

# KLINICKÁ ONKOLOGIE

## Z obsahu:

Určování rozsahu onemocnění u non-Hodgkinových lymfomů – doporučení Kooperativní lymfomové skupiny

Místo permanentní brachyterapie v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty

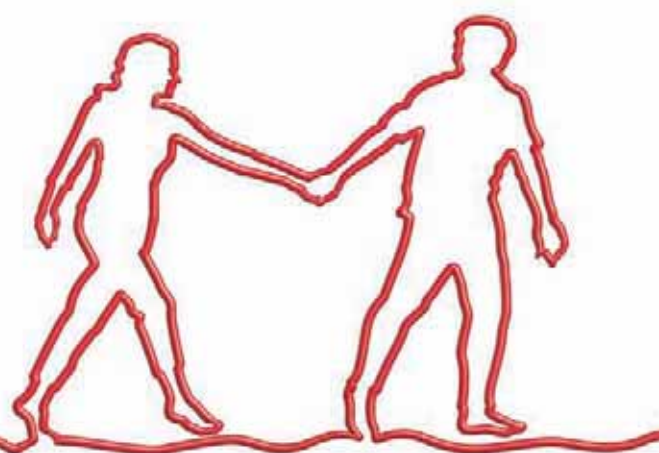
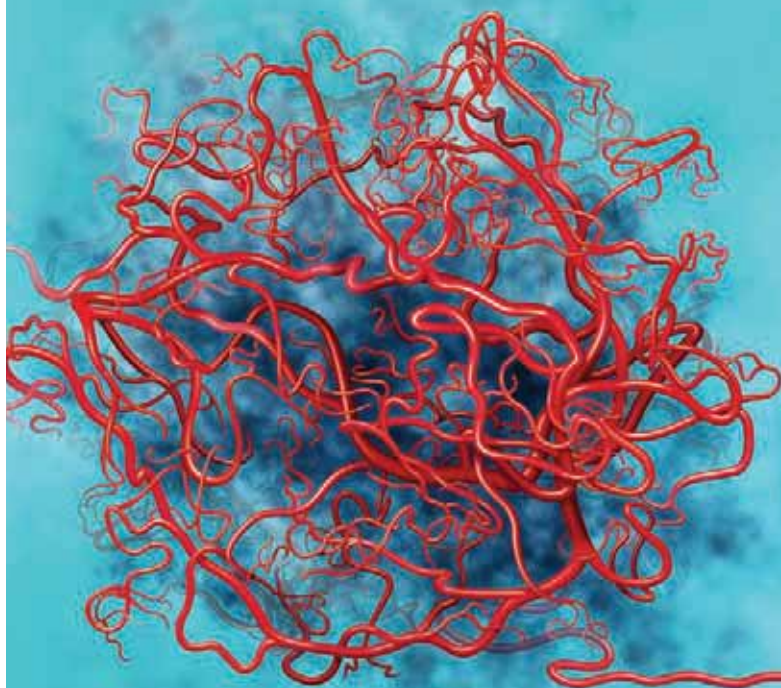
Analýza sérových hladin vybraných biologických ukazatelů u monoklonální gamapatie nejistého významu a mnohočetného myelomu



Vydává ČLS JEP. ISSN 0862-495 X. ISSN 1802-5307 on-line přístup  
Indexed in MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica,  
SCOPUS, Bibliographia medica čechoslovaca, Index Copernicus

ročník 23 | 2010 | číslo **3**

# Kontrolou angiogeneze...



## ...k prodloužení přežití

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

**AVASTIN JE OD 1. 3. 2010 HRAZEN Z PROSTŘEDKŮ VEŘEJNÉHO ZDRAVOTNÍHO POJIŠTĚNÍ PRO INDIKACE KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM, KARCINOM PRSU, NSCLC A KARCINOM LEDVINY.**

**Avastin je možné podávat v Komplexních onkologických centrech. Jejich síť je popsána na [www.onconet.cz](http://www.onconet.cz)**

**AVASTIN® 25 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku**  
– Základní informace o přípravku

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

ran), s nekontrolovanou hypertenzí (riziko hypertenzní krize a proteinurie), ve věku nad 65 let (zvýšené riziko vzniku arteriálních tromboembolických příhod), u pacientů s kongenitální hemoragickou diatézou, získanou koagulopatií nebo u pacientů léčených plnou dávkou antikoagulancií k léčbě tromboembolismu před zahájením léčby Avastinem. V případě vzniku tracheoesofageální píštěle nebo jakékoli píštěle le 4 stupně trvale ukončit léčbu. Ukončení léčby zvážit v případě vnitřní píštěle mimo oblast GIT. **Klinicky významné interakce:** Bevacizumab neovlivňuje v klinicky závažném rozsahu farmakokinetiku 5-fluorouracilu, karboplatiny, paklitaxelu a doxorubicinu. U některých pacientů léčených kombinací bevacizumabu a sunitinibu malátna byla hlášena mikroangiopatická hemolytická anémie (MAHA). **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky** (u pacientů léčených jak v monoterapii, tak v kombinaci s chemoterapií): Nejzávažnější pozorované nežádoucí účinky – gastrointestinální perforace, píštěle, hemoragie, arteriální a žilní tromboembolismus, syndrom reverzibilní zadní leukoencefalopatie, proteinurie. Nejčastější nežádoucí účinky – astenie, průjem, dysfonie, nevolnost a jinak nespecifikované bolesti. **Dávkování a způsob podání** – Obecná doporučení: První dávka Avastinu by měla být podávána během 90 minut ve formě nitrožilní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře

snášena infuze podávána během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut. Nepodávejte jako bolus v nitrožilní injekci nebo bolusovou injekci. Infuze nesmí být podávány nebo míchány s roztoky glukózy. Snížení dávky při výskytu nežádoucích příhod se nedoporučuje. V případě nutnosti musí být léčba buď trvale ukončena nebo dočasně pozastavena. Doporučené dávkování pro jednotlivé diagnózy: Viz platný Souhrn údajů o přípravku. **Dostupná balení přípravku:** 1× 100 mg bevacizumabu ve 4 ml; 1× 400 mg bevacizumabu v 16 ml koncentrátu pro přípravu infuze. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** 21. 12. 2009. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění** (pro indikace kolorektální karcinom, karcinom prsu, nemalobuněčný karcinom plic a karcinom ledviny – přesné podmínky úhrady jsou uvedeny na adrese: [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)). **Další informace o přípravku** získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Avastin nebo na adrese: Roche, s.r.o., Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

**AVASTIN®**  
bevacizumab  
Leading angiogenesis  
inhibition

# Obsah | Contents

## PŘEHLEDY | REVIEWS

- Místo permanentní brachyterapie v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty** 141  
The Role of Permanent Brachytherapy in the Treatment of Localized Prostate Carcinoma  
Soumarová R., Homola L., Perková H., Bulík M.
- Určování rozsahu onemocnění u non-Hodgkinových lymfomů – doporučení Kooperativní lymfomové skupiny** 146  
Staging of Non-Hodgkin's Lymphoma – Recommendations of the Czech Lymphoma Study Group  
Sýkorová A., Belada D., Smolej L., Pytlík R., Benešová K., Vášová I., Papajík T., Šálek D., Procházka V., Matuška M., Brejcha M., Kubáčková K., Kabíčková E., Móciková H., Campr V., Trněný M.
- Současné postavení transplantace krvetvorných buněk v léčbě lymfomů – přehled** 155  
The Current Role of Haematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Lymphomas – Review  
Válková V., Trněný M.
- Vliv onkologické léčby na lidskou reprodukci** 165  
Impact of Oncological Treatment on Human Reproduction  
Huser M., Šmardová L., Ventruba P., Mayer J.

## PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

- Analýza sérových hladin vybraných biologických ukazatelů u monoklonální gamapatie nejistého významu a mnohočetného myelomu** 171  
Analysis of Serum Levels of Selected Biological Parameters in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Multiple Myeloma  
Ščudla V., Budíková M., Petrová P., Minařík J., Píka T., Bačovský J., Adamová D., Langová K., Česká myelomová skupina

## AKTUALITY V ONKOLOGII | ONCOLOGY HIGHLIGHTS

- Co je postup „lege artis“ u onkologického pacienta v terminálním stavu?** 182  
What is the Clinically Appropriate Approach to a Terminally Ill Oncological Patient?  
Sláma O.

## AKTUALITY Z REGISTRŮ | REPORTS FROM CLINICAL REGISTRIES

- Klinický registr pro hepatocelulární karcinom** 185  
Hepatocellular Carcinoma Clinical Register  
Novotný J.

## ZPRÁVY Z ODBORNÝCH AKCÍ | SYMPOSIUM REPORTS

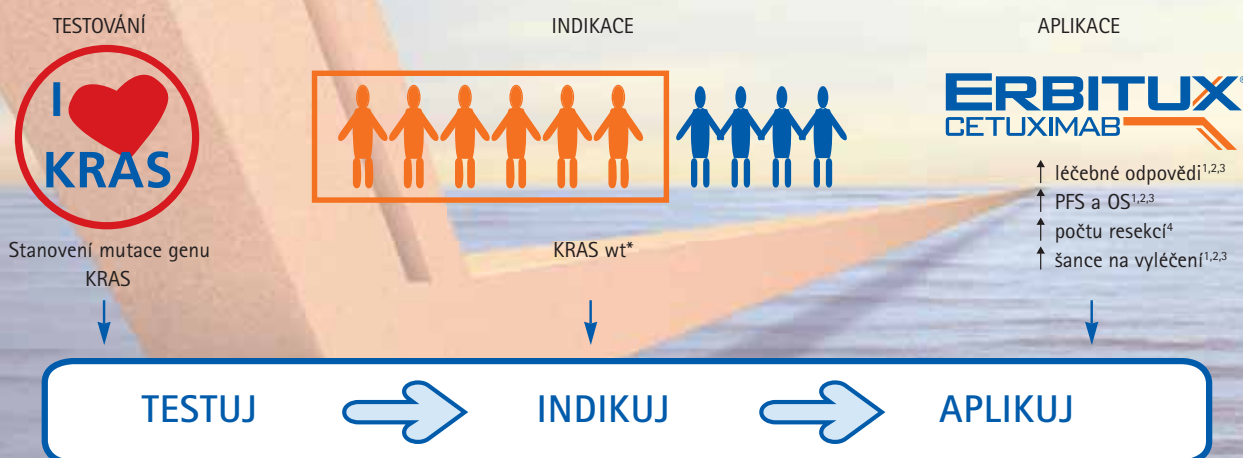
- Průběh a závěry mezioborového setkání „Winter GLIO TRACK Meeting“ 2010** 188  
Course and Conclusions of the Interdisciplinary Meeting „Winter GLIO TRACK Meeting“ 2010  
Šlampa P., Fadrus P., Mužík J., Kalina P., Kramář F., Janeková E., Malinová B., Bolješáková E., Mačingová Z., Bartoš R., Belánová K.

## INFORMACE Z ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI | SOCIETY NEWS

- Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 21. 5. 2010 v Brně** 190

- RECENZE KNIHY | BOOK REVIEW** 192

## INDIVIDUALIZOVANÁ LÉČBA METASTAZUJÍCÍHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU



Merck Serono Oncology | *Combination is key*<sup>TM</sup>

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

**Léčivá látka:** cetuximabum **Složení:** 5 mg cetuximabu v 1 ml infuzního roztoku. **Indikace:** K léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím gen KRAS divokého typu. Erbitux je možné použít v kombinaci s chemoterapií a/nebo jako samostatnou látku k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu, a pacientů, kteří nesnáší irinotekan. Erbitux je indikován v kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku a/nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě opakovaného a/nebo metastazujícího onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Erbitux je podáván 1x týdně. Úvodní dávka cetuximabu je 400 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu, následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m<sup>2</sup>. Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy. U kolorektálního karcinomu je doporučeno provádět léčbu cetuximabem do progresu základního onemocnění. U pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku se cetuximab používá souběžně s radiační terapií. Doporučuje se zahájit terapii cetuximabem jeden týden před radiační terapií a pokračovat v terapii cetuximabem do konce období radiační terapie. Erbitux se podává intravenózně pomocí infuzní pumpy, infuzí po spádu nebo injekční pumpou. **Kontraindikace:** Erbitux je kontraindikován u pacientů se známou závažnou (stupeň 3 nebo 4) přecitlivělostí na cetuximab nebo radiační terapii. **Nežádoucí účinky:** **Hypersenzitivní reakce:** Mírné až středně závažné reakce (stupeň 1 nebo 2) zahrnují příznaky jako je horečka, třesavka, nevolnost, vyrážka nebo dušnost. K těžkým formám reakcí z přecitlivělosti (stupeň 3 nebo 4) dochází obvykle v průběhu nebo do 1 hodiny po ukončení úvodní infuze. Mezi příznaky patří rychlý nástup obstrukce dýchacích cest (bronchospasmus), kopřivka a/nebo hypotenze. Častý je výskyt hypomagnezémie, který je reverzibilní po vysazení přípravku. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky, které jsou pro radiační terapii typické: mukositida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. **Kožní reakce:** Zahrnují zejména akneiformní vyrážku a/nebo poruchy nehtů (paronychium). **Zvláštní upozornění:** U pacientů léčených cetuximabem byly zaznamenány závažné (stupeň 3 nebo 4) reakce z přecitlivělosti. Příznaky se objevily v průběhu nebo do 1 hodiny po ukončení úvodní infuze, ale mohou se objevit po několika hodinách. Výskyt závažných reakcí z přecitlivělosti vyžaduje úplné a trvalé přerušení léčby cetuximabem. **Interakce:** V kombinaci s infuzí 5-fluorouracilu se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka-noha. Nejsou k dispozici údaje o tom, že bezpečnostní profil cetuximabu je ovlivněn irinotekanem nebo naopak. **Léková forma a balení:** Infuzní roztok. Balení obsahuje jednu 20 ml lahvičku s obsahem 100 mg cetuximabu. **Uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 – 8°C). Chraňte před mrazem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck KGaA, 64293 Darmstadt, Německo. Registrační číslo: EU/1/04/281/003. **Datum poslední revize textu:** 07/2009. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění po selhání cytostatické léčby irinotekanem u mCRC a v kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. O úhradě v léčbě 1. linie se zatím jedná. Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o přípravku.

\* KRAS wt – nemutovaná forma genu KRAS, protein kódovaný proto-onkogenem KRAS je součástí signální dráhy receptoru pro epidermální růstový faktor

1. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-17.
2. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663-71.
3. Van Cutsem E, Rougier P, Köhne C, et al. A meta-analysis of the CRYSTAL and OPUS studies combining cetuximab with chemotherapy as 1st-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer: Results according to KRAS and BRAF mutation status. *Eur J Cancer Suppl* 2009;7:345. Updated information presented at 15th Congress of the European Cancer Organization / 34th Congress of the European Society for Medical Oncology. Abstract 6.077.
4. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2010;11(1):38-47.

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:

Divize Merck Serono, Merck Pharma k.s.,  
Na Hřebenech II. 1718/10 140 00 Praha 4  
Tel.: +420 272 084 211, Fax: +420 272 084 307  
erbitux@merck.cz, www.erbitux.cz, www.erbitux-international.com

# Místo permanentní brachyterapie v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty

## The Role of Permanent Brachytherapy in the Treatment of Localized Prostate Carcinoma

Soumarová R., Homola L., Perková H., Bulik M.

Oddělení radioterapie a onkologie, Komplexní onkologické centrum Nový Jičín

### Souhrn

Obliba permanentní brachyterapie dramaticky roste. Vývoj nových technologií vede k neustálému zlepšování techniky provedení, a tím ke zlepšení dávkové distribuce a výsledků, ale i k rychlému návratu pacienta zpět k běžným aktivitám. V článku je přehledně zpracováno postavení brachyterapie v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty. Jsou popsány indikace a kontraindikace a srovnání výsledků s ostatními modalitami léčby. Důraz je kladen i na vedlejší účinky léčby a kvalitu života, což hraje v rozhodovacím procesu, jakou terapii zvolit, velmi důležitou roli. Permanentní brachyterapie se nejčastěji používá samostatně, ale v některých případech se může kombinovat se zevní radioterapií nebo s hormonální léčbou.

### Klíčová slova

karcinom prostaty – permanentní brachyterapie – morbidita

### Summary

The popularity of permanent brachytherapy is now growing dramatically. The development of several new technologies has led to an improvement in dose distribution and results and can also return the patients to normal daily activities. The role of permanent brachytherapy in the treatment of localized prostate carcinoma is described in the present article. Indications and contraindications and a comparison of the results with other modalities of treatment are discussed. Emphasis is also placed on the morbidity of the treatment and the quality of life, which plays a very important role in the process of making a decision as to which therapy should be applied. Permanent brachytherapy is most often used separately, but in certain cases may be combined with external radiotherapy and hormonal treatment.

### Key words

prostate cancer – implant radiotherapy – morbidity

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.



doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D.  
Oddělení radioterapie a onkologie  
Komplexní onkologické centrum  
Máchova 30  
740 01 Nový Jičín  
e-mail: renata.soumarova@onkologicecentrum.cz

Obdrženo/Submitted: 22. 3. 2010

Přijato/Accepted: 6. 4. 2010

## Východiska

Optimální léčba lokalizovaného karcinomu prostaty není přesně definována a v současné době zahrnuje radikální prostatektomii, zevní radioterapii (external-beam-radiotherapy – EBRT), dočasnou (high dose rate – HDR) brachyterapii, permanentní brachyterapii (PBRT), androgenní supresivní léčbu nebo metodu aktivního sledování (watchful waiting – WW) [1]. Volba léčebné metody vyjma velikosti a charakteristik nádoru závisí na mnoha dalších faktorech, včetně institucionálních standardů, individuálního soudu lékaře, preference pacienta nebo dostupnosti zdrojů.

Brachyterie je metoda sloužící k dodání vysoké dávky do prostaty. Její výhodou je prudký pokles dávky do okolí. Permanentní brachyterie se stala v posledních desetiletích velmi populární díky možnosti rychlého návratu k běžným aktivitám, dobrým výsledkům a nízké toxicitě. K dispozici již máme dlouhodobá data, která potvrzují excelentní výsledky této metody u určité skupiny pacientů [2–4]. Desetiletá biochemická kontrola u pacientů s nízkým rizikem rekurence se pohybuje v rozmezí 80–98 % [5].

Doporučení ABS (American Brachytherapy Society) pro **indikaci samostatné permanentní implantace** v souladu s doporučením Evropské společnosti pro radiační onkologii a Evropské urologické společnosti (ESTRO/EAU/EORTC) [6,7] považuje za nejvhodnější kandidáty pacienty s: PSA < 10 ng/ml, Gleasonovo skóre (GS) 5–6 a objemem prostaty < 40 ml, čili s nízkým rizikem

rekurence. Pro kombinaci zevní radioterapie a permanentní brachyterie jsou indikováni pacienti s: T2b, T2c nebo GS 8–10 nebo PSA > 20 ng/ml. Kontraindikací provedení PBRT je velký objem prostaty a předchozí transuretrální resekce prostaty (TURP), jelikož je zde vyšší riziko uretrální toxicity (tab. 1). Prostatitida a obstrukční symptomatologie patří ke kontraindikacím relativním (tab. 2).

Některé práce však publikují velmi dobré výsledky i u vhodně vybraných pacientů se středním rizikem rekurence [8,9]. V Cossetově studii bylo pětileté přežití bez nemoci 97 % u pacientů splňujících definici ABS, u ostatních 94 %. Výsledky byly lepší u podskupiny pacientů s PSA 10–15 ve srovnání s pacienty s Gleasonovým skóre 7.

## Historie

Permanentní brachyterie prošla dramatickými změnami od první aplikace, kterou provedl v roce 1910 sir Young [10]. Radiové tuby byly implantovány transuretrálně do prostaty. Pozdější obnovení zájmu o brachyterapii bylo způsobeno objevem nových radioizotopů a přesnějšími implantačními technikami. V roce 1952 byla poprvé zavedena zlatá zrna [11] a v 60. letech Whitmore a Hilaris použili k aplikaci radioizotopu jódu břišní přístup [12]. Otevřené retropubické přístupy však byly spojeny s nehomogenní dávkovou distribucí, a proto bylo zaznamenáno vysoké procento selhání [13]. V roce 1983 Holm popsal transperineální přístup pomocí transrektální sonografie [14]. Ten znamenal výrazné zpřesnění rozmístění zrn a používá se dodnes

(obr. 1). Další prudký rozvoj PBRT, zejména v USA, způsobený novými technologiemi pro navigaci a výpočet dávky datujeme do počátku 90. let.

V současnosti se používá permanentní implantace s paladiovými (Pd103) nebo jodovými zrny (I125). Paladium je vhodnější pro rychleji rostoucí tumory, jód pro tumory pomalu rostoucí. Nicméně se jedná pouze o teoretické předpoklady, jelikož klinické studie neprokázaly žádné rozdíly ve výsledcích u žádných podskupin pacientů.

## Srovnání PBRT s jinými metodami léčby

Randomizované prospektivní studie srovnávající brachyterapii s dalšími metodami neexistují. Dle retrospektivních analýz a metaanalýz jsou klinické výsledky jednotlivých léčebných modalit srovnatelné [15,16]. Je ovšem vysoce nepravděpodobné, že bude v budoucnu provedena perfektní randomizovaná

Tab. 1. ESTRO/EAU doporučení pro permanentní implantaci.

|                     | Vhodné<br>low risk          | Možné<br>(kombinace s EBRT) | Nevhodné |
|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------|
| PSA (ng/ml)         | < 10                        | 10–20                       | > 20     |
| Gleason skóre       | 2–6                         | 7                           | 8–10     |
| stadium             | T1c–T2a                     | T2b–T2c                     | T3       |
| IPSS                | 0–8                         | 9–19                        | > 20     |
| prostate volume (g) | < 40                        | 40–60                       | > 60     |
| TURP ±              | déle než 6 měsíců od výkonu |                             |          |

PSA – prostatický specifický antigen, IPSS (International prostate symptom score) – mezinárodní skórovací systém příznaků onemocnění prostaty, TURP – transuretrální resekce prostaty

Tab. 2. Kontraindikace permanentní implantace.

### Klinické

- očekávané přežití < 5 let
- velký defekt po TURP
- neakceptovatelné operační riziko
- vzdálené metastázy
- antikoagulační léčba, kterou nelze přerušit

### Relativní kontraindikace se zvýšeným rizikem rozvoje komplikací

- objem prostaty > 60 ml
- velký střední lalok
- obstrukční symptomy IPSS > 15
- předchozí radioterapie pánve
- pánevní operace v anamnéze
- diabetes s problémy s hojením
- prostatitida

### Technicky obtížnější implantace

- předchozí TURP
- prominující střední lalok
- pozitivní semenné váčky (tito pacienti mají vysoké riziko extrakapsulárního šíření a postižení lymfatických uzlin, a proto by měla být provedena spíše kombinace brachyterapie se zevní radioterapií)

studie, proto se dále musíme opírat o data ze studií retrospektivních.

#### PBRT vs IMRT

Srovnání PBRT a nové techniky zevní radioterapie umožňující dávkovou eskalaci – intenzitně modulované RT (IMRT) – ukázalo lepší biochemickou kontrolu onemocnění pro rameno s PBRT – 94 % vs 87 % [17]. Genitourinární (GU) toxicita léčby byla vyšší u PBRT, u techniky IMRT byla zaznamenána vyšší gastrointestinální (GIT) toxicita. Nižší akutní i pozdní toxicita stupně 2 u techniky IMRT ve srovnání s PBRT byla uvedena i v práci filadelfských autorů [18].

#### PBRT vs 3D zevní RT vs protonová terapie

Protonová terapie je další metodou zevní radioterapie vhodnou pro dávkovou eskalaci v oblasti prostaty. Srovnání PBRT s konformní zevní RT a konformní protonovou terapií ukázalo ekvivalentní biochemickou kontrolu a větší procento mužů s nižším nadírem prostatického specifického antigenu (PSA) ve skupině s PBRT [19].

#### HDR vs PBRT

Srovnání permanentní BRT se samostatnou dočasnou HDR brachyterapií provedl Martinez a nyní byly publikovány již pětileté výsledky [20]. HDR brachyterapií s iridiem 192 bylo léčeno 248 pacientů, permanentní BRT s paladiem 103 (low dose rate – LDR) 206 pacientů. Pětiletá biochemická kontrola byla 91 % pro LDR skupinu a 89 % pro HDR skupinu. Akutní i pozdní GU toxicita byla signifikantně vyšší v rameni s LDR. Impotence v rameni s HDR byla 20 %, s LDR 30 %.

#### PBRT u mladších mužů

Studie hodnotící výsledky u více než 2 000 mužů s karcinomem prostaty T1–T2, N0, M0 analyzovala, zda je věk spojen s progresí onemocnění. Pacientů mladších než 60 let zde bylo 11 %. Nebyl však nalezen signifikantní rozdíl v době bez progresu u mužů mladších 60 let nebo starších [21]. Výsledky u mužů ještě mladších (méně než 50 let) hodnotila další práce s podobným závěrem [22]. Tato metoda léčby by tedy mohla být v některých případech používána i u mladších pacientů.



Obr. 1. Transperineální přístup – zavádění jehel do prostaty pod kontrolou trasrektální sonografie.

#### Kombinace PBRT se zevní RT

Hlavním důvodem pro kombinaci BRT se zevní RT je potřeba aplikovat dávku záření za prostatickou kapsulu u pacientů s vyšším rizikem extrakapsulárního šíření. Kombinace permanentní brachyterapie se zevní RT je doporučena dle ESTRO/EAU u pacientů se středním rizikem rekurence (PSA 10–20, GS 7) [23], mírnou obstrukční symptomatologií (IPSS 9–19) a objemnější prostatou (tab. 1) [24]. Pětileté přežití bez biochemické recidivy onemocnění (disease free survival – DFS) se pohybovalo ve větších studiích od 72 % do 88 % [25,26]. Konsenzus pro sekvenci jednotlivých modalit neexistuje.

#### Toxicita léčby a kvalita života

Při rozhodování, kterou léčebnou modalitu zvolit, hraje významnou roli toxicita léčby a její vliv na kvalitu života. Vyhodnocování kvality života je relativně mladá disciplína, a prospektivních dat je proto zatím velmi málo. Roeloffzenova prospektivní studie ukázala, že kvalita života se vrací k původním hodnotám po jednom roce po PBRT a i po 6 letech se neliší od vstupního hodnocení [27]. Permanentní BRT tedy neovlivňuje dlouhodobou kvalitu života.

Dočasné **akutní močové nežádoucí** účinky po PBRT jsou běžné a očeká-

vané. Patří k nim častější močení, urgentní mikce a slabší proud moči. Tyto nežádoucí účinky se projeví nejvíce jeden měsíc po léčbě, přibližně po jednom roce se opět vrací k původnímu stavu [28]. Někteří pacienti v období několika týdnů po PBRT si stěžují i na mírnou inkontinenci, avšak u pacientů bez předchozí TURP se objeví v méně než 1 %. Akutní retence se popisuje od 2 % do 34 % a koreluje s předléčebným objemem prostaty a s vyšším vstupním mezinárodním skóre prostatických symptomů (International Prostatic Symptom Score – IPSS) v důsledku benigní hyperplazie prostaty [29]. Retence je pravděpodobně více ovlivněna vlastním umístěním jehel než dávkou na uretru [30]. Návrat IPSS k původním hodnotám je popisován do jednoho roku po léčbě [31].

Pozdní komplikace zahrnují strikturu uretry, hemoragickou cystitidu, inkontinenci, a to zejména u mužů, kteří prodělali v minulosti trasuretrální resekci prostaty [32]. Riziko striktury uretry je popisováno v 5 letech od 5 % do 12 % a je v korelaci s aplikovanou dávkou na uretru [33].

Střevní funkce jsou ovlivněny pouze asi u 10 % pacientů a u většiny z nich jsou minimálního stupně [34]. Jedná se většinou o radiační proktitidu stupně 1 nebo 2

bez nutnosti další terapie. Kombinace se zevní RT může riziko rektální toxicity zvýšit.

Sexuální funkce jsou brachyterapií také ovlivněny. Důležitou roli hraje věk pacienta, komorbidita, jako např. diabetes mellitus, předléčebné erektilní funkce. Její etiologie je multifaktoriální. Pravděpodobnost udržení erektilní funkce dle metaanalýzy byla po BRT 0,76, po kombinaci BRT a zevní RT 0,60, po zevní RT 0,55, po nerve-sparing radikální prostatektomii 0,34, po standardní prostatektomii 0,25 a po kryoterapii 0,13 [35]. Novější analýza 31 prací, kterou provedl panel Americké urologické společnosti, ukázala velmi široký rozptyl dat a potřebu lepší metodologie hodnocení: kompletní erektilní dysfunkce po RAPE v rozmezí 26–100 %, 8–85 % po zevní RT, 14–61 % po BRT, částečná erektilní dysfunkce po RAPE 16–48 %, 21–47 % po zevní RT a 21 % po BRT [36]. Rozdíl je ovšem mezi sexuální funkcí a sexuální aktivitou. Feigenberg ukazuje, že erekce po jednom roce od léčby mohlo dosáhnout 78 % mužů, ale 50 % popisuje sníženou sexuální aktivitu [37]. Erektilní dysfunkce po RT často dobře reaguje na sildenafil.

Brachyterapie nabízí vysokou pravděpodobnost udržení kontinence, potence a rektální funkce. Přidání HT a zevní RT k BRT může zvýšit genitourinární, gastrointestinální a sexuální toxicitu léčby [38].

Nevýhodou radioterapie je zvýšené **riziko radiačně indukovaných sekundárních tumorů** rekta a močového měchýře. Po permanentní brachyterapii je však toto riziko velmi nízké a prakticky srovnatelné s pacienty po radikální prostatektomii (1,10 u močového měchýře a 1,08 pro karcinom rekta) [39,40].

### PBRT a HT

Není prokázán vliv na lokální kontrolu a přežití pro kombinaci hormonální terapie a PBRT u časného karcinomu prostaty, který je indikován k samostatné PBRT. Neoadjuvantní podání hormonální léčby před PBRT může pomoci redukovat objem prostaty a tím usnadnit transperineální implantaci pod pubickými kostmi. Objem prostaty se po 3–7měsíčním podání HT sníží v průměru o 33 % [41].

### PSA bounce fenomén

Jedná se o přechodné benigní zvýšení hladiny PSA, zpravidla jeden až dva roky po skončení léčby. Hodnota PSA se nejčastěji zvýší o 0,2–1,0 ng/ml, nicméně asi u 20 % pacientů se zvýší i o 1,0–2,0 ng/ml [42]. Dle nedávno publikované studie až 44 % zvýšení PSA odpovídající selhání léčby dle Phoenix definice (nadir + 2 ng/ml) je zvýšením benigním (tzv. bounce fenoménem) [43]. Bounce fenomén se častěji objevuje u mladších mužů. Jelikož neexistuje žádný způsob, jak rozlišit bounce fenomén od selhání, je nutné záchrannou léčbu nezahajovat ihned a vyčkat dalších odběrů. Na druhou stranu může být bounce fenomén prediktorem úspěšnosti léčby [44].

### PBRT jako salvage terapie

Ideální léčba lokální recidivy po zevní radioterapii je kontroverzní. Je možné použít radikální prostatektomii, kryoterapii nebo brachyterapii. S použitím PBRT je možné dosáhnout velmi dobré lokální kontroly s akceptovatelným stupněm komplikací [45]. Nejčastějšími komplikacemi v případě PBRT je obstrukční uropatie. Studie s velmi dlouhou dobou sledování (86 měsíců) ukazuje desetiletý interval bez biochemické recidivy nemoci (FFbF) 54 % a specifické přežití 96 %. Přičemž FFbF bylo signifikantně delší u mužů s hodnotou PSA < 6 ng/ml před zahájením BRT [46]. GU toxicita léčby byla vyšší (stupně ≥ 2) u pacientů, kteří před zahájením terapie prodělali pánevní lymfadenektomii. PBRT může představovat efektivní a bezpečný postup léčby lokální recidivy po předchozí radioterapii. Zlepšení výsledků a snížení toxicity je možné dosáhnout opatrným výběrem pacientů vhodných k této metodě.

### Budoucnost PBRT

Tato technika prodělává velmi rychlý vývoj. Implantace jsou již navigovány pomocí kombinace UZ, CT a magnetické rezonance (MR). Provádí se intraoperační plánování, implantují se zrna z jednoho vpichu. Vychází se robotické systémy, jejichž výhodou je zejména schopnost manipulace jehel v 3D [47].

### Závěr

Permanentní brachyterapie je relativně jednoduchá procedura s velmi krátkou dobou hospitalizace, s brzkým zotavením a s rychlým návratem k běžným aktivitám. U vhodně indikovaných pacientů má dlouhodobě excelentní výsledky a nízkou morbiditu. Je možné ji použít i jako salvage terapii po zevní radioterapii. Neustále se zdokonalují techniky provedení a její obliba rychle roste.

### Literatura

1. Aus G, Abbou CC, Bolla M et al. European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol 2005; 48(4): 546–551.
2. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. J Urol 2005; 173(5): 1562–1566.
3. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1–T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67(2): 327–333.
4. Battermann JJ, Boon TA, Moerland MA. Results of permanent prostate brachytherapy: 13 years of experience at a single institution. Radiother Oncol 2004; 71(1): 23–28.
5. Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE et al. 10-Year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125I) brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51(1): 31–40.
6. Ash D, Flynn A, Battermann J et al. ESTRA/EAU Urological Brachytherapy Group; EORTC Radiotherapy Group. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. Radiother Oncol 2000; 57(3): 315–321.
7. Nag S, Beyer D, Friedland J et al. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44(4): 789–799.
8. Henry AM, Al-Qaisieh B, Gould K et al. Outcomes following iodine-125 monotherapy for localized prostate cancer: the results of Leeds 10-year single-center brachytherapy experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76(1): 50–56.
9. Cosset JM, Flam T, Thiounn N et al. Selecting patients for exclusive permanent implant prostate brachytherapy: the experience of the Paris Institut Curie/Cochin Hospital/Necker Hospital group on 809 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 71(4): 1042–1048.
10. Young HH. Treatment of carcinoma of the prostate. In: Young HH, Davis DM (eds). Young's practice of urology: Based on a study of 12,500 cases. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders 1926; 644–671.
11. Flocks R, Kerr H, Elkins H et al. The treatment of carcinoma of the prostate by interstitial radiation with radioactive gold: A Follow up report. J Urol 1959; 71: 628–633.
12. Whitmore W Jr, Hilaris B, Grabstald H. Retropubic implantation of iodine-125 in the treatment of prostate cancer. J Urol 1972; 108(6): 918–920.
13. Zelefsky MJ, Whitmore WF Jr. Long-term results of retropubic permanent 125iodine implantation of the prostate for clinically localized prostatic cancer. J Urol 1997; 158(1): 23–29.
14. Holm HH, Juul N, Pedersen JF et al. Transperineal I-125 iodine seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. J Urol 1983; 130: 283–286.
15. Norderhaug I, Dahl O, Høisaeter PA et al. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review of clinical and cost effectiveness. Eur Urol 2003; 44(1): 40–46. Review.

16. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280(11): 969–974.
17. Wong WW, Vora SA, Schild SE et al. Radiation dose escalation for localized prostate cancer: intensity-modulated radiotherapy versus permanent transperineal brachytherapy or (125)I permanent implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 115(23): 5596–5606.
18. Eade TN, Horwitz EM, Ruth K et al. A comparison of acute and chronic toxicity for men with low-risk prostate cancer treated with intensity-modulated radiation therapy or (125)I permanent implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(2): 338–345.
19. Jabbari S, Weinberg VK, Shinohara K et al. Equivalent biochemical control and improved prostate-specific antigen nadir after permanent prostate seed implant brachytherapy versus high-dose three-dimensional conformal radiotherapy and high-dose conformal proton beam radiotherapy boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(1): 36–42.
20. Martinez AA, Demanes J, Vargas C et al. High-Dose-Rate Prostate Brachytherapy: An Excellent Accelerated-Hypofractionated Treatment for Favorable Prostate Cancer. *Am J Clin Oncol* 2009 Nov 30. [Epub ahead of print]
21. Shapiro EY, Rais-Bahrami S, Morgenstern C et al. Long-term outcomes in younger men following permanent prostate brachytherapy. *J Urol* 2009; 181(4): 1665–1671; discussion 1671.
22. Merrick GS, Wallner KE, Galbreath RW et al. Biochemical and functional outcomes following brachytherapy with or without supplemental therapies in men < or = 50 years of age with clinically organ-confined prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2008; 31(6): 539–544.
23. Lee WR, DeSilvio M, Lawton C et al. A phase II study of external beam radiotherapy combined with permanent source brachytherapy for intermediate-risk, clinically localized adenocarcinoma of the prostate: preliminary results of RTOG P-0019. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(3): 804–809.
24. Zelefsky MJ, Nedelka MA, Arican ZL et al. Combined brachytherapy with external beam radiotherapy for localized prostate cancer: reduced morbidity with an intraoperative brachytherapy planning technique and supplemental intensity-modulated radiation therapy. *Brachytherapy* 2008; 7(1): 1–6.
25. Dattoli M, Wallner K, True L et al. Long-term outcomes after treatment with brachytherapy and supplemental conformal radiation for prostate cancer patients having intermediate and high-risk features. *Cancer* 2007; 110(3): 551–555.
26. Critz FA, Levinson AK, Williams WH et al. Simultaneous radiotherapy for prostate cancer: 125I prostate implant followed by external-beam radiation. *Cancer J Sci Am* 1998; 4(6): 359–363.
27. Roeloffzen EM, Lips IM, van Gellekom MP et al. Health-Related Quality of Life up to Six Years After (125)I Brachytherapy for Early-Stage Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(4): 1054–1060.
28. Ash D, Bottomley D, Al-Qaisieh B et al. A prospective analysis of long-term quality of life after permanent I-125 brachytherapy for localised prostate cancer. *Radiation Oncol* 2007; 84(2): 135–139.
29. Bottomley D, Ash D, Al-Qaisieh B et al. Side effects of permanent I125 prostate seed implants in 667 patients treated in Leeds. *Radiation Oncol* 2007; 82(1): 46–49.
30. Eapen L, Kayser C, Deshaies Y et al. Correlating the degree of needle trauma during prostate brachytherapy and the development of acute urinary toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 1392–1394.
31. Lee WR, McQuellon RP, Harris-Henderson K et al. A preliminary analysis of health-related quality of life in the first year after permanent source interstitial brachytherapy (PIB) for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(1): 77–81.
32. Kleinberg L, Wallner K, Roy J et al. Treatment-related symptoms during the first year following transperineal 125I prostate implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28(4): 985–990.
33. Zelefsky MJ, Hollister T, Raben A et al. Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(5): 1261–1266.
34. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE et al. Long-term rectal function after permanent prostate brachytherapy. *Cancer J* 2007; 13(1): 95–104.
35. Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(4): 1063–1068.
36. Burnett AL, Aus G, Canby-Hagino ED et al. American Urological Association Prostate Cancer Guideline Update Panel. Erectile function outcome reporting after clinically localized prostate cancer treatment. *J Urol* 2007; 178(2): 597–601.
37. Feigenberg SJ, Lee WR, Desilvio ML et al. Health-related quality of life in men receiving prostate brachytherapy on RTOG 98–05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(4): 956–964.
38. Henderson A, Laing RW, Langley SE. Quality of life following treatment for early prostate cancer: does low dose rate (LDR) brachytherapy offer a better outcome? A review. *Eur Urol* 2004; 45(2): 134–141. Review.
39. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB et al. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 128(4): 819–824.
40. Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *J Urol* 2008; 180(5): 2005–2009; discussion 2009–2010.
41. Kucway R, Vicini F, Huang R et al. Prostate volume reduction with androgen deprivation therapy before interstitial brachytherapy. *J Urol* 2002; 167(6): 2443–2447.
42. Mitchell DM, Swindell R, Elliott T et al. Analysis of prostate-specific antigen bounce after I(125) permanent seed implant for localised prostate cancer. *Radiation Oncol* 2008; 88(1): 102–107.
43. Thompson A, Keyes M, Pickles T et al. Evaluating the Phoenix definition of biochemical failure after (125)I prostate brachytherapy: Can PSA kinetics distinguish PSA failures from PSA bounces? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 Feb 2. [Epub ahead of print].
44. Patel C, Elshaikh MA, Angermeier K et al. PSA bounce predicts early success in patients with permanent iodine-125 prostate implant. *Urology* 2004; 63(1): 110–113.
45. Aaronson DS, Yamasaki I, Gottschalk A et al. Salvage permanent perineal radioactive-seed implantation for treating recurrence of localized prostate adenocarcinoma after external beam radiotherapy. *BJU Int* 2009; 104(5): 600–604.
46. Burri RJ, Stone NN, Unger P et al. Long-Term Outcome and Toxicity of Salvage Brachytherapy for Local Failure After Initial Radiotherapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 Feb 4. [Epub ahead of print].
47. Wei Z, Wan G, Gardi L et al. Robot-assisted 3D-TRUS guided prostate brachytherapy: system integration and validation. *Med Phys* 2004; 31(3): 539–548.

# Určování rozsahu onemocnění u non-Hodgkinových lymfomů – doporučení Kooperativní lymfomové skupiny

## Staging of Non-Hodgkin's Lymphoma – Recommendations of the Czech Lymphoma Study Group

Sýkorová A.<sup>1</sup>, Belada D.<sup>1</sup>, Smolej L.<sup>1</sup>, Pytlík R.<sup>2</sup>, Benešová K.<sup>2</sup>, Vášová I.<sup>3</sup>, Papajík T.<sup>4</sup>, Šálek D.<sup>3</sup>, Procházka V.<sup>4</sup>, Matuška M.<sup>5</sup>, Brejcha M.<sup>6</sup>, Kubáčková K.<sup>7</sup>, Kabíčková E.<sup>8</sup>, Móciková H.<sup>9</sup>, Campr V.<sup>10</sup>, Trněný M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oddělení klinické hematologie, II. interní klinika FN HK a LF UK, Hradec Králové

<sup>2</sup> I. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>3</sup> Interní hematoonkologická klinika, FN Brno

<sup>4</sup> Hemato-onkologická klinika, FN Olomouc

<sup>5</sup> Ústav klinické hematologie, FN Ostrava

<sup>6</sup> Onkologické centrum J. G. Mendela, Nový Jičín

<sup>7</sup> Radioterapeuticko-onkologické oddělení, FN Motol, Praha

<sup>8</sup> Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>9</sup> Oddělení klinické hematologie, FN Královské Vinohrady, Praha

<sup>10</sup> Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha

### Souhrn

**Východiska:** Rozsah nemoci non-Hodgkinových lymfomů se obvykle stanovuje podle rozšířené Ann Arbor klasifikace. Tato klasifikace byla původně vytvořena pro Hodgkinův lymfom, který postihuje převážně lymfatické uzliny. U Hodgkinova lymfomu se neobjevuje tak časté šíření do extralymfatických orgánů a tkání a primární vznik v extralymfatické tkáni je vzácný. Non-Hodgkinovy lymfomy jsou ovšem mnohem častěji spojeny s extralymfatickým šířením a asi 1/3 případů se řadí mezi primárně extranodální lymfomy. Proto je použití rozšířené Ann Arbor klasifikace v těchto případech u non-Hodgkinových lymfomů omezené. V rámci zpracování dat registru non-Hodgkinových lymfomů Kooperativní lymfomové skupiny bylo zjištěno, že určení rozsahu postižení u non-Hodgkinových lymfomů není v České republice jednotné v těch případech, kdy se jedná o diseminaci onemocnění do extranodálního orgánu nebo tkáně. **Cíl:** Na konci roku 2009 byl vypracován návrh určení klinického stadia u non-Hodgkinových lymfomů se zvláštním zřetelem k postižení extralymfatických orgánů/tkání pro potřeby lymfomového registru Kooperativní lymfomové skupiny. K tomuto návrhu se vyjádřili členové výboru Kooperativní lymfomové skupiny. Návrh byl přijat na zasedání výboru v Brně v lednu roku 2010. **Výsledky:** Na zasedání výboru Kooperativní lymfomové skupiny byla přijata dohoda týkající se určení klinického stadia non-Hodgkinových lymfomů s nodálním i extranodálním šířením. Pro účely určení klinického stadia a tomu odpovídající léčebné intenzity byly extralymfatické orgány rozděleny na „velké“ orgány – játra, plíce, kosti, mezotel (pleura, peritoneum, perikard) a měkké tkáně. Všechny ostatní orgány byly definovány jako „malé“. **Závěr:** U postižení lymfatických orgánů je k určení rozsahu nemoci non-Hodgkinových lymfomů vhodná rozšířená Ann Arbor klasifikace. Pro extralymfatické šíření nemoci či u primárně extranodálních lymfomů je vhodné tuto klasifikaci lépe přizpůsobit praktickým potřebám. Validita vypracované klasifikace bude hodnocena v prospektivních i retrospektivních studiích Kooperativní lymfomové skupiny.

### Klíčová slova

lymfom – lymfatické uzliny – určování stadia – klasifikace – doporučení

Projekt byl podporován výzkumnými záměry MZO 00179906 MZ ČR a MSM 0021620808 MZ ČR.

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

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

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

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



**MUDr. Sýkorová Alice, Ph.D.**  
Oddělení klinické hematologie  
II. interní klinika FN HK a LF UK  
Sokolská 581  
500 05 Hradec Králové  
e-mail: ali.sykorova@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 23. 3. 2010

Přijato/Accepted: 15. 4. 2010

## Summary

**Backgrounds:** The Ann Arbor system is typically used for the staging of Non-Hodgkin's lymphomas. This classification was nevertheless originally developed in the 1970s for Hodgkin's lymphoma, a disease usually confined to the lymph nodes with less frequent dissemination to extralymphatic organs/tissues and extremely rare primary extranodal involvement. Non-Hodgkin's lymphomas, however, are more often associated with extralymphatic involvement and primary extranodal lymphomas are relatively common (approximately 1/3 of cases). Therefore, the value of the Ann Arbor staging system appears to be limited in these cases. An analysis of data from centres participating within the Czech Lymphoma Study Group showed that staging of Non-Hodgkin's lymphomas with extranodal involvement is not uniform. **Design:** At the end of 2009, a draft for a Non-Hodgkin's lymphomas staging system was put forward for use by the lymphoma register of the Czech Lymphoma Study Group with special regard paid to the involvement of extralymphatic organs/tissues. This draft was further refined following comments from members of the Czech Lymphoma Study Group committee and the final form was accepted at the meeting of the Czech Lymphoma Study Group committee in January 2010. **Results:** A consensus was reached at the meeting of the Czech Lymphoma Study Group committee regarding the staging of various combinations of nodal and extranodal involvement. For the purpose of suitable staging and appropriate treatment intensity, extranodal organs were divided into "major" – liver, lungs, bones, mesothelium (pleura, peritoneum, pericardium) and soft tissues. All other organs were defined as "minor". **Conclusion:** The Ann Arbor staging system is suitable for the staging of Non-Hodgkin's lymphomas with lymph node/lymphatic tissue involvement. As regards the extralymphatic spread of the disease or primary extranodal lymphomas, this classification should rather be adapted to practical needs. The validity of the updated classification system will be assessed in both prospective and retrospective Czech Lymphoma Study Group studies.

## Key words

lymphoma – lymph nodes – staging – classification – recommendations

## Východiska

Non-Hodgkinovy lymfomy (NHL) jsou heterogenní skupinou hematologických malignit vznikajících z lymfatické tkáně [1].

NHL může vzniknout ve spojení s chronickými zánětlivými procesy (*Helicobacter pylori*, chlamydie), v souvislosti s imunosupresí (vrozené nebo získané poruchy imunity), s virovou infekcí (HIV, EBV, HHV-8) či s dědičnou zátěží (2–3krát vyšší riziko vzniku lymfomu u příbuzných první linie) [1–3]. WHO (World Health Organization) klasifikace z roku 2008 rozděluje NHL na skupinu prekursorových lymfomů a na skupinu, která vzniká ze zralých lymfocytů [1–5].

V současné době je možno více než polovinu případů non-Hodgkinových lymfomů charakterizovat pomocí prognostických indexů. K základním prognostickým charakteristikám agresivních NHL patří mezinárodní prognostický index IPI (International Prognostic Index) [1–3,6]. Používá se klasický index IPI nebo věkově upravený index AA IPI (Age Adjusted International Prognostic Index) pro nemocné ≤ 60 let [1–3,6]. V éře imunochemoterapie se jeví jako lepší prediktor léčebné odpovědi revidovaný index IPI (Revised International Prognostic Index) [7].

Použitím těchto prognostických indexů je možno vyjádřit procentuální počet pacientů, kteří dosáhnou kompletní remise, a určit medián celkového přežití [6,7].

Pro folikulární lymfomy se používá index FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) [8]. V roce 2009 publikovali Federico et al práci, která představuje nově upravený mezinárodní prognostický index pro folikulární lymfomy FLIPI2 používaný v éře imunochemoterapie [9]. Podobně byl vypracován index MIPI (Mantle cell lymphoma International Prognostic Index) pro lymfomy z buněk pláštěvé zóny, prognostický index pro blíže nespecifikované periferní T-lymfomy a primární lymfomy centrálního nervového systému (CNS) [10–12]. Přehled mezinárodních prognostických indexů ukazuje tab. 1.

Pro stanovení individuální prognózy nemocného s lymfomem je proto nutné stanovit přesnou diagnózu, zhodnotit výkonnostní stav nemocného, věk, stanovit hodnotu laktátdehydrogenázy (LDH), určit rozsah choroby a zjistit další charakteristiky v závislosti na diagnóze nemocného [1–3,13–15].

Základem pro stanovení diagnózy je histologie reprezentativní tkáně. Velmi důležitá je správná diagnóza specifického podtypu NHL, ke které přispívají imunofenotypizační, imunohistochemické, cytogenetické a molekulárněgenetické metody [1–3].

Mezi rutinně prováděná vstupní vyšetření patří: 1) anamnéza se zaměřením na „B-příznaky“; 2) základní fyzikální vyšetření – výkonnostní stav dle ECOG/WHO, vyšetření periferních lymfatických uzlin,

velikost jater a sleziny; 3) laboratorní vyšetření – sedimentace erytrocytů, krevní obraz s manuálním diferenciálním rozpočtem, biochemické vyšetření včetně LDH, beta-2-mikroglobulin, sérologické vyšetření na hepatitidy A, B, C a HIV 1,2 (se souhlasem nemocného); 4) vyšetření kostní dřeně (cytologie, imunofenotypizace, histologie); 5) zobrazovací metody: CT vyšetření u indolentních lymfomů či PET/CT u agresivních lymfomů a Hodgkinova lymfomu, ultrazvukové vyšetření krku (není-li provedeno CT) [1–3].

Dle rozsahu onemocnění na základě diagnostických vyšetření stanovujeme **klinické stadium**, které se určuje podle rozšířené Ann Arbor klasifikace (AA klasifikace) (tab. 2) [1–3,13–18].

AA klasifikace byla pojmenována podle místa vzniku ve státě Michigan v USA a byla vytvořena dohodou mezi experty z USA, Velké Británie, Německa a Francie v roce 1971 [16]. Byla tak nahrazena Reyova klasifikace z roku 1965 [17]. AA klasifikace byla následně upravena na setkání v Cotswolds (1988), kde byla projednávána role zobrazovacích metod při určování rozsahu nemoci, kritéria pro postižení jater a sleziny, bulky onemocnění a kritéria odpovědi na léčbu [18].

AA klasifikace byla původně vytvořena pro Hodgkinův lymfom (HL), který je v převážné většině charakterizován infiltrací lymfatických orgánů. Primárně extranodální postižení je u HL vzácné

Tab. 1. Přehled mezinárodních prognostických indexů.

| Mezinárodní prognostický index | Rizikové faktory (RF)                                                                                                                                                                                                 | Skupiny dle rizika (dle počtu RF)                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IPI                            | věk > 60 let<br>extranodální postižení > 1 oblast<br>KS dle AA klasifikace III nebo IV<br>LDH > norma<br>výkonnostní stav dle ECOG/WHO > 1                                                                            | 0–1 – nízké riziko<br>2 – středně nízké riziko<br>3 – středně vysoké riziko<br>4–5 – vysoké riziko                                                                                                                     |
| AA IPI                         | KS dle AA klasifikace III nebo IV<br>LDH > norma<br>výkonnostní stav dle ECOG/WHO > 1                                                                                                                                 | 0 – nízké riziko<br>1 – středně nízké riziko<br>2 – středně vysoké riziko<br>3 – vysoké riziko                                                                                                                         |
| R-IPI                          | věk > 60 let<br>extranodální postižení > 1 oblast<br>KS dle AA klasifikace III nebo IV<br>LDH > norma<br>výkonnostní stav dle ECOG/WHO > 1                                                                            | 0 – nízké riziko<br>1–2 – střední riziko<br>3–5 – vysoké riziko                                                                                                                                                        |
| FLIPI                          | věk > 60 let<br>KS dle AA klasifikace III a IV<br>LDH > norma<br>postižení více než 5 oblastí LU<br>hodnota hemoglobinu < 120 g/l                                                                                     | 0–1 – nízké riziko<br>2 – střední riziko<br>3–5 – vysoké riziko                                                                                                                                                        |
| FLIPI2                         | beta-2-mikroglobulin > norma<br>postižení kostní dřeně<br>hodnota hemoglobinu < 120 g/l<br>věk > 60 let<br>velikost tumorózní masy                                                                                    | 0 – nízké riziko<br>1–2 – střední riziko<br>3–5 – vysoké riziko                                                                                                                                                        |
| MIPI                           | věk<br>výkonnostní stav dle ECOG/WHO<br>LDH<br>počet leukocytů<br><a href="http://www.qxmd.com/hematology/-Mantle_Cell_Lymphoma_prognosis.php">http://www.qxmd.com/hematology/-Mantle_Cell_Lymphoma_prognosis.php</a> | dle hodnoty MIPI:<br>< 5,7 – nízké riziko<br>5,7–6,2 – střední riziko<br>> 6,2 – vysoké riziko                                                                                                                         |
| PIT                            | věk > 60 let<br>postižení kostní dřeně<br>LDH > norma<br>výkonnostní stav dle ECOG/WHO > 1                                                                                                                            | 0 – pětileté přežití 62 %, desetileté přežití 55 %<br>1 – pětileté přežití 53 %, desetileté přežití 39 %<br>2 – pětileté přežití 33 %, desetileté přežití 18 %<br>3–4 – pětileté přežití 18 %, desetileté přežití 13 % |
| IELSG skóre pro PCNSL          | věk > 60 let<br>performance status dle WHO > 1<br>LDH > norma<br>protein v likvoru > norma<br>postižení hlubokých mozkových struktur (= periventrikulární oblasti, bazální ganglia, kmen, mozeček)                    | 0–1 – dvouleté přežití 80–85 %, medián přežití 7,9 roku<br>2–3 – dvouleté přežití 48–57 %, medián přežití 2,9 roku<br>4–5 – dvouleté přežití 15–24 %, medián přežití 1 rok                                             |

RF – rizikové faktory, IPI (International Prognostic Index) – mezinárodní prognostický index, AA IPI (Age Adjusted) – věkově upravené IPI, R-IPI (Revised-International Prognostic Index) – revidované IPI, FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) – mezinárodní prognostický index pro folikulární lymfomy, FLIPI2 – nově upravený mezinárodní prognostický index pro folikulární lymfomy, KS – klinické stadium, AA klasifikace – Ann Arbor klasifikace, LDH – laktátdehydrogenáza, ECOG/WHO – Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization, PIT – mezinárodní prognostický index pro periferní T-lymfomy, IELSG skóre pro PCNSL – International Extranodal Lymphoma Study Group, PCNSL – primární lymfom centrálního nervového systému

a diseminace do extralymfatických orgánů a tkání není častá [1–3,14,15,18]. NHL vzniká také často v lymfatických uzlinách (LU), ale část postižení je spojena

s extranodálním šířením a 20–34 % případů se řadí mezi primárně extranodální lymfomy v závislosti na definici primárně extranodálního postižení [19–21].

Současně pozorujeme u NHL odlišné biologické i klinické chování – primárně extranodální lymfomy jsou delší dobu lokalizovány. U vysoce agresivních lym-

**Tab. 2. Ann Arbor klasifikace [16,18].**

|                    |                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>stadium I</b>   | postižení 1 oblasti lymfatických uzlin nebo 1 extralymfatického orgánu (IE)                                                                                                                             |
| <b>stadium II</b>  | postižení 2 nebo více skupin LU na téže straně bránice nebo lokalizované postižení 1 extralymfatického orgánu (IIE) včetně postižení 1 nebo více skupin LU na téže straně bránice                       |
| <b>stadium III</b> | postižení LU nebo lymfatických orgánů na obou stranách bránice, které může být provázeno lokalizovaným postižením 1 extralymfatického orgánu nebo tkáně (IIIE) nebo sleziny (IIIS) nebo obojího (IIISE) |
| <b>stadium IV</b>  | difuzní nebo diseminované postižení 1 nebo více extralymfatických orgánů či tkání s nebo bez současného postižení LU                                                                                    |

LU – lymfatické uzliny, E – extranodální postižení, S – postižení sleziny

fomů může docházet k diseminaci extralymfaticky, např. i do centrálního nervového systému (CNS), s čímž se u HL prakticky nesetkáváme [22,23].

Z výše uvedených důvodů je použití původní a rozšířené AA klasifikace pro

stanovení rozsahu onemocnění v případech infiltrace extralymfatických tkání či orgánů omezené a pro dané případy matoucí a nepřehledné. Proto se u NHL pro zařazování do klinických stadií používají různé modifikace AA klasifikace s dělením

na primárně nodální a primárně extranodální formy (tab. 3 a 4) [19–21,23–25].

V rámci zpracování dat registru Kooperativní lymfomové skupiny (KLS) bylo zjištěno, že určení rozsahu postižení u lymfomů není v České republice konzistentní v těch případech, kdy se jedná o postižení extranodálního orgánu nebo tkáně. Z praktického pohledu totiž není vždy jednoznačné, zda se jedná o primárně nodální či primárně extranodální postižení, pokud jsou postiženy LU a současně extranodální orgány [19,20]. Dochází tak k různým interpretacím určení stadia lymfomu. Je však nutno podotknout, že nejasné pojmy z původní a rozšířené AA klasifikace týkající se extralymfatického postižení nejsou v dostupné literatuře definovány [16,18,19,26].

Proto došlo na schůzi výboru KLS dne 27. 1. 2010 v Brně k dohodě, která sjednocuje určování rozsahu NHL se zaměřením na extralymfatické šíření.

**Tab. 3. Modifikovaná Ann Arbor klasifikace pro NHL [23].**

| Stadium    | Primárně nodální postižení                                                                                                                                                  | Primárně extranodální postižení                                                                                                                                                                          |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I</b>   | postižení 1 oblasti lymfatických uzlin                                                                                                                                      | postižení 1 extralymfatického orgánu nebo tkáně                                                                                                                                                          |
| <b>II1</b> | postižení 2 sousedních oblastí LU na téže straně bránice (II1) nebo postižení 1 oblasti LU s lokalizovaným postižením sousedního extralymfatického orgánu nebo tkáně (II1E) | postižení 1 extralymfatického orgánu s postižením regionálních LU (II1) nebo s postižením dalšího sousedícího extralymfatického orgánu (II1E) na téže straně bránice                                     |
| <b>II2</b> | postižení více než 2 sousedních oblastí LU na téže straně bránice (II2), s lokalizovaným postižením 1 extralymfatického orgánu (II2E)                                       | postižení 1 extralymfatického orgánu a LU v rozsahu přesahujícím regionální uzliny, které může způsobit lokalizované postižení dalšího orgánu (II2E)                                                     |
| <b>III</b> | postižení oblastí LU na obou stranách bránice (III) s možností současného postižení 1 extralymfatického orgánu (IIIE) nebo sleziny (IIIS) nebo obojího (IIISE)              | postižení 1 extralymfatického orgánu a oblastí lymfatických uzlin na obou stranách bránice včetně lokalizovaného postižení dalšího extralymfatického orgánu (IIIE) nebo sleziny (IIIS) nebo obou (IIISE) |
| <b>IV</b>  | postižení oblastí LU s difuzním nebo diseminovaným postižením extralymfatického orgánu nebo tkáně                                                                           | difuzní nebo diseminované postižení 1 nebo více extralymfatických orgánů či tkání s nebo bez současného postižení LU                                                                                     |

NHL – Non-Hodgkinův lymfom, LU – lymfatické uzliny, S – postižení sleziny, E – extranodální postižení

**Tab. 4. Klasifikace pro extranodální lymfomy [21].**

|                     |                                                                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>stadium IE</b>   | postižení 1 extralymfatického orgánu nebo tkáně                                                            |
| <b>stadium IIE</b>  | lokalizované postižení 1 extralymfatického orgánu s postižením LU na téže straně bránice                   |
| <b>stadium IIIE</b> | lokalizované postižení 1 extralymfatického orgánu a oblastí LU na obou stranách bránice                    |
| <b>stadium IV</b>   | difuzní nebo diseminované postižení více než 1 extralymfatického orgánu nebo tkáně s nebo bez postižení LU |

LU – lymfatické uzliny

## Doporučení Kooperativní lymfomové skupiny

### Lymfatické orgány

Při postižení lymfatických orgánů se určuje rozsah onemocnění NHL pomocí rozšířené AA klasifikace. Mezi lymfatické orgány řadíme lymfatické uzliny, slezinu, thymus, Waldeyerův mizní okruh, apendix a Peyerovy plaky [15,18].

AA klasifikace používá při určování rozsahu lymfomu pojem **jedna oblast lymfatických uzlin (LU)**, který byl definován v Reyově klasifikaci [15]. Pokud je postižena jedna oblast LU, jde o stadium I, při postižení dvou oblastí o stadium II (obr. 1, tab. 2) [15,17,18].

Rozdělení do jednotlivých oblastí lymfatických uzlin znázorňuje obr. 1. Oblasti byly výběrem KLS mírně upraveny. U párových uzlinových lokalizací (např. oboustranné postižení krční uzlin atd.) se počítá levostranná a pravostranná lokalizace zvlášť.

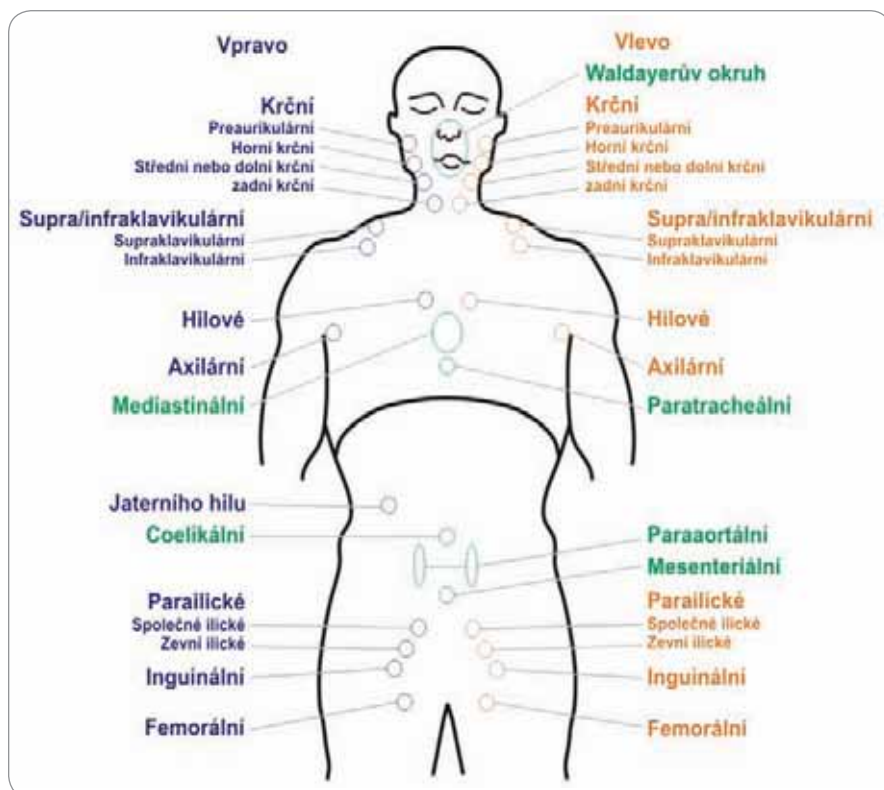
U folikulárních lymfomů, kde se používá prognostický index FLIPI, se počet oblastí stanovuje odlišně [8]. U párových uzlinových lokalizací se také počítá levostranná a pravostranná lokalizace zvlášť.

Waldeyerův okruh řadíme k nodálním lokalizacím, i když se nejedná o uzlinu, nýbrž o lymfatický orgán. Infiltrace jednotlivých částí i postižení celého okruhu se řadí do klinického stadia I dle rozšířené AA klasifikace. Přidatné postižení dalších nodálních lokalizací mění stadium dále dle AA klasifikace (např. postižení Waldeyerova okruhu a postižení krčních uzlin – stadium II atd.).

Slezina je označena za postiženou lymfomem, pokud je přítomna PET pozitivita a/nebo jsou přítomna ložiska ve slezině a/nebo proběhla histologická verifikace. Samotná splenomegalie zjištěná dle radiologických metod nestačí pro označení sleziny za postiženou. O postižení sleziny se však jedná v případě, že je hmatná a současně zvětšená dle radiologických metod. Postižení sleziny se označuje písmenem „S“ [1–3,15,16,18].

### Extranodální postižení

Jelikož původní ani rozšířená AA klasifikace nevysvětluje základní pojmy týkající se extranodálního postižení (EN) (lokalizované, diseminované a difuzní postižení EN orgánu), bylo nutné tyto pojmy na zasedání KLS definovat.



Obr. 1. Schéma jednotlivých lymfatických oblastí (pro lymfomy vyjma folikulárních lymfomů).

**Lokalizované postižení EN orgánu nebo tkáně:** přítomnost jednoho ložiska v EN orgánu nebo tkáni (např. jedno ložisko v plíci).

**Diseminované postižení EN orgánu či tkáně:** přítomnost dvou a více ložisek v EN orgánu či tkáni (např. dvě a/nebo více ložisek v játrech).

**Difuzní postižení EN orgánu či tkáně:** rozptýlené postižení po celém EN orgánu (např. rozptýlený záchyt PET pozitivita ve štítné žláze, drobná ložiska v celé štítné žláze).

Z praktického hlediska jsme extranodální orgány rozdělili na tzv. „malé“ a „velké“ orgány, pro které byl zvolen odlišný přístup k určování rozsahu onemocnění z důvodu rozdílného klinického dopadu při jejich postižení.

### „Velké“ EN orgány (plíce, játra, kostra, měkké tkáně, mezotel – pleura, perikard, pobřišnice)

Rozsah nemoci u postižení „velkých“ orgánů se hodnotí dle rozšířené AA klasifikace takto: při lokalizovaném postižení „velkého“ orgánu (jedno ložisko) se stadium určuje dle rozsahu postižení LU

a přidává se označení „E“. Přítomnost dvou a více ložisek v orgánu nebo difuzní postižení orgánu se hodnotí jako stadium IV bez ohledu na postižení LU.

### Klinické stadium – postižení „velkých“ EN orgánů

**Stadium IE** – lokalizované postižení „velkého“ EN orgánu bez průkazu lymfomu jinde (např. jedno ložisko v plíci).

**Stadium IIE** – lokalizované postižení „velkého“ EN orgánu a postižení LU na stejné straně bránice (např. jedno ložisko v plíci a postižení mediastinálních uzlin).

**Stadium IIIE** – lokalizované postižení „velkého“ EN orgánu a postižení LU na obou stranách bránice (např. jedno ložisko v plíci a postižení mediastinálních a retroperitoneálních uzlin).

**Stadium IV** – diseminované či difuzní postižení „velkého“ EN orgánu či jakékoliv postižení více než jednoho EN orgánu nezávisle na postižení LU (např. 1. dvě a více ložisek v plíci, 2. difuzní postižení plic, 3. postižení plic, štítné žlázy a retroperitoneálního postižení).

U stadia IV se neudává označení „E“.

**Tab. 5. Dohoda KLS pro určování klinických stadií u NHL s extralymfatickým šířením dle AA klasifikace a modifikované AA klasifikace.**

| Stadium      | „Velké“ EN orgány<br>(odpovídá AA klasifikaci)                                                                                                                      | „Malé“ EN orgány (odpovídá klasifikaci<br>pro primárně extranodální lymfomy dle Musshoffa) |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| stadium IE   | lokalizované postižení 1 extralymfatického orgánu                                                                                                                   | jakékoliv (lokalizované, diseminované, difuzní) postižení 1 extralymfatického orgánu       |
| stadium IIE  | lokalizované postižení 1 extralymfatického orgánu s postižením LU na stejné straně bránice                                                                          | jakékoliv postižení 1 extralymfatického orgánu a postižení LU na stejné straně bránice     |
| stadium IIIE | lokalizované postižení 1 extralymfatického orgánu s postižením LU na obou stranách bránice                                                                          | jakékoliv postižení 1 extralymfatického orgánu postižení LU na obou stranách bránice       |
| stadium IV   | diseminované či difuzní postižení extralymfatického orgánu s nebo bez postižení LU, jakékoliv postižení více než 1 extralymfatického orgánu s nebo bez postižení LU | jakékoliv postižení více než 1 extralymfatického orgánu s nebo bez postižení LU            |

„velké“ EN orgány – játra, plíce, mezotel (pleura, pobřišnice, perikard), kostra, měkké tkáně; „malé“ EN orgány – jiné než „velké“ orgány; E – extranodální postižení

Pozn.: Při průkazu jednoho ložiska ve „velkém“ orgánu je doporučena bioptická verifikace.

#### Postižení jater

Játra jsou označena za postižená lymfomem tehdy, pokud je přítomna PET pozitivita a/nebo jsou přítomna ložiska a/nebo proběhla histologická verifikace.

Hepatomegalie zjištěná dle samotných radiologických metod nestačí pro označení postižení jater, stejně tak nestačí průkaz klinicky hmatných jater s potvrzenou hepatomegalií zobrazovacími metodami. Radiologicky a klinicky zvětšená játra neřadíme k postižení z důvodu možné ptózy orgánu, tělesné konstituce, možné přítomnosti pravostranné kardiální dekompenzace atd., což by v opačném případě mohlo vést k nadhodnocení klinického stadia, a tím ke změně prognózy nemocného. Při izolovaném postižení jater je nutná bioptická verifikace.

#### Postižení pleury

Postižení pleury se může manifestovat přítomností pleurálního výpotku. Výpotek je hodnocen jako samostatná EN lokalizace pouze při cytologickém či imunofenotypizačním průkazu nádorových buněk. Pokud se jedná o ověřený, byť i jednostranný výpotek s přítomností lymfomových buněk, jde o stadium IV.

U postižení pobřišnice a perikardu platí stejné definice jako u postižení pleury, včetně přítomnosti výpotku.

Infiltrace „malých“ EN orgánů (štítná žláza, děloha, slinivka břišní, jednostranné postižení slinné žlázy, nadledviny, ledviny, prsu, varlete, očních adnex atd.) se označuje jako příslušné stadium dle postižení uzlin + „E“ **bez ohledu** na počet ložisek (lokalizované, diseminované, difuzní postižení).

To znamená, že zde vycházíme z klasifikace pro primárně extranodální lymfomy [21,23].

#### Klinické stadium – postižení „malých“ EN orgánů

Stadium IE – jakékoliv postižení „malého“ EN orgánu bez průkazu lymfomu jinde (např. 3 ložiska ve štítné žláze).

Stadium IIE – jakékoliv postižení „malého“ EN orgánu s postižením LU na téže straně bránice jako se nachází EN orgán (např. dvě ložiska ve štítné žláze a postižení krčních LU).

Stadium IIIE – jakékoliv postižení „malého“ EN orgánu s postižením LU po obou stranách bránice (např. difuzní postižení štítné žlázy a současné postižení krčních, retroperitