.

Počet zařazených pacientů	20 (36%)
Medián věku v době dg.	38,5 roku
Věkové rozmezí v době dg.	29-64 let
Stádium	
IA	17 (85%)
IB	3 (15%)
Rizikové faktory relapsu	
Invaze do rete testis	0
Primární nádor >4cm	0
Adjuvantní léčba	
Adjuvantní radioterapie	19 (95%)
- paraaortoální uzliny 25,2Gy	16
- paraaortální + ipsilaterální pánevní uzliny (hokejka) 25,2Gy	3
Adjuvantní chemoterapie	0
Sledování	1
Medián follow-up	5,6 roku
Rozmezí ve follow-up	4,4-8,1 roku

Tabulka 1.1. Seminomy – charakteristika souboru a použité adjuvantní metody

Neseminomy - celkem 35 pacientů (64%), medián věku v této skupině byl dle očekávání nižší a to 31 let, v rozmezí 17-55let.. V stádiu IA bylo 16 pacientů (46%), ve stádiu IB 14 pacientů (40%) a stádiu IS 5 pacientů (14%).

Z rizikových faktorů relapsu byla ve 4 případech popsána vaskulární invaze a u 28 (80%) přítomnost embryokarcinomu, jeho poměrné zastoupení ve smíšených tumorech nebylo patologií uváděno.

Z použitých adjuvantních metod byla v 34 případech (97%) volena standardní adjuvantní chemoterapie v režimu BEP. Primární modifikovaná RPLND byla použita u 1 pacienta (histologicky teratom varlete), pN0. Sledování nebylo indikováno u žádného pacienta, viz. tabulka 1.4.

Medián follow-up u tohoto souboru pacientů je k 31. říjnu 2008 – 5,7 roku, v rozmezí 4,2-8,1 roku.

Výsledky:

Seminomy

Relaps onemocnění byl zaznamenán ve 2 případech, vždy se jednalo o oblast mimo ozařované pole, 1x v mediastinu (21 měsíců od ukončené radioterapie) a 1x uzlinách kolem ilických cév v pánvi (za 24 měsíců od provedené radioterapie). Oba relapsy byly řešeny kurativní chemoterapií v režimu BEP s efektem trvalé celkové remise, viz. tabulka 1.2.

U žádného pacienta po radioterapii nebyly v dalším ambulantním sledování zaznamenány závažné pozdní nežá-

původní práce

docí účinky na zažívací trakt, urogenitální trakt či kardiovaskulární systém. Stran duplicitních nádorů se pouze u jednoho objevuje Ca prostaty, jehož vazba k prodělané léčbě je málo pravděpodobná.

Počet zařazených pacientů	35 (64%)
Medián věku v době dg.	31 let
Věkové rozmezí v době dg.	17-55 let
Stádium	
IA	16 (46%)
IB	14 (40%)
IS	5 (14%)
Rizikové faktory relapsu	
Vaskulární invaze	4 (11%)
Přítomnost embryokarcinomu	28 (80%)
Adjuvantní léčba	
Adjuvantní chemoterapie v režimu BEP	34 (97%)
Primární modifikovaná RPLND	1 (3%)
Sledování	0
Medián follow-up	5,7 roku
Rozmezí ve follow-up	4,2-8,1 roku

Tabulka 1.4. Neseminomy – charakteristika souboru a použité adjuvantní metody

Počet relapsů	2 (10%)
Místa relapsu	1x uzliny mediastina, 1x neozářené pánevní uzliny
Léčba relapsu	Kurativní chemoterapie BEP
Efekt léčby	V obou případech trvalá kompletní remise

Tabulka 1.2. Seminomy – relapsy a jejich léčba

Druhostranný nádor varlete byl během dispenzarizace zjištěn ve 3 případech (24, 22 a 36 měsíců od první diagnózy), ve 2 případech se jednalo o stádium IA, histologická jednotka seminom, po orchiektomii řešeno adjuvantní chemoterapií BEP. Jeden pacient byl diagnostikován ve stádiu IIA, histologicky seminom + embryoCa a po orchiektomii absolvoval kurativní chemoterapii BEP s efektem kompletní remise, ve které je dosud, viz. tabulka 1.3. Všichni pacienti v souboru dnes žijí.

Neseminomy

V souboru pacientů jsme nezaznamenali žádný relaps onemocnění.

Z akutních nežádoucích účinků dominovala především myelotoxicita, která byla dobře zvládnutelná, bez žádného toxického úmrtí. Z pozdních převažovala periferní polyneuropatie a to jen lehkého stupně, u 8 pacientů G1 a u 2 pacientů G2. Pouze u jednoho pacienta byla zjištěna lehká restriktivní plicní porucha v.s. po Bleomycinu. U žádného pacienta po adjuvantní chemoterapii se během sledování neobjevila sekundární malignita. Pouze u 1 (primárně léčený RPLND) byl zjištěn karcinom tlustého střeva, s odstupem 72 měsíců od primární diagnózy, bohužel již ve stadiu diseminace do jater. Tento pacient pak po roce od diagnózy duplicity i přes paliativní chemoterapii umírá.

Druhostranný nádor varlete byl zachycen pouze u 1 pacienta, ve stádiu IA, 66 měsíců od původní diagnózy., histologicky neseminom (embryoCa + teratom), pacient byl zajištěn adjuvantní chemoterapií 2xBEP a žije v kompletní remisi dodnes.

Kromě jednoho pacienta, který zemřel na duplicitní karcinom tračnicku, všichni žijí, bez známek aktivity onemocnění.

Počet pacientů	3
Stádia a histologie	Čas od dg. 1. tumoru
IA - seminom	24 měsíců
IA – seminom	22 měsíců
IIA – seminom + embryoCA	36 měsíců
Efekt léčby (chemoterapie BEP)	Celková remise ve všech případech

Tabulka 1.3. Seminomy – metachronní nádory varlat

Závěr:

Výše uvedené výsledky v podstatě korelují s výsledky center zabývajících se léčbou germinálních nádorů varlat. Nutno připustit, že naše hodnocení může být vzhledem k malému souboru zatíženo určitou chybou. Nedostatečné jsou informace týkající se retrospektivního hodnocení rizikových faktorů relapsu, protože tyto velmi často nebyly v daném období patology uváděny. Použité léčebné metody – dominantní adjuvantní radioterapie paraaortálních uzlin u seminomů (event. „hokejka“ v indikovaných případech) a adjuvantní chemoterapie u neseminomů odpovídají standardním léčebným postupům v daném období. Trendem moderní onkologie je zachovat vysokou účinnost adjuvantních léčebných metod a současně bez snížení efektivity redukovat riziko především pozdních a trvalých nežádoucích účinků léčby.

Literatura

- Dušek L, Mužík J, Kubásek M, Koptíková J, Žaloudík J, Vyzula R. Český národní webový portál epidemiologie nádorů [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2008-2-02]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.
- National Cancer Institute: Testicular Cancer (PDQ): Treatment, 10/03/2008 update. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/testicular/healthprofessional>.
- Abrahámová J. Léčebné postupy u nepokročilých testikulárních germinálních nádorů neseminomového typu. *Klinická onkologie* 2008;21(3):81-85
- Vyskočil J, Poprach A, Petráková K, et al. Seminom v prvním klinickém stadiu – léčebné možnosti. *Klinická onkologie* 2008;21(3):86-92
- Motzer RJ, Bolger GB, Boston B, et al. Clinical practice guidelines in oncology: Testicular cancer. *J NCCN*. 2006;4:1038-1058.
- Aparicio J, Garcia del Muro X, Maroto P, et al. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchietomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol*. 2003;14:867-872.
- Aparicio J, Germa JR, del Muro XG, et al. Risk-Adapted management for patients with clinical stage I seminoma: The second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol*. 2005;23:8717-8723.
- Warde P, Specht L, Horwich A, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: A pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2002;20:4448-4452.
- Reiter WJ, Brodowicz T, Alavi S, et al. Twelve-year experience with two courses of adjuvant single-agent carboplatin therapy for clinical stage I seminoma. *J Clin Oncol*. 2001;19:101-104.
- Steiner H, Holtl L, Wirtenberger W, et al. Long-term experience with carboplatin monotherapy for clinical stage I seminoma: A retrospective single-center study. *Urology*. 2002;60:324-328.
- Powles T, Oliver T, Ostrowski M, et al. The long term side effects of adjuvant carboplatin for stage I seminoma *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007;25:5089
- Dieckmann KP, Bruggeboes B, Pichlmeier U, et al. Adjuvant treatment of clinical stage I seminoma: Is a single course of carboplatin sufficient? *Urology*. 2000;55:102-106.
- Krege S, Kalund G, Otto T, et al. Phase II study: Adjuvant single-agent carboplatin therapy for clinical stage I seminoma. *Eur Urol*. 1997;31:405-407.
- Oliver RT, Boublikova L, Ong J. Fifteen year follow up of the Anglian Germ Cell Cancer Group adjuvant studies of carboplatin as an alternative to radiation or surveillance for stage I seminoma. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2001;20:196a (abstr. 780).
- Oliver RT, Mason MD, Mead GM, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: A randomized trial. *Lancet*. 2005;366:293-300.
- Oliver RT, Mead GM, Fogarty PJ, Stenning SP, and MRC TE19 and EORTC 30982 trial collaborators Radiotherapy versus carboplatin for stage I seminoma: Updated analysis of the MRC/EORTC randomized trial (ISRCTN27163214) ASCO Meeting Abstracts 2008 26: 1 [Abstract]
- Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: Focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1354-1365.
- Choueiri TK, Stephenson AJ, Gilligan T, et al. Management of clinical stage I non-seminomatous germ cell testicular cancer. *Urol Clin North Am*. 2007;34:137-148.
- Ondrus D, Matoska J, Belan V, et al. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors: Rationale for different risk-adapted treatment. *Eur Urol*. 1998;33:562-566.
- Pont J, De Santis M, Albrecht W, et al. Risk-adapted management for clinical stage I nonseminomatous germ cell cancer of testis (NSGCT I) by regarding vascular invasion (VI): A-17 year experience from the Vienna Testicular Tumor Study Group. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22:388.
- Chevreau C, Mazerolles C, Soulie M, et al. Long-term efficacy of two cycles of BEP regimen in high-risk stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors with embryonal carcinoma and/or vascular invasion. *Eur Urol*. 2004;46:209-214;discussion 214-215.
- Amato RJ, Ro JY, Ayala AG, et al. Risk-adapted treatment for patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumor of the testis. *Urology*. 2004;63:144-8;discussion 148-149.
- Oliver RT, Ong J, Shamash J, et al. Long-term follow-up of Anglian Germ Cell Cancer Group surveillance versus patients with Stage I nonseminoma treated with adjuvant chemotherapy. *Urology*. 2004;63:556-561.
- Tandstad T, Olav D, Cohn-Cedermark G, et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I (CS1), non-seminomatous germ cell testicular cancer (NSGCT) ASCO Meeting Abstracts 2008 26: 5034 [Abstract]
- Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: A Medical Research Council report. *J Clin Oncol*. 1996;14:1106-1113.
- Thijskens K, Vaneerdegew W, Schrijvers D et al. Retroperitoneal lymph node dissection as adjuvant therapy in the treatment of non-seminomatous testicular cancer. *Acta Chir Belg* 2003; 103: 599-602
- Huddart RA, Norman A, Shahidi M et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1513-1523
- Gilligan T. Retroperitoneal lymph node dissection versus chemotherapy for stage I testicular nonseminomas, *Annals of Oncology* 2005;16(1):172-173
- Krege S, et al. (2007a) European Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Germ Cell Cancer: A Report of the Second Meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): Part II. *Eur Urol*. 10.1016/j.eururo.2007.12.025
- Krege S, et al. (2007b) European Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Germ Cell Cancer: A Report of the Second Meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): Part I. *Eur Urol*. 10.1016/j.eururo.2007.12.024

Korespondenční adresa:
 MUDr. Radek Lakomý
 Masarykův onkologický ústav, KKOP
 Žlutý kopec 7, 656 53 Brno,
 e-mail: lakomy@mou.cz,
 tel.: 543 132 209, 2203

Došlo / Submitted: 14. 2. 2008
 Prijato / Accepted: 23. 12. 2008

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.

CETUXIMAB A IRINOTEKAN V LÉČBĚ METASTATICKÉHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU – PILOTNÍ VÝSLEDKY Z MASARYKOVA ONKOLOGICKÉHO ÚSTAVU

CETUXIMAB AND IRINOTECAN FOR THE TREATMENT OF METASTATIC COLORECTAL CANCER – PILOT RESULTS FROM MASARYK MEMORIAL CANCER INSTITUTE

NĚMEČEK RADIM¹, KOCÁKOVÁ ILONA^{1,2}, KOCÁK IVO^{1,2}, SVOBODA MAREK^{1,2}, LAKOMÝ RADEK^{1,2}, POPRACH ALEXANDR¹, VYSKOČIL JIŘÍ¹, VYZULA ROSTISLAV^{1,2}

¹KLINIKA KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE, MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

²LÉKAŘSKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERZITY, BRNO

Souhrn

Východiska: Kombinace cetuximabu s irinotekanem je účinnou alternativou v rámci druhé a další linie protinádorové léčby metastatického kolorektálního karcinomu. Uvedený režim je obecně indikován po selhání předchozí léčby irinotekanem u pacientů s pozitivní nádorovou expresí receptoru EGFR. Obsahem tohoto sdělení jsou výsledky retrospektivní analýzy souboru pacientů léčených cetuximabem s irinotekanem v Masarykově onkologickém ústavu. **Soubor pacientů a metody:** V době od července 2005 do února 2008 bylo do souboru zařazeno celkem 47 pacientů. Primárním cílem bylo vyhodnocení léčebné odpovědi, času do progresu a celkového přežití, sekundárním cílem pak vyhodnocení toxicity léčby a stanovení vlivu jednotlivých faktorů na léčebnou odpověď. Data byla statisticky zpracována pomocí Gehan-Wilcoxonova nebo χ -kvadrátového testu, křivky přežití byly sestrojeny Kaplan-Meierovou metodou. Za signifikantní byly považovány výsledky s hodnotou $p < 0,05$. **Výsledky:** Ze 42 hodnotitelných pacientů byla zaznamenána léčebná odpověď (dosažení kompletní nebo parciální remise) u 15 pacientů (35,7%) a kontrola onemocnění (kompletní či parciální remise nebo stabilizace onemocnění) u 30 pacientů (71,4%) při mediánu času do progresu 6,4 měsíců (interval 1,5-25 měsíců). K datu zpracování výsledků (medián follow-up 9,2 měsíců, rozmezí 2,5-27 měsíců) žije 26 pacientů. Medián celkového přežití od zahájení léčby cetuximabem je 17,1 měsíců. Z prognostických faktorů jsme prokázali korelaci mezi stupněm kožní toxicity a odpovědí na léčbu ($p=0,05$) i časem do progresu ($p=0,01$), naopak stupeň nádorové exprese EGFR nevykazoval podobný vztah. Kombinace irinotekanu s cetuximabem byla efektivní i u 57% pacientů (8 ze 14) původně rezistentních na podání irinotekanu.

Závěry: Potvrdili jsme účinnost kombinace irinotekanu s cetuximabem u předléčených pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem. Naše optimistické výsledky je však třeba validovat s časovým odstupem. Do budoucna je nutné věnovat zvýšenou pozornost vyšetření nových molekulárních prediktivních markerů odpovědi na cetuximab (mutace K-ras, počtu kopií EGFR genu) a tím zajištění racionální indikace této ekonomicky náročné léčby.

Klíčová slova: cetuximab, irinotekan, kolorektální karcinom.

Summary

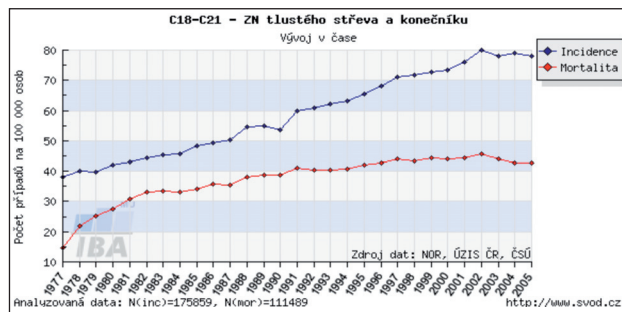
Backgrounds: Combination of cetuximab and irinotecan is an efficacious second- (and further-) -line treatment-alternative in patients with EGFR-positive metastatic colorectal cancer refractory to irinotecan. In this retrospective study we present treatment results of patients treated combination of cetuximab and irinotecan in Masaryk Memorial Cancer Institute. **Patients and Methods:** Results were collected on forty-seven patients who started the therapy from July 2005 to February 2008. Primary outcomes were: response rate, time to progression and overall survival. Secondary outcomes were: treatment-related toxicity and identification of any predictive and prognostic markers. P-value was based on Gehan-Wilcoxon test or chi-square test and P-values $\leq 0,05$ were considered significant. The Kaplan-Meier method was used to estimate overall (OS) and progression-free survival (PFS). **Results:** Forty-two patients were valuable for the treatment response. Objective response rate (complete and partial remission) was 35,7% (15 patients) and disease control (response and disease stabilization) was achieved in 30 patients (71,4%). The median time to progression was 6,4 months (range 1,5-25 months). On the date of statistical processing (median follow-up: 9,2 months, range 2,5-27 months) there were 26 patients alive and the median overall survival was 17,1 months. We have confirmed correlation between the grade of the skin rash and the treatment response ($p=0,05$) and time to progression ($p=0,01$), on the other hand there was no association between EGFR expression and these parameters. The therapy was also effective in 8 of 14 patients (57%), who had documented resistance to irinotecan. **Conclusions:** We have confirmed the efficacy of cetuximab and irinotecan combination for the therapy of patients with pretreated metastatic colorectal cancer. Our results are optimistic, but have to be validated in the course of time. The existence of nonresponding patients and by reason of pharmacoeconomy, we should give attention to the new molecular predictive and prognostic markers such as: K-ras-mutation and EGFR gene copy number.

Keywords: cetuximab, irinotecan, colorectal cancer.

Úvod:

Kolorektální karcinom (CRC) je jedním z nejfrekventovanějších nádorových onemocnění vůbec. Pomineme-li nádory kůže, představuje CRC v České republice 3. nejčastější malignitu u mužů (hned za nádory plic a prostaty) a 2. nejčastější malignitu u žen (po karcinomu prsu).

Jak ukazují data z Národního Onkologického Registru (Graf č.1), incidence tohoto onemocnění neustále narůstá, zatímco mortalita v poslední době stagnuje (ročně zemře na následky CRC v ČR cca 4500 lidí) (1). V celosvětovém žebříčku incidence si Česká republika dlouhodobě udržuje smutné druhé místo.



Graf č. 1: Incidence a mortalita CRC v ČR dle NOR (upraveno podle SVOD)

Přibližně čtvrtina pacientů je diagnostikována ve IV.klinickém stadiu, u dalších 50% pacientů nastává relaps a generalizace onemocnění v pozdější době. Nejčastěji dochází k metastatickému postižení jater.

Jedině radikální chirurgické odstranění metastáz – především jaterních, eventuálně plicních – přináší možnost dlouhodobého přežití pacientů. Tato metoda je však technicky možná jen shruba u 20% pacientů. Většina pacientů je tak odkázána na systémovou paliativní chemoterapii (CHT), jejímž hlavním cílem je prodloužení života pacientů a zlepšení jeho kvality.

Randomizované studie III. fáze přinášejí nezvratné důkazy o tom, že paliativní CHT prodlužuje medián přežití a zlepšuje kvalitu života ve srovnání s použitím pouze nejlepší podpůrné léčby (best supportive care - BSC). Medián přežití u pacientů léčených CHT se pohybuje mezi 11–17 měsíci ve srovnání s 5 měsíci při BSC. Téměř půl století se v léčbě kolorektálního karcinomu používá antimetabolit 5-fluorouracil (5-FU) modulovaný leukovorinem (folinic acid – FA) – režim FU/FA – v bolusovém nebo kontinuálním podání. K parciální remisi onemocnění dochází přibližně u 20% nemocných s mediánem přežití 10–12 měsíců (2-7). Přidání irinotekanu k FU/FA režimu – režim (FOLFIRI) – nebo oxaliplatinu – režim (FOLFOX) – zvyšuje procento léčebných odpovědí (RR: 50%) a zlepšuje přežití nemocných (OS přesahuje 17 měsíců). V případě, že je pacient léčen sekvenčně kombinovanou chemoterapií s 5-fluorouracilem, irinotekanem a oxaliplatinou, jsou léčebné výsledky nejlepší a medián přežití přesahuje 20 měsíců. Tato léková kombinace představuje v současnosti zlatý standard chemoterapie metastatického onemocnění (8-11).

Překážkou déletrvajícího úspěchu léčby je však neselektivita cytotoxických látek a postupný rozvoj rezistence

nádorových buněk. Důsledkem neselektivity cytostatik je poškození rychle se množících buněk kostní dřeně a sliznice zažívacího traktu, které rezultuje v nutnost redukce dávky a tím i dosažení horší léčebné odpovědi. Suboptimální dávkování cytostatik (mimo jiné) pak vede k postupnému rozvoji rezistence nádorových buněk a k vymizení efektu původně účinné léčby.

V posledních letech se pozornost celé onkologické veřejnosti obrací k molekulárním mechanismům vzniku a rozvoje nádorového onemocnění a možnostem jejich terapeutického ovlivnění. Byla identifikována řada klíčových molekul uvnitř signálních drah regulujících růst, diferenciaci a apoptosu nádorových buněk, které je možné cíleně terapeuticky ovlivnit.

Cílená léčba (targeted therapy) metastatického CRC (mCRC) je v současnosti zaměřena na receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR) a na ligand receptoru pro vaskulární endotelový růstový faktor (VEGF). Proti oběma uvedeným molekulám byly vyvinuty monoklonální protilátky a byla ověřena jejich účinnost v praxi.

Předmětem naší práce jsou pacienti s mCRC, u kterých byla společně s chemoterapií použita cílená léčba cetuximabem, chimerickou monoklonální protilátkou proti EGFR. Zvýšená exprese tohoto tyrozininázového receptoru označovaného též HER-1 (erbB-1) byla prokázána u většiny pacientů s mCRC (12-14). EGFR se skládá z extracelulární domény vázající ligand, transmembránového segmentu a intracelulární domény, se kterou je spojena tyrozininázová aktivita zodpovědná za přenos signálu. Vazbou ligandu (epidermální růstový faktor, EGF nebo transformační růstový faktor- α , TGF- α) na receptor dochází k tvorbě heterodimerických receptorových komplexů s následnou aktivací, tj. autofosforylací, tyrozininázové domény (15-16). Aktivace EGFR receptoru vede ke zvýšenému přežívání a proliferaci nádorových buněk, k angiogenezi, dále podporuje migraci, invazi a v důsledku toho i metastazování. Blokáda EGFR cetuximabem vede k inhibici výše uvedených dějů a indukuje apoptosu nádorových buněk (17-21).

V kombinaci s chemoterapií vykazuje cetuximab synergický protinádorový účinek. Na této premisi byla založena klinická studie EMR 62202-007 'BOND', která ve 2 ramenech srovnávala léčbu samotným cetuximabem s kombinací cetuximabu a irinotekanu u pacientů s mCRC (22). Podmínkou zařazení pacientů do studie byla pozitivní nádorová exprese EGFR a selhání předchozí léčby irinotekanem. V kombinovaném rameni bylo dosaženo celkové odpovědi (response rate – RR, tj. kompletní remise – CR + parciální remise - PR) u 23% pacientů a klinického benefitu (CR + PR + stabilizace onemocnění - SD) u 56% pacientů při mediánu času do progresse (time to progression – TTP) 4,1 měsíce a mediánu přežití od zahájení léčby cetuximabem (overall survival - OS) 8,6 měsíců.

Na základě těchto výsledků byla kombinace irinotekan / cetuximab kategorizována a zařazena do léčby pacientů s mCRC exprimujících EGFR po selhání léčby irinotekanem ve Spojených státech amerických a od července 2005 se používá také v České republice. Naše zkušenosti s léčbou uvedenou kombinací prezentujeme v tomto článku.

Soubor pacientů a metody:

V době od 1.7.2005 do 29.2.2008 byla v MOU zahájena léčba cetuximabem v kombinaci s irinotekanem u 47 pacientů, kteří splnili následující podmínky: mCRC, předléčenost irinotekanem, pozitivní nádorová exprese EGFR, performance status (PS) 0-1 dle ECOG, přiměřené hematologické, renální a jaterní funkce (hemoglobin > 90 g/l, trombocyty > 100x10⁹/l, leukocyty nad 3x10⁹/l, neutrofilů nad 1,5x10⁹/l, sérový kreatinin ≤ 1,5 násobku horní hranice normy /HHN/, transaminázy ≤ 5 násobku HHN a bilirubin ≤ 1,5 násobku HHN), absence metastáz v centrálním nervovém systému (hodnocená klinicky), podpis informovaného souhlasu. Nádorová exprese EGFR byla stanovena na základě imunohistochemického vyšetření pomocí monoklonálních protilátek (komerčně dostupný kit PharmDX DAKO, nebo protilátka ZYMED).

Léčebné schema bylo založeno na aplikaci cetuximabu: úvodní dávka 400 mg/m² tělesného povrchu intravenózně pomocí infuzní pumpy po dobu 120 minut, následně pravidelná týdenní aplikace 250mg/m² po dobu 60 minut. Před zahájením každé aplikace byli pacienti premedikováni antihistaminikem pro nebezpečí alergické reakce. V průběhu podávání infuze a minimálně 1 hodinu po jejím ukončení byly pečlivě monitorovány vitální funkce. Irinotekan se podával za 1 hodinu po ukončení aplikace cetuximabu. Doporučená dávka byla 350 mg/m² tělesného povrchu jedenkrát za 3 týdny (23). Pokud předcházela v minulosti radioterapie na oblast pánve, dávka irinotekanu byla snížena na 300 mg/m². Cyklus byl opakován každé 3 týdny. Léčebná odpověď byla hodnocena dle RECIST kritérií vždy po 3-4 cyklech bio-chemoterapie. Léčba probíhala do progresu onemocnění, závažné toxicity, nebo byla ukončena z rozhodnutí nemocného. Toxicita léčby byla hodnocena na základě kritérií NCI-CTC (National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria v.2,0 a v. 3,0; <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc>) a gradována do stupňů G0 (žádná toxicita) až G4 (maximální toxicita).

Follow-up studie se pohyboval v rozmezí od 2,3 do 26,7 měsíců s mediánem 9,2 měsíců. Ke konci sledovaného období bylo hodnotitelných celkem 42 z původně zařazených 47 pacientů (u 1 pacienta došlo i přes premedikaci antihistaminikem k těžké anafylaktické reakci již při první aplikaci cetuximabu a proto musel být z další léčby vyřazen, 1 pacient upřednostnil záhy po 2. aplikaci bio-chemoterapie alternativní léčbu a k dalším kontrolám se nedostavil a další 3 pacienti byli zařazení do léčby až v průběhu ledna či února roku 2008 a tudíž efekt jejich léčby dosud nebylo možno spolehlivě zhodnotit).

Statistické vyhodnocení výsledků

Pro statistické zpracování získaných dat byl použit software MedCalc (www.molmine.com). Rozdíl mezi sledovanými jevy mezi pacienty s dobrou a špatnou odpovědí na léčbu byly po převedení do kategoriálních dat analyzovány pomocí kontingenčních tabulek a Chi-kvadrátového testu. Analýzy přežití jsme provedli s pomocí Kaplan-Meierových křivek přežití a long-rank testu.

Výsledky:

Charakteristika souboru:

V souboru 42 hodnotitelných pacientů dominovali muži (35/7) s mediánem věku 58,5 let (rozmezí 36-74 let). U 29 pacientů (69%) šlo již iniciálně o metastatický kolorektální karcinom. Při zahájení léčby se v 83% případů (35 pac.) jednalo o vícečetné orgánové postižení, medián postižených lokalit 2, nejčastějším místem orgánové diseminace byla játra (39pac.), dále plíce (21 pac.) a retroperitoneální lymfadenopatie u 16 pac. (tabulka č.1). Léčba probíhala z 69% v rámci 3. linie paliativní chemoterapie (29 pac.), u 9 pac. (21,5%) se jednalo o léčbu 4. či 5. linie. Všichni pacienti byli předléčeni fluoropyrimidiny (5-fluorouracil, kapecitabin) a irinotekanem, 88% pacientů pak oxaliplatinou a 21% pacientů bevacizumabem. Prakticky u všech byl ještě před zahájením naší léčby chirurgicky řešen primární nádor, v léčebném algoritmu metastatického onemocnění byla u některých pacientů indikována i radiofrekvenční ablace (11 pac.) nebo resekce jaterních (14 pac.) či plicních metastáz (3 pac.) (tabulka č.2). Počet podaných 3-týdenních cyklů se pohyboval v rozmezí 3-29, medián 7 podaných cyklů. Léčba byla k výše uvedenému datu ukončena u 31 pacientů (z toho u 29 pac. pro progresi onemocnění, u 1 pac. pro kožní a gastrointestinální toxicitu léčby, u 1 pac. byla léčba ukončena po dosažení CR), dalších 11 pacientů v léčbě pokračuje. Dle uvážení klinika byla při výskytu závažné toxicity redukována dávka léčiv v souladu s pokyny výrobce uvedenými v SPC (Souhrn údajů o přípravku).

Počet zařazených pacientů	47
Počet hodnotitelných pacientů	42
Muži/ženy	35/7
Medián věku	58,5 let
Věkové rozmezí	36-74 let
Performance status	
PS 0	25
PS 1	17
Lokalizace primárního tumoru	
Kolon	25
Rektum	17
Klinické stádium v době diagnózy	
Klinické st. II	3 (7%)
Klinické stádium III	10 (24%)
Klinické stádium IV	29 (69%)
Počet metastatických lokalit	
Medián / rozmezí	2 / 1-7
Jednoorgánové postižení	7 pac. (17%)
Víceorgánové postižení	35 pac. (83%)
Nejčastější metastatické lokality	
Játra	39 pac.
Plíce	21 pac.
Retroperitoneální lymfadenopatie	16 pac.
Peritoneální a mezenterální meta	7 pac.
Lokální recidiva	7 pac.
Periferní patol. lymfatické uzliny	3 pac.

Tabulka č. 1: Charakteristika souboru

původní práce

Počet hodnotitelných pacientů	42 pac.
Adjuvantní chemoterapie	
ANO	11
NE	31
Počet linií předchozí paliativní chemoterapie	
1. linie	4 (9,5%)
2. linie	29 (69%)
3. linie	6 (14%)
4. linie	3 (7%)
Necytotoxická terapie, chirurgická a jiná	
Resekce primárního tumoru	41 pac.
Resekce jaterních MTS	14 pac.
Resekce plicních MTS	3 pac.
Radiofrekvenční ablace jater. MTS	11 pac.
Biologická léčba	
Bevacizumab	9

Tabulka č. 2: Charakteristika souboru II

Léčebná odpověď:

Dle zobrazovacích metod (CT, MR) a hodnot nádorových markerů byla zaznamenána CR u 1 pac. (2,4%), PR u 14 pac. (33,3%) a SD u 15 pac. (35,7%). Celková odpověď na léčbu činila 35,7% a kontrola onemocnění (klinický benefit) 71,4% pacientů. Vysokou protinádorovou účinnost režimu vystihuje i pokles nádorových markerů v průběhu terapie (tabulka č. 3). Léčba výše uvedenou kombinací byla efektivní také u 8 léčených pacientů ze 14 (57%), u kterých na dřívější podání irinotekanu nebyla zaznamenána žádná léčebná odpověď.

Čas do progresse onemocnění a přežití pacientů:

Čas do progresse onemocnění (TTP) se pohyboval v rozmezí 1,5-25 měsíců s mediánem TTP 6,4 měsíců. K datu vyhodnocení studie (medián follow-up 9,2 měsíců; rozmezí 2,5-27 měsíců) žije celkem 26 pacientů (62%), 16 pacientů zemřelo. Medián přežití od zahájení léčby cetuximabem byl 17,1 měsíců (rozmezí přežití 2,3-26,7 měsíců), medián přežití od zahájení terapie pro metastatické onemocnění byl 38,8 měsíců (rozmezí 10,5-73,3 měsíců) (tabulka č.4). Nutno ovšem podotknout, že výsledky mediánů přežití jsou do jisté míry ovlivněny nízkým počtem dosud zemřelých pacientů.

Toxicita léčby:

Maximální zaznamenaná toxicita léčby je shrnuta v tabulce č. 5 – dominoval průjem, nevolnost a akneiformní exantém (G2 v 64% případů), jednalo se však především o mírnější stupně toxicity G 0-2 a léčba byla pacienty většinou velmi dobře tolerována. Ukončení léčby z důvodu toxicity bylo nutné pouze u 1 pacienta, a to z důvodu těžké kožní a gastrointestinální toxicity (akneiformní exantém G3-4, diarrhea G3).

Prognostické faktory:

Vyhodnocovali jsme závislost mezi jednotlivými charakteristikami pacientů a tumorů na straně jedné, a léčebnou od-

Počet hodnotitelných pacientů	42 pac.
Celkový počet podaných cyklů	356
rozmezí/medián	3-29 / 7
Léčba ukončena	
počet podaných cyklů: rozmezí/medián	3-29 / 6
Léčba pokračuje	
počet podaných cyklů: rozmezí/medián	3-23 / 9
Léčebná odpověď dle RECIST	
Kompletní remise (CR)	1 pac.(2,4%)
Parciální remise (PR)	14 pac.(33,3%)
Stabilizace onemocnění (SD)	15 pac.(35,7%)
Progrese onemocnění (PD)	12 pac.(28,6%)
RR (CR + PR)	15 pac. (35,7%)
Disease Control (CR +PR + SD)	30 pac. (71,4%)
Léčebná odpověď dle TM	
CEA před léčbou: rozmezí/ medián	1,3-3594 / 120,45
CEA v průběhu terapie: rozmezí/ medián	0,8-1256 / 19,05
CA 19-9 před léčbou: rozmezí/ medián	0,4-2083,3 / 175,1
CA19-9 v průběhu terapie: rozmezí/ medián	0-1648,4 / 21,3
Léčebná odpověď ve vztahu k expresi EGFR	
EGFR +1: 7 pac.	3x PR, 3x SD, 1x PD
EGFR +2: 15 pac.	3x PR, 6x SD, 6x PD
EGFR +3: 18 pac.	1x CR, 7x PR, 5x SD, 5xPD
EGFR statut neznámý	2 pac.
Léčebná odpověď ve vztahu k předchozí senzitivitě na irinotekan	
senzitivita na irinotekan : 27 pac. → senzitivita na cetuximab + irinotekan: 21 pac.	
rezistence na irinotekan: 14 pac. → senzitivita na cetuximab + irinotekan: 8 pac.!!!	

Tabulka č. 3: Výsledky léčby

Čas do progresse onemocnění		
Rozmezí / medián	1,5 – 25 m	6,4 m
Přežití od zahájení léčby cetuximabem		
Rozmezí / medián	2,3 – 26,7 m	17,1 m
Přežití od zahájení léčby pro metastat. onemocnění		
Rozmezí / medián	10,5 – 73,3 m	38,8 m

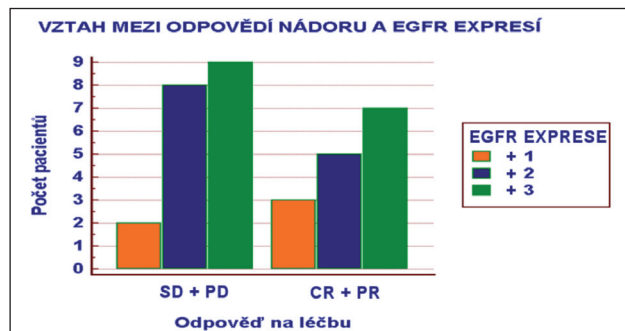
Tabulka č. 4: Vyhodnocení parametrů času do progresse a přežití.

Grade	neutropenie	leukopenie	trombopenie	nauzea	vomitus	průjem	afy	exantém
0	57%	55%	88%	29%	62%	33,5%	90,5%	0
I	14%	26%	12%	52%	19%	28,5%	9,5%	14%
II	19%	17%	0	17%	14%	19%	0	64%
III	10%	2%	0	2%	5%	19%	0	17%
IV	0	0	0	0	0	0	0	5%

Tabulka č. 5: Vyhodnocení maximální dosažené toxicity léčby dle NCI-CTC kritérií

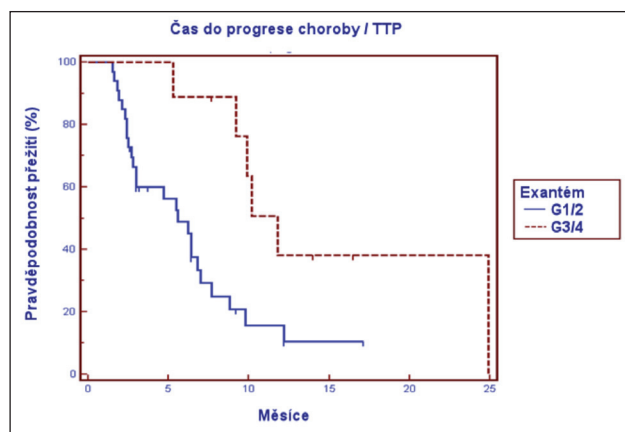
povědí a časem do progresse na straně druhé. Stupeň nádorové exprese EGFR nekoreloval s léčebnou odpovědí, ve skupinách pacientů s odpovědí na léčbu i bez odpovědi byl vyrovnaný poměr zastoupení jednotlivých stupňů exprese EGFR (graf č. 2). Naopak při hodnocení kožního exantému byla prokázána statisticky signifikantní korelace mezi stupněm exantému a léčebnou odpovědí ($p=0,05$) i časem do progresse ($p=0,01$). Pacienti s akneiformním exantémem grade 3 a více vykazovali výrazně lepší léčebné výsledky než pacienti s méně výraznou kožní toxicitou (graf č. 3, 4). Z dalších sledovaných závislostí (performance status, věk, stadium v době diagnózy, počet metastatických loka-

lit, linie protinádorové léčby a odpověď na předchozí irinotekan) žádná neprokázala signifikantní vliv na léčebnou odpověď nebo čas do progresu.



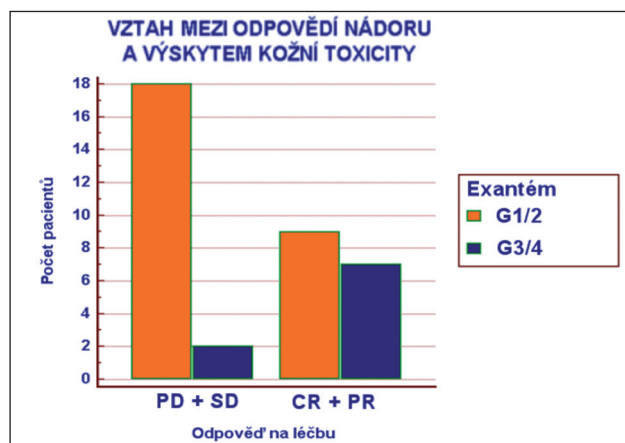
Graf č. 2: Vztah mezi celkovou objektivní odpovědí nádoru a expresí EGFR

Komentář: nebyl zjištěn žádný vztah mezi nádorovou expresí EGFR a odpovědí nádoru na léčbu cetuximabem a irinotekanem.



Graf č. 3: Kaplan-Meierovy křivky přežití (čas do progresu onemocnění - TTP) u pacientů s mCRC léčených cetuximabem a irinotekanem v závislosti na stupni kožní toxicity (exantému) doprovázejícího léčbu cetuximabem.

Komentář: červená křivka – pacienti s exantémem stupně (G) 3 a 4, modrá křivka – pacienti s exantémem G 1 a 2. Pacienti s vyšším stupněm kožní toxicity (exantému) měli statisticky signifikantně delší čas do progresu choroby ($p=0,01$, Long-rank test).



Graf č. 4: Vztah mezi celkovou objektivní odpovědí nádoru a stupněm kožního exantému

Komentář: Pacienti s výskytém kožního exantému o vyšším stupni toxicity (G3/4) častěji odpovídali na kombinovanou terapii s cetuximabem a irinotekanem ($p=0,05$, χ -kvadrátový test). G - stupeň kožní toxicity.

Diskuse:

Léčba kolorektálního karcinomu je vzhledem k vysoké incidenci tohoto onemocnění v současnosti jednou z nejrychleji se rozvíjejících oblastí v onkologii solidních nádorů. Právě objev cílené léčby výrazně zlepšil léčebné výsledky a probíhající výzkum přináší naději na další prodloužení života pacientů a zlepšení jeho kvality.

Vzhledem k obecně vysoké ceně monoklonálních protilátek je však v poslední době kladen velký důraz na výzkum prediktivních parametrů odpovědi na cílenou biologickou léčbu, neboť ne každému pacientovi tato léčba přináší terapeutický benefit.

V současné době je výzkum zaměřen na analýzu signální dráhy EGFR:

1/ Analýza nádorové exprese EGFR na úrovni receptoru:

Na rozdíl od karcinomu prsu, kde imunohistochemické vyšetření HER 2-statutu s vysokou pravděpodobností predikuje odpověď na monoklonální protilátku anti-HER 2 trastuzumab, u EGFR tato závislost neplatí. Bylo opakovaně prokázáno, že i část pacientů s negativní expresí receptoru na povrchu buňky (více než 25%) odpoví na cetuximab a naopak. Tyto závěry potvrzuje i naše studie. Vyšetření exprese EGFR je sice stále podmínkou zahájení léčby cetuximabem, jedná se však již spíše o indikaci pojišťovny než o indikaci klinickou.

2/ Analýza genové exprese EGFR :

Počet kopií genu pro EGFR v jádře buňky je možné analyzovat pomocí metody FISH (fluorescenční in-situ hybridizace), jejímž výsledkem je EGFR GCN (gene copy number). Na základě proběhlých studií bylo zjištěno, že odpověď mCRC na anti-EGFR protilátku může pozitivně souviset s EGFR GCN (24). Sartore-Bianchi et al. prokázali, že s narůstajícím počtem kopií genu pro EGFR se statisticky signifikantně zlepšuje i odpověď na léčbu (s 98% specifitou). Hranice pozitivity (tzv. cut off) EGFR GCN byla v jejich studii stanovena na 2,47. Pacienti s EGFR GCN > 2,47 měli výrazně lepší celkovou odpověď na léčbu s panitumumabem (monoklonální protilátka proti EGFR) oproti ostatním (RR 30% vs 0%, $p=0,0009$). Naopak nejmenší pravděpodobnost léčebné odpovědi byla u pacientů s EGFR GCN ≤ 2 . Autoři dále zjistili, že k jednoduchému screeningu pacientů neodpovídajících na léčbu lze použít i ekonomicky výhodnějšího vyšetření disomie chromosomu 7 (24). Výsledky jsou však ovlivněny nízkým počtem zařazených pacientů (58 pac.).

U pacientů, léčených pouze symptomatickou léčbou, nebyl zjištěn rozdíl v čase do progresu mezi skupinou s GCN nad a pod cut off. O EGFR GCN je tedy možné uvažovat jako o pozitivním prediktivním markeru odpovědi na anti-EGFR terapii.

3/ Analýza mutace K-ras

Mutace K-ras vede k patologické aktivaci Ras/Raf/MAP-Kinázoové signální dráhy nezávisle na stavu stimulace EGFR svými fyziologickými ligandy. Podávání cetuximabu se u pacientů s K-ras mutací ukázalo jako neúčinné (25, 26). Lievre et al. prokázali, že pacienti s mutací K-ras měli signifikantně kratší čas do progresu onemocnění (10,1 vs 31,4 týdnů, $p=0,0001$) i celkové přežití (10,1 vs 14,3 měsíců, $p=0,026$). Tento vztah však platil i pro pacienty, kteří nebyli léčení cetuximabem. Přítomnost K-ras mutace je tedy jak negativním prediktivním markerem odpovědi na

anti-EGFR terapii, tak obecným negativním prognostickým faktorem.

Od srpna 2008 je dle doporučení České onkologické společnosti, které vychází z mezinárodních standardů, stanovení mutace K-ras a přítomnost tzv. „divokého typu“ (wild-type) tohoto onkogenu novou podmínkou k zahájení léčby cetuximabem i panitumumabem. Na základě tohoto doporučení probíhá na českých onkologických pracovištích testovací fáze vyšetřovacích metod ke stanovení mutačního statusu onkogenu K-ras.

4/ Dalším sledovaným parametrem, předpovídajícím do jisté míry odpověď na cetuximab, je stupeň kožní toxicity. Již ve studii BOND byla prokázáno výrazně lepší přežití (9,1 vs 3 měsíce) u pacientů s kožní toxicitou oproti pacientům bez nebo s minimálním stupněm akneiformního exantému (22). Tyto výsledky potvrdila i naše studie. Nevýhodou tohoto postupu je však nepřilíš vysoká specifita (i pacienti bez kožní toxicity - cca 23% - odpoví na léčbu) a rovněž skutečnost, že výsledek lze zjistit až po zahájení léčby. Navíc se pracuje s maximálním stupněm závažnosti exantému, který nemusí nastat v bezprostředním či krátkém období od zahájení léčby. Lze si proto těžko představit, že by se u pacientů bez rozvoje exantému terapie cetuximabem ukončovala.

S ohledem na dosažené léčebné výsledky v naší studii je nutno podotknout, že jsme měli veskrze výrazně předléčené pacienty (více než 90% pacientů absolvovalo léčbu cetuximabem v rámci třetí a další linie paliativní chemoterapie), navíc s relativně velkým rozsahem onemocnění (83% pacientů s víceorgánovým postižením). Terapeutické možnosti těchto pacientů jsou v dané fázi onemocnění již poměrně omezené, a proto naše pilotní výsledky léčby kombinací irinotekan/cetuximab můžeme označit za velmi povzbuzující. Zajímavým je v této souvislosti i pozorovaný jev obnovení citlivosti na irinotekan po přidání cetuximabu u pacientů dříve irinotekan-refrakterních. Jsou diskutovány různé vysvětlující mechanismy jako například obnovení apoptosy, poškození DNA-reparační aktivity či zabránění úniku léku z buněk, konkrétní stěžejní mechanismus však dosud stále objasněn nebyl (22, 27-29). Faktem je, že biologická léčba v každém případě modifikuje účinek cytostatik na nádorové buňky a působí ve většině případů synergicky s podávanou chemoterapií. Otázkou při progresi na kombinaci protilátky a cytostatika poté zůstává, na kterou z obou složek se nádor stal rezistentním a má-li tedy význam v některé z nich nadále pokračovat.

Na straně druhé, naše optimistické výsledky lze při srovnávání s výsledky velkých randomizovaných studií (např. studie BOND) podrobit kritice, a to z několika úhlů pohledu: malý soubor pacientů, relativně krátká doba sledování a neposlední řadě použití RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) kritérií k hodnocení odpovědi na léčbu oproti WHO-kritériím (World Health Organisation), jenž byla uplatněna ve studii BOND (22, 30). Hodnota celkového přežití přežití našich pacientů je zajiště ovlivněna relativně malým počtem pacientů, kteří dosáhli sledovaného end-pointu. Bude proto zajímavé vyčkat do další aktualizace našich výsledků.

Závěr:

Naše výsledky potvrzují efektivitu kombinace irinotekanu s cetuximabem ve druhé a další linii paliativní léčby pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem po selhání cytotoxické léčby irinotekánem. V našem souboru byla zaznamenána léčebná odpověď u 35,7% pacientů a kontrola onemocnění u 71,4% pacientů. Medián času do progresu byl 6,4 měsíců, medián přežití od zahájení terapie pro metastatické onemocnění přesahoval 30 měsíců. Léčba byla pacienty dobře tolerována. Vzhledem k pokročilosti onemocnění a předléčenosti zařazených pacientů jsou tyto výsledky více než povzbuzující. Z prognostických faktorů jsme prokázali korelaci mezi stupněm kožní toxicity a odpovědí na léčbu i časem do progresu, naopak stupeň nádorové exprese EGFR nevykazoval podobný vztah. Do budoucna je třeba věnovat zvýšenou pozornost vyšetření nových molekulárních prediktivních markerů odpovědi na cetuximab a tím zajištění racionální indikace této ekonomicky náročné léčby. V souvislosti s jednoznačným prognostickým významem mutačního statusu K-ras, který byl prokázán v zahraničních studiích, plánujeme jeho retrospektivní zhodnocení i v našem souboru.

Závěrem bychom rádi zdůraznili, že dosažené léčebné výsledky nejsou jen zásluhou onkologů a podávané biochemoterapie, ale jsou rovněž dílem úzké mezioborové spolupráce všech zainteresovaných stran, tedy chirurga, radioterapeuta, patologa i klinického onkologa v dnes již dlouhodobé léčbě našich pacientů.

Poděkování:

Laboratorní část práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR: NR/9076-4.

Literatura

1. Dušek L., Mužík J., Kubásek M., et al: Český národní webový portál epidemiologie nádorů online., Masarykova univerzita, 2005., cit. 2008-2-02., dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 2007., ISSN 1802 – 8861.
2. Poon MA, O'Connell JF, Moertel CG, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. J Clin Oncol. 1989; 7: 1407–1418.
3. Colorectal Cancer Collaborative Group. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. BMJ 2000; 321: 531–535.

4. Buroker TR, O'Connell MJ, Weiland HS, et al. Randomized comparison of two schedules of fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 1995; 13: 1303–1311.
5. Labianca RF, Beretta GD, Pessi MA. Colorectal cancer: disease management considerations. Drugs 2001; 61 (12): 1751–1764.
6. Labianca R, Pessi MA, Zamparelli G. Treatment of colorectal cancer: current guidelines and future prospects for drug therapy. Drugs 1997; 53: 593–607.
7. Midgley R, Kerr D. Colorectal cancer. Lancet 1999; 353: 391–399.
8. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line

- treatment for metastatic colorectal cancer: a multi-centre randomized trial. *Lancet* 2000; 355: 1041–1047.
9. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 905–914.
 10. de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938–2947.
 11. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 136–147.
 12. Raymond E, Faivre S, Armand JP. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase as a target for anticancer therapy. *Drugs* 2000; 60 (Suppl. 1): 15–23; discussion 41–42.
 13. Ciardiello F, Tortora G. Anti-epidermal growth factor receptor drugs in cancer therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 755–768.
 14. Ciardiello F. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as anticancer agents. *Drugs* 2000; 60 (Suppl. 1): 25–32; discussion 41–42.
 15. Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy – focus on cetuximab. *Eur J Cancer* 2001; 37 (Suppl. 4): S16–22.
 16. Kim ES, Khuri FR, Herbst RS. Epidermal growth factor receptor biology (IMC-C225). *Curr Opin Oncol* 2001; 13 (6): 506–513.
 17. Huang SM, Bock JM, Harari PM. Epidermal growth receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer Res* 1999; 59: 1935–1940.
 18. Ciardiello F, Damiano V, Bianco R, et al. Antitumor of combined blockade of epidermal growth factor receptor and protein kinase A. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1770–1776.
 19. Ciardiello F, Bianco R, Damiano V, et al. Antiangiogenic antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor C225 monoclonal antibody in combination with endothelial growth factor antisense oligonucleotide in human GEO colon cancer cells. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3739–3747.
 20. Perrotte P, Matsumoto T, Inoue K, et al. Anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits angiogenesis in human transitional cell carcinoma growing orthotopically in nude mice. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 257–264.
 21. Matsumoto T, Perrotte P, Bar-Eli M, et al. Blockade of EGF-R (C225) signalling with anti-EGF-R monoclonal antibody (Mab) C225 inhibits matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) expression and invasion of human transitional cell carcinoma (TCC) in vitro and in vivo.
 22. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351:337-345, 2004.
 23. Saltz L, Rubin M, Hochster H, et al: Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11 refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor (EGFR) (abstract 7). *Proc Am Soc Clin Onc* 20:3a, 2001.
 24. Sartore-Bianchi A, Moroni M, Veronese S, et al: Epidermal growth factor receptor gene copy number and clinical outcome of metastatic colorectal cancer treated with panitumumab. *J Clin Oncol* 25 3238-3245, 2007.
 25. Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D, et al: K-ras mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer: A cohort study. *Lancet Oncol* 6:279-286, 2005.
 26. Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D, et al: K-ras mutation as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 26:374-379, 2008.
 27. Xu Y, Villalona-Calero MA. Irinotecan: mechanism of tumor resistance and novel strategies for modulating its activity. *Ann Oncol* 2002; 13:1841-51.
 28. Scwabas GM, Fujioka S, Schmidt C, et al: Restoring apoptosis in pancreatic cancer cells by targeting the nuclear factor-kappaB signaling pathway with the anti-epidermal growth factor antibody IMC-C225. *J Gastrointest Surg* 2003; 7:37-43.
 29. Huang SM, Harari PM. Modulation of radiation response after epidermal growth factor receptor blockade in squamous cell carcinomas: inhibition of damage repair, cell cycle kinetics, and tumor angiogenesis. *Clin Cancer Res* 2000; 6:2166-74.
 30. Kocakova I, Kocak I, Spelda S, Vyzula R: Cetuximab and irinotecan in chemoresistant metastatic colorectal cancer: retrospective analysis, 2007 World Congress on Gastrointestinal Cancer Barcelona, Spain, Abstrakt: P-0188.

Korespondenční adresa:
Němeček Radim
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav,
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
nemecek@mou.cz, tel. 543 132 450

Došlo / Submitted: 5. 9. 2008
Přijato / Accepted: 23. 9. 2008

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.

ŤAŽKÉ SRDCOVÉ ZLYHÁVANIE AKO PREJAV NESKOREJ ANTRACYKLÍNOVEJ KARDIOTOXICITY – KAZUISTIKA.

SEVERE HEART FAILURE IN CONSEQUENCE OF LATE ANTHRACYCLINE-INDUCED CARDIOTOXICITY – CASE REPORT.

URBANOVÁ DAGMAR¹, BUBANSKÁ EVA², HREBÍK MARIÁN³, MLADOSIEVIČOVÁ BEATA¹

¹ ÚSTAV PATOLOGICKEJ FYZIOLOGIE, ODDELENIE KLINICKEJ PATOFYZIOLOGIE, LEKÁRSKA FAKULTA UK, SASINKOVA 4, 811 08 BRATISLAVA, SLOVENSKÁ REPUBLIKA,

² KLINIKA PEDIATRICKEJ ONKOLÓGIE A HEMATOLÓGIE SZU, DETSKÁ FAKULTNÁ NEMOCNICA S POLIKLINIKOU BANSKÁ BYSTRICA, NÁM. L. SVOBODU 4, 974 09 BANSKÁ BYSTRICA, SLOVENSKÁ REPUBLIKA,

³ DETSKÉ KARDIOCENTRUM, LIMBOVA 1, 833 01 BRATISLAVA, SLOVENSKÁ REPUBLIKA

Súhrn

Úvod: Antracyklíny sú známe kardiotoxické chemoterapeutiká. U onkologických pacientov antracyklínová liečba predstavuje v dlhodobom horizonte zvýšené riziko vzniku nežiadúcich kardiovaskulárnych ochorení. **Opis prípadu:** V kazuistike prezentujeme prípad mladého pacienta so závažným srdcovým zlyhávaním, ktorý v detskom veku podstúpil liečbu akútnej myeloidnej leukémie chemoterapiou obsahujúcou antracyklíny. Desiat rokov po ukončení liečby sa u pacienta vyvinul obraz dilatačnej kardiomyopatie s ťažkou systolickou dysfunkciou ľavej komory. Sedemnást rokov po ukončení cytostatickej terapie pacient podstúpil transplantáciu srdca ako ultimum refugium. **Záver:** Neskoré kardiologické komplikácie sa môžu stať závažným terapeutickým problémom. Transplantácia srdca je v tomto prípade jedinou vysokoefektívnou metódou inak infaustných foriem srdcového zlyhávania.

Kľúčové slová: antracyklíny, kardiotoxicita, kardiomyopatia, transplantácia srdca.

Summary

Backgrounds: Anthracyclines are known cardiotoxic agents. Anthracycline therapy increases the risk of long-term cardiac adverse effects in oncology patients. **Case report:** We report the case of a young male patient with severe congestive heart failure. The patient was treated for childhood acute myeloid leukemia by chemotherapy containing anthracyclines. Manifest dilated cardiomyopathy was developing ten years after the termination of chemotherapy with symptoms of left ventricular heart failure. Seventeen years following the end of cytostatic therapy the patient underwent heart transplantation as ultimum refugium. **Conclusions:** Late cardiac complications may become a serious therapeutic problem. In such cases, the heart transplantation seems to be the only effective approach otherwise terminal forms of the heart failure.

Key words: anthracyclines, cardiotoxicity, cardiomyopathy, heart transplantation.

Úvod

Onkologickí pacienti sú často liečení potenciálne kardiotoxickou liečbou. Akútne, chronické a neskoré kardiovaskulárne komplikácie môžu znižovať dĺžku a kvalitu ich života. Zvlášť závažným problémom je neskorá, potenciálne fatálna kardiotoxicita. Najväčšia pozornosť sa sústreďuje na kardiotoxicitu antracyklínov (doxorubicínu, daunorubicínu, epirubicínu, idarubicínu) a rádioterapiu na oblasť srdca (1, 2). Nepriaznivé následky vznikajú aj po transplantácii kostnej drene a periférnych krvotvorných kmeňových buniek, najmä v súvislosti s použitím vysokodávkovej cytostatickej liečby kombinovanej s celotelovým ožiarением v rámci prípravného režimu (1, 3). Subklinické kardiologické abnormality sa vyskytujú u viac ako 50% pacientov sledovaných 5-10 rokov po antracyklínovej liečbe (4). U polovice z nich sa pozoruje progresia do klinickej formy kardiotoxicity. Najčastejšie sa manifestuje ako srdcová arytmia, dilatačná alebo re-

štrikčná kardiomyopatia so srdcovým zlyhávaním. Príznaky vznikajú často nečakane, niekoľko rokov po ukončení chemoterapie (4).

Neskoré kardiologické komplikácie sa môžu stať závažným terapeutickým problémom, vyžadujúcim si ojedinele až transplantáciu srdca. Incidencia týchto komplikácií narastá v závislosti od kumulatívnej dávky cytostatík, s dĺžkou života po liečbe. Rizikom je aj podávanie potenciálnej kardiotoxikkej liečby vo veku < 5 rokov (1).

Opis prípadu

Ide o prípad pacienta so závažným srdcovým zlyhávaním, na podklade dilatačnej kardiomyopatie (DKMP) toxikkej etiológie. Pacient bol liečený v detskom veku na akútnu myeloidnú leukémiu (AML – M5 FAB) antracyklínovými cytostatikami. V *septembri 1988*, t.j. vo veku 4 roky, bola u neho zahájená chemoterapia, podľa protokolu RT 1586. Kompletná remisia (KR) bola dosiahnutá o mesiac. Pa-

cient ukončil udržiavaciu liečbu vo **februári 1990**. V rámci protokolu RT 1586 mal podaný daunorubicín v celkovej kumulatívnej dávke 375 mg/m².

V **marci 1990** bola u pacienta diagnostikovaná progresia ochorenia do obrazu parciálnej remisie. Po konzultácii s pracoviskom pre transplantácie kostnej drene (TKD) u detí v Prahe – Motole, bola u pacienta indikovaná alogénna TKD v prípade, že bude mať HLA identického súrodenca. Druhú KR sa podarilo navodiť intenzívnu vysokodávkovanou chemoterapiou, kombináciou HAM (vysokodávkovaný cytozín-arabinozid + mitoxantron). KR dosiahol po prvom cykle uvedenej kombinácie v **máji 1990**.

V ďalšom období mal pacient remisiu udržiavanú kombináciou HAM. Druhý cyklus chemoterapie mu bol aplikovaný v plnej dávke. Vzhľadom na kardiologický nález z **júla 1990** svedčiaci pre možnú polievkovú kardiomyopatiu, tretí cyklus chemoterapie bol podaný len s polovičnou dávkou mitoxantrónu a následne v ďalších cykloch bolo podávanie antracyklínov kontraindikované. Celková kumulatívna dávka mitoxantrónu v rámci kombinácie HAM bola 99,5 mg/m².

Vo **februári 1991** bola u pacienta realizovaná alogénna transplantácia kostnej drene od HLA identického brata. Následne po TKD bol zistený chimérizmus krvných skupín (AB/A Rh negat.). Z hematologického hľadiska nejaví pacient v doterajšom sledovaní znaky recidívy základného ochorenia.

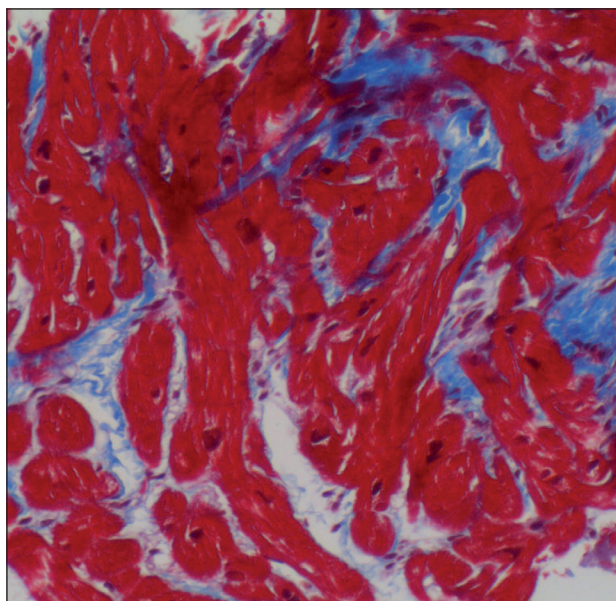
V rámci základnej diagnózy AML bol pacient sledovaný v kardiologickej ambulancii **od roku 1988**. Prvé kardiologické vyšetrenie, vrátane echokardiografického nezistilo žiadnu poruchu funkcie a morfológie srdca. Na možnú kardiotoxickú kardiolog prvý krát upozornil v **júli 1990** počas liečebnej kúry HAM. Na EKG boli prítomné nešpecifické zmeny v zmysle plochšej repolarizácie. Funkcia myokardu bola nezmenená. Stav bol uzavretý ako možná polievková kardiomyopatia. Pacientovi bola indikovaná kardiotonická liečba.

V období **rokov 1991 – 2000** intermitentne pretrvávajú nešpecifické zmeny EKG v oblasti v repolarizácie. Echokardiografické informácie o funkčnom stave myokardu z tohto obdobia nemáme k dispozícii. Vo **februári 1999** pri poslednej kontrole u kardiológa pred srdcovým zlyhaním, bol stav pacienta hodnotený ako normálny, veku primeraný kardiologický nález. Až do obdobia zlyhania srdca bol pacient bezpríznakový.

Desať rokov po liečbe leukémie (v **októbri 2000**), po protrahovanej infekcii charakteru virózy, dochádza u pacienta k rozvoju dýchavice a edémov dolných končatín. Pri kardiologickom vyšetrení sa zistila ťažká porucha systolickej funkcie ľavej komory (LK) s ejekčnou frakciou (EF) 12%, insuficienciou všetkých chlopní, výraznou kardiomegáliou, hepatomegáliou, venostázou v splachnickej oblasti. Na základe klinického a echokardiografického obrazu sa stav pacienta počas hospitalizácie hodnotil ako kardiálna dekompenzácia v dôsledku akútnej myokarditídy v.s. vírusového pôvodu. Po medikamentózne liečbe došlo postupne u pacienta k zlepšeniu systolickej funkcie srdca. Podľa echokardiografického vyšetrenia EF vzrástla na 40-50%, bola prítomná dilatácia LK. Pri ambulantnom

monitorovaní EKG boli zachytené nepretrvávajúce behy komorovej tachykardie, epizódy predsieňového flutteru s pomalou odpoveďou komôr.

V **roku 2003** bola u pacienta vykonaná endomyokardiálna biopsia (EMB). Histologické vyšetrenie zistilo hypertrofiu kardiomyocytov, miernu difúznú fibrózu, fokálne jazvy, prítomnosť histiocytov, lymfocytov, ojedinele leukocytov. Tieto zmeny boli posudzované ako nešpecifické abnormality myokardu, kompatibilné s diagnózou DKMP s účasťou toxického zložky (obrázok č. 1).

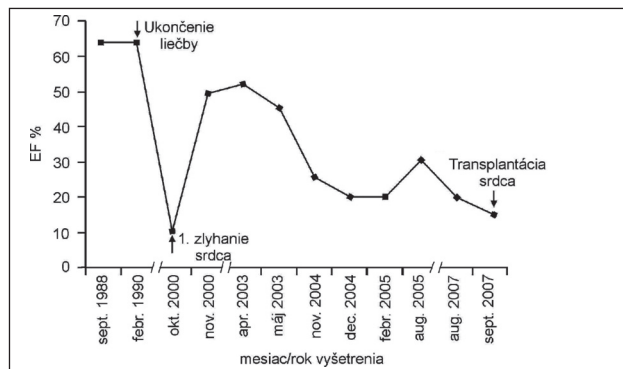


Obrázok 1. Štrukturálne zmeny v myokarde (biopsia).

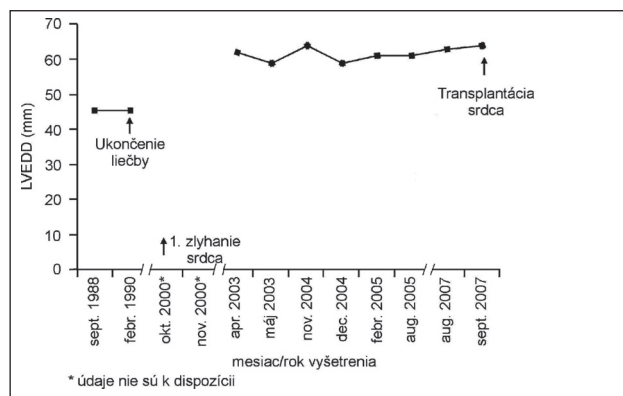
Do **roku 2004** pretrvávala dobrá funkcia LK bez klinických prejavov zlyhávania srdca. V **rokoch 2004 – 2005** došlo k postupnej progresii srdcového zlyhávania. Pacient nebol schopný zvládať bežnú dennú aktivitu. Echokardiograficky sa zistila difúzna hypokinéza a dilatácia všetkých dutín, ťažká systolická dysfunkcia LK s EF 20%, postupné zväčšovanie LK až na 61 mm. Na základe anamnézy, charakteru protinádorovej liečby, klinického priebehu srdcového zlyhávania, echokardiografického a mikroskopického obrazu pacient bol zaradený na zoznam čakateľov na transplantáciu srdca (HTx).

V **auguste 2005** nastalo prechodné zlepšenie pacientovho celkového stavu (v bežnom živote sa necítil limitovaný, ústup dýchavice). So zlepšením funkčného stavu korelovalo aj zlepšenie systolickej funkcie LK s EF 31%. Naďalej pretrvávala difúzna hypokinéza a dilatácia všetkých srdcových dutín.

Od **apríla 2007** dochádza u pacienta k významnej progresii srdcového zlyhávania. Pociťoval dyspnoe už pri minimálnej námahe - rozprávání, schudol. V klinickom obraze bola prítomná periférna cyanóza, hepatomegália, zvýšená náplň jugulárnych vén. Sedemnáť rokov po ukončení protinádorovej liečby bola v **septembri 2007** u pacienta uskutočnená ortotopická bikaválna transplantácia srdca (HTx). Vývoj parametrov EF a konovo-diastolického rozmeru LK (LVEDD) do obdobia transplantácie srdca znázorňuje obrázok č. 2 a 3.



Obrázok 2. Hodnoty EF (%) do obdobia transplantácie srdca.



Obrázok 3. Hodnoty LVEDD (mm) do obdobia transplantácie srdca.

Diskusia

V predkladanej kazuistike sa jedná o pacienta, ktorý bol ako 4-ročný liečený antracyklínovou chemoterapiou pre AML. Z hľadiska kardiotoxicity je pacienta nutné považovať za rizikového najmä pre nízky vek v čase zahájenia liečby, vysokú kumulatívnu dávku antracyklínov s následnou TKD. K progresii stavu dochádzalo postupne v čase od ukončenia liečby. Po desiatich rokoch od ukončenia chemoterapie dochádza k rozvoju príznakov srdcového zlyhávania. Sedemnásť rokov po liečbe pacient podstúpil transplantáciu srdca. V súčasnosti má 24 rokov, jeho stav je stabilizovaný.

Už začiatkom 90. rokov boli publikované prvé údaje o tom, že u dlhodobo prežívajúcich detských onkologických pacientov sa môže vyvinúť ireverzibilné, často progresujúce poškodenie srdca (5). Odvtedy bol zaznamenaný nárast prípadov detí po protinádorovej liečbe s neskorými kardiologickými dôsledkami (2).

V rámci kardiotoxicity v centre pozornosti sa nachádzajú najmä na antracyklínové cytostatiká. V patogenéze akútnej toxicity zohráva dôležitú úlohu poškodenie myocytov vplyvom oxidačného stresu (2). Abnormality jednotlivých bunkových štruktúr vedú k nedostatočnej produkcii energie, k intracelulárnej dysbalancii kalcia, k poruche homeostázy železa a ďalším zmenám. Produkcia reaktívnych metabolitov kyslíka môže pokračovať aj po ukončení podávania antracyklínov. Vznik radikálov môže viesť k uvoľňovaniu cytochrómu c z mitochondrií, a následne indukovať proces apoptózy buniek v srdci (1).

Pri vzniku neskej kardiotoxicity sa uplatňujú najmä účinky toxických metabolitov antracyklínov (doxorubicinolu), ako aj zásah do homeostázy železa v organizme. Neskorá kardiotoxicita vzniká najčastejšie na podklade progresie subklinických kardiologických abnormalít indukovaných v čase liečby, ktoré môžu vyústiť až do zániku myocytov (nekrózou alebo apoptózou) s následnou tvorbou fibrózy v myokarde (1).

Pacienti, u ktorých sa objavila akútna forma kardiotoxicity, majú vyššie riziko neskorých kardiovaskulárnych komplikácií (6). U nášho pacienta dochádza k prvým abnormalitám, vo forme nešpecifických zmien na EKG, už v čase ukončenia chemoterapie, čo môže upozorňovať na včasné alterácie myokardu.

Ďalším rizikovým faktorom je nízky vek pacienta v čase liečby. Pôsobenie antracyklínov vo vyvíjajúcom sa organizme nepriaznivo vplyva nielen na rastový potenciál srdca, ale aj na jeho kompenzačné schopnosti (6).

Vzhľadom k progresii základného ochorenia bola u pacienta indikovaná alogénna TKD. Poškodenie srdca v rámci procesu transplantácie kostnej drene a periférnych kmeňových krvotvorných buniek môže byť spôsobené viacerými mechanizmami (1, 3). Predisponujúcim faktorom môže byť predchádzajúca expozícia kardiotoxickými cytostatikami, najmä antracyklínmi a cyklofosfamidom, preťaženie organizmu železom pri opakovaných transfúziách. V rámci prípravného režimu pred TKD sa uplatňuje nežiadúci kardiotoxický účinok vysokodávkovej chemoterapie v kombinácii s celotelovým ožiarением zasahujúcim aj oblasť srdca. Po TKD častou komplikáciou je infekcia alebo sepsa, ktoré môžu byť zdrojom fokálnych alebo difúzných lézií vrátane myokardu. Vzhľadom k tomu že v dostupnej dokumentácii neboli k dispozícii informácie o priebehu TKD, potenciálne každý z uvedených mechanizmov mohol pôsobiť pri rozvoji poškodenia srdca u daného pacienta.

Desať rokov od ukončenia onkologickej liečby, sa u pacienta vyskytla proťahovaná infekcia vírusového charakteru. Následne po jej prekonaní, dochádza v klinickom obraze k vzniku príznakov akútnej kardiálnej dekompenzácie. V rámci desaťročného obdobia od ukončenia protinádorovej liečby, sú k dispozícii len nešpecifické elektrokardiografické nálezy. Vzhľadom k nedostatku relevantných údajov (najmä echokardiografických) o funkčnom stave myokardu z daného obdobia je na mieste špekulovať nad potenciálnymi patomechanizmami, ktorými proťahovaná vírusová infekcia v predchorobí mohla akcelerovať rozvoj akútnej kardiálnej dekompenzácie. Priamočiarejším vysvetlením by bola akútna vírusová myokarditída, ako sa uvádza v správe z r.2000, pre ktorú však neexistujú jednoznačné dôkazy, predovšetkým pozitívny biotický nálež. EMB bola realizovaná až s odstupom 3 rokov po zhoršení stavu a dostupnými metodikami nedokázala známy prekonaného alebo chronicky prebiehajúceho vírusového postihnutia myokardu. Nešpecifické nálezy v EMB svedčili skôr pre diagnózu toxickéj DKMP. Proťahovaná vírusová infekcia tak mohla predstavovať príliš veľkú záťažovú situáciu pre toxicky alterovaný myokard. Dá sa preto konštatovať, že neskoré kardiotoxické poškodenie myokardu sa uplatňovalo aj napriek tomu, že neboli prítomné

klinické príznaky srdcového zlyhávania. Či by pravidelné echokardiografické vyšetrenia a skorá liečba srdcového zlyhávania v asymptomatickom období predišli akútnemu zhoršeniu, ostáva nezodpovedané.

S ohľadom na charakter protinádorovej liečby základného ochorenia, výsledkov EMB a vývoja kardiomyopatie sa ako etiológia dysfunkcie myokardu u daného pacienta predpokladá neskorá antracyklínová toxicita. Progresia poškodenia srdca po protinádorovej liečbe si následne vyžiadala potrebu transplantácie srdca.

Transplantácia srdca predstavuje jedinú reálnu a konečnú liečebnú metódou terminálneho zlyhania srdca vo vybranej, presne definovanej skupine pacientov (7). V skupine pacientov s malígnym ochorením tento prístup je realizovateľný len u pacientov s dlhodobou dobrou onkologickou prognózou (6).

Prípady onkologických pacientov s ťažkou formou poškodenia srdca vyžadujúcim si HTx nie sú v literatúre početné. Prvé práce popisujúce liečbu srdcového zlyhávania vplyvom doxorubicínovej chemoterapie pomocou HTx sú známe z konca 80-tych rokov (8). V transplantáčnom centre v Pittsburgu bolo v rokoch 1980 – 1990 uskutočnených 475 HTx, z toho 11 (2,3%) u onkologických pacientov. V šiestich prípadoch (1,2%) sa jednalo o doxorubicínovú kardiotoxicitu (6). Autori Steinherzová a spol., a neskôr aj ďalší, opísali prípady pacientov liečených kar-

diotoxickými cytostatikami, u ktorých sa vyvinula neskorá kardiotoxicita so závažnou klinickou manifestáciou (9). Ťažká kardiálna dekompenzácia následne viedla k transplantácii srdca.

Podobný klinický priebeh ochorenia a terapeutický postup ako predkladaná kazuistika, bol publikovaný v roku 1994 (10). 26-ročný pacient s diagnózou AML bol liečený chemoterapiou a následne TKD od HLA identického súrodca. DKMP sa vyvinula 9 mesiacov po TKD. Progresia klinického stavu do štádia terminálneho zlyhania srdca si vyžiadala HTx.

Dlhodobá prognóza u pacientov so symptomatickým zlyhaním srdca po antracyklínovej liečbe je zlá. Neskoré kardiologické komplikácie sa môžu stať závažným terapeutickým problémom. Transplantácia srdca je v tomto prípade jedinou vysokoefektívnou metódou inak infaustných foriem srdcového zlyhávania.

Pod'akovanie:

Za spoluprácu pri príprave rukopisu ďakujeme doc. MUDr. Eve Gonçalvesovej, CSc., primárke Oddelenia transplantácie a zlyhávania srdca, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, Bratislava. Za prípravu obrázkov bioptického materiálu ďakujeme MUDr. Petrovi Martanovičovi, primárovi Oddelenia patologickej anatómie, FNŠP sv. Cyrila a Metoda, Bratislava.

Literatúra

1. Mladosievičová B, Foltinová A, Kapellerová A, et al. Súhrnný pohľad na vybrané neskoré následky po liečbe nádorov v detstve. In: Mladosievičová B, Kaiserová E, Foltinová A. Možné neskoré následky protinádorovej liečby v detstve, 1.vyd. Bratislava, SAP; 2007. s. 105-146.
2. Simbre VC, Duffy SA, Dadlani GH, et al. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: implications for children. Paediatr Drugs 2005;7(3):187-202.
3. Snowden JA, Hill GR, Hunt P, Carnoutsos S, et al. Assessment of cardiotoxicity during haemopoietic stem cell transplantation with plasma brain natriuretic peptide. Bone Marrow Transplant 2000;26(3):309-13.
4. Nysom K, Colan SD, Lipshultz SE. Late cardiotoxicity following anthracycline therapy for childhood cancer. Progress Pediatr Cardiol 1998;8:121-38.
5. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, et al. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. N Engl J Med 1991;324(12):808-15.
6. Elbl L, Hrstková H. Kardiotoxicita antracyklinu. In: Elbl L. Poškození srdce protinádorovou léčbou, 1.vyd. Praha, Grada; 2002. s. 19-85.
7. Fabián J, Gonçalvesová E, Štefánková I. Transplantácia srdca. Príjemca. Výber, indikácie a kontraindikácie. In: Fabián J, Gonçalvesová E, Štefánková I. Zlyhávania a transplantácia srdca, 1.vyd. Bratislava, Herba; 2007, s. 162-4.
8. Grady KL, Jassak PF, Varricchio CG. Cardiac transplantation for doxorubicin cardiotoxicity. Prog Cardiovasc Nurs 1987;2:66-70.
9. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan C. Cardiac failure and dysrhythmias 6-19 years after anthracycline therapy: a series of 15 patients. Med Pediatr Oncol 1995;24(6):352-61.
10. Ramrakha PS, Marks DI, O'Brien SG, et al. Orthotopic cardiac transplantation for dilated cardiomyopathy after allogeneic bone marrow transplantation. Clin Transplant 1994;8:23-6.

Korespondenční adresa:

MUDr. Dagmar Urbanová
Ústav patologickej fyziológie, Oddelenie klinickej patofyziológie,
Lekárska fakulta UK, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava, Slovenská republika
Telefón: 00421-2-59357 272,
e-mail: dagmar.urbanova@fmed.uniba.sk

Došlo / Submitted: 26. 10. 2008

Prijato / Accepted: 20. 11. 2008

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.

Věra LINHARTOVÁ,
Skutkem a pravdou milovat lidi.
Prof. MUDr. František Hamza (1868-1930).
Brno: Akademické nakladatelství CERM, s. r. o., 2008,
157 s. ISBN 978-80-7204-572-3

V červenci 2008 vyšla publikace o profesoru MUDr. Františku Hamzovi, lékaři, organizátoru protituberkulózních a léčebně-sociálních ústavů, sociologu, místním politiku, vysokoškolském učiteli, odborném spisovateli, až dosud ne plně doceněné osobnosti medicíny v Čechách a v Brně ve dvacátém století. Po Předmluvě (s. 7-8) Jana Holčíka, dnešního přednosty Ústavu sociálního lékařství a veřejného zdravotnictví Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně (který MUDr. Hamza založil a vybudoval), autorka ze stejného pracoviště, čili z Kabinetu dějin lékařství, zařadila Úvod a Poděkování (s. 9-10) a krátké kapitoly (Tělo se pochovává, ale duše se dědí, s. 11-14, tedy svědectví o pohřbu MUDr. Hamzy v Brně dne 7. června 1930; Od kolébky k promoci, s. 15-38).

Autorka píše o Hamzově dětství, studiích na gymnáziu v Pelhřimově a v tehdejší Německém Brodě, jeho hlubokém citovém vztahu k želivskému venkovu. Pokračuje studiem na české lékařské fakultě v Praze (1888-97), kde byl též svědkem velkých novot, ideových, hospodářských, politických, kulturních a sociálních či česko-německých zápasů a kde ho učili přímí žáci Jana Evangelisty Purkyně. Tam Hamza mimo jiné literárně tvořil (napsal i publikaci *K dějinám českých mediků*, 1895), spolu s ostatními připravoval Národopisnou výstavu československou v roce 1895 (1891-95), předsedal Spolku českých mediků (od 1893) a cvičil v Sokole.

V další kapitole s názvem Dvacet let v Luži-Košumberku (s. 39-56) čteme o Hamzově nevěstě a o jeho pověstném působení v Luži. Tam totiž pracoval jako městský a obvodní lékař, zastupitel a starosta obce (od 1902), vzkřísil Sokol, zakládal spolky, dal stavět školu, kanalizaci, vodovod a hlavně dal vzniknout sirotčinci, starobinci a pozoruhodné léčebně pro skrofulózní (tuberkulózní) děti (1901, první v Rakousko-Uhersku, dnes Hamzova odborná léčebna pro děti a dospělé). Kromě toho přednášel a burcoval k sociální terapii. Podrobnosti o léčebně, individuálním přínosu do české medicíny přinejmenším na počátku dvacátého století, sepisují i následující kapitoly Začínat láskou (s. 57-65) a Hamza pedagog (s. 66-73). Mluví se v nich například o švýcarských a domácích příkladech, pomocnicích a příznivcích, počátcích provozu ústavu a jeho budování, o pozemštění (1907), novátorské výchově a o vzdělávání dětských pacientů.

V ministerských službách (s. 66-88) se MUDr. František Hamza již od roku 1918 angažoval jako sekční šéf odboru sociálních věcí v tehdejší ministerstvu veřejného zdravotnictví a tělesné výchovy hlavně v oblasti péče o děti, osvěty, boje s přenosnými chorobami, ve prospěch obnovy existujících sociálních institucí, zakládání ústavů (zasloužil se o otevření Státního dětského léčebného Šrobárova ústavu v Dolním Smokovci na Slovensku a Masarykovy

zemské dětské léčebny v Šumperku či spoluustavil Masarykovu ligu proti tuberkulóze), oddělení, ozdraven, poraden, dispensářů (tehdy lidové ústavy sociální zdravotní péče se zaměřením na léčbu tuberkulózy a rakoviny, jejichž koncept vypracoval), postátnění a dobudování nemocnic, spolupracoval ideově na asanačním plánu ministerstva týkajícího se komunální hygieny. Na pražském ministerstvu šťastný nebyl, nedostávalo se mu volnosti a pravomoci (jeho projekt dispensářů nahradil centrální Státní zdravotní ústav), raději této stresující práce zanechal – a odešel do Brna.

Od zkušené a poučené autorky víme, že ani zde to neměl zakladatel nového pracoviště a studijního předmětu jednoduché (kapitola Brněnské desetiletí. Zlatá dvacátá léta, s. 93-130). Nepatřil do žádné z vědeckých škol, nebyl habilitován, jeho biosociální zaměření leckteří neznali a neuznávali. Pomohl až profesor MUDr. Edward Babák. Univerzita a fakulta fungovaly v provizoriích, stejně jako Hamzův malý teoretický ústav v Údolní ulici, byť v pořadí teprve třetí svého druhu na evropských univerzitách. Se jménem tohoto obětavého lékaře se spojuje ještě také protituberkulózní poradna a ošetrovna pro železničáře, Studentský zdravotní ústav (1922, byl jeho prvním přednostou do roku 1928) a Moravské hygienické muzeum. Pracoval však i ve Společnosti pro péči o dítě a jeho výzkum (1921), při potírání trachomu na Moravě (1925), na zdravotních deskách bytových v Brně (1926/27) a na lékařsko-sociologickém a hygienickém průzkumu Vysokých Tater (1928).

Tam je i pohříchu krátká podkapitola s názvem Hamzova účast na přípravě Domu útěchy (s. 128-130), čili na budování dnešního Masarykova onkologického ústavu, jehož otevření v roce 1935 se profesor MUDr. František Hamza, stejně jako docent MUDr. Jaroslav Bakeš, chirurg, onkochirurg, pedagog, odborný spisovatel, nedožil. Myšlenka vybudovat ústav, charitativní nemocnici, měla napadnout Lucii Bakešovou. Na jednom čajovém odpolední v brněnské Bakešově vile, kde byl s některými kolegy profesory i MUDr. Hamza, „vstoupil náhle do místnosti mezi debatéry primář Bakeš už s rozsáhlým a promyšleným návrhem na řešení péče o nevyléčitelně nemocné, a to na vybudování protirakovinného ústavu“ (s. 129). Nevíme však, kde bráno či slyšeno. MUDr. Hamza byl požádán, jak je všeobecně známo, aby vypracoval stanovy Spolku Dům útěchy (1928). Podal prý děkanovi své fakulty (?1929) návrh účasti vlastního pracoviště na protirakovinném boji v zemi (?Moravskoslezské). Ten však autorka bohužel nezveřejnila. Alespoň do výše povoleného taktu a vkusu mohla najít podrobnosti o jeho zhoubné nemoci, posledních dvou letech jeho života. Sám byl léčen na tehdejší chirurgické klinice Moravské zemské nemocnice profesora MUDr. Julia Petřivalského a podlehl rakovině žaludku či jater (s. 132).

Představovanou publikaci uzavírá bezmála padesát zdařilých fotopříloh, Summary (s. 145-146) a oddíly Použitá a citovaná literatura (s. 147-149), jmenný a věcný rejstřík (s. 150-157). Život a práci MUDr. Františka Hamzy autorka studuje od roku 1999. Ačkoliv absolvovala

zpráva

stovky hodin „nad archiváliemi, starými výtisky novin a časopisů ...“ (s. 10), neuvádí podle zvyklostí prameny z Archivu Masarykovy univerzity, Moravského zemského archivu a z Archivu města Brna. Čtenáři předává výsledky svého desetiletého a náročného studia ve formě eseje, jak dosvědčují i názvy většiny kapitol a jistě záměrně používaný styl bližší či možný jen v publicistice. Nevíme, co jsou železnice města Brna (s. 11), shledáváme zmatek v používání kurzívy a obyčejného písma v citacích, jménech a v názvech, nejednotně jsou uváděny názvy ministerstva zdravotnictví (s. 11, 12, 88 aj.), vět-

šinou bohužel chybějí křestní jména u uváděných osob, jež vystupují jednou s titulem dr., podruhé s Dr. Pečlivý a úplný není ani seznam literatury a zapomnělo se úplně na korekturu.

Kniha, již skvěle typograficky upravila Eva Peřinová, je připsána ke 140. výročí narození MUDr. Františka Hamzy a k 85. výročí založení Ústavu sociálního lékařství na brněnské Lékařské fakultě. Vyšla s podporou Jihomoravského kraje, Literárně-uměleckého klubu stejné fakulty a švýcarské farmaceutické společnosti Roche, s. r. o.

Gustav Novotný.

onkologické společnosti

ZÁPIS ZE SCHŮZE VÝBORU ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI DNE 16. 12. 2008 VE VFN PRAHA

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

1. Prof. Vorlíček přivítal přítomné.
2. As. Příbylová zahájila schůzi a za pořádající pracoviště uvítala přítomné.
3. Děkan 1. LF UK prof. Zima přednesl uvítací projev.
4. Ředitel VFN Dr. Bříza uvítal členy výboru ČOS.
5. Výbor ČOS připravuje upgrade Doporučených postupů (Modrá kniha), dead line návrhů a doplnění do 10.1 2009 zaslat prof. Vyzulovi.
6. Prof. Vorlíček: definitivní seznam KOC bude vypadat jinak než bylo zveřejněno v tisku a dle sdělení MZ ČR bude zveřejněn do konce roku. (Pozn. mimo zápis: Věstník byl zveřejněn 19.12.)
7. Výbor ČOS se znovu zabýval, z podnětu prof. Vyzuly, problematikou připravované nové vyhlášky o Komplexních onkologických centrech. Výbor ČOS kritizuje, že nebyl předem informován MZ o plánovaném auditu KOC, nepodílel se na výběru personálního obsazení komisí. Jednotlivá pracoviště ani výbor ČOS nebyly MZ v reálné podobě informovány o výsledcích auditu.
8. Výbor ČOS se jednoznačně distancuje od informací medií o rušení onkologických pracovišť a zpochybňování kvality jejich práce.
9. Prof. Vrdovjak navrhuje založení evropské instituce pro boj s rakovinou Seerog, komunikaci zajistí Fínek.
10. Ing. Jandová věnovala ČOS částku 2000,- Kč za což jí moc děkujeme.
11. Postgraduální medicína - jedno číslo bude na onkologické téma, obsah je připraven.
12. prim. Aschermannová: výbor ČOS děkuje organizátorům Běhu naděje, kteří předali částku 710 000,- Kč ČOS.
13. Výborem je vypsána soutěž o grant na výzkum v oblasti onkologie ve výši 710 000,- Kč, dead line přihlášek k rukám předsedy ČOS, do 31.1. 2009 v elektronické i písemné formě.
14. Dopis Dr. Beneše ředitele SÚKL O regulaci reklamy , příloha zápisu.
15. Společnost Medical Tribune zakoupila licenci pro vydávání české mutace JCO.
16. Doc. Dušek připravil data o nákladné onkologické péči k předložení řediteli VZP Dr. Horákovi.
17. Schválena Záštitá ČOS: 5. Symposium molekulární patologie a histocytologie , pořádá FN Olomouc.
18. Výbor ČOS nemá námitek proti obměně LU na Masarykově onkologickém ústavu.
19. prof. Abrahámová: MZ ČR poskytlo neřízeným nemocnicím na úhradu kultivace sběru dat NOR 2,6 milionu Kč.
20. Nemocnice České |Budějovice odmítla finanční částku na kultivaci sběru dat NOR.
21. Noví členové ČOS: Petra Hrabětová, FN Motol, Simona Brokešová, FN Hradec Králové, Magdalena Čížková, FN Olomouc.
22. Prof. Abrahámová navrhuje uspořádat certifikovaný kurz pro pracovníky NOR.
23. Prof. Abrahámová - není reciprocita ve výměně dat mezi ČOS a plátcí péče.
24. Prof. Vyzula - některé okrsky nedodávají data do NOR z důvodu opožděné nebo zatím nedodané finanční dotace na rok 2008 z MZ ČR.
25. Prof. Abrahámová a prof. Vyzula podají zprávu o kultivaci NOR na příští schůzi výboru.
26. Termíny schůzí výboru ČOS v roce 2009:
 - 27.1.2009 v 10 hod. Masarykův onkologický ústav
 - 17.2.2009 v 10 hod. FN Bulovka
 - 17.3.2009 v 10 hod. Masarykův onkologický ústav
 - 28.4.2009 v 10 hod. VFN
 - 22.5.2009 v 9 hod. Masarykův onkologický ústav
 - 16.6.2009 v 10 hod. Hradec Králové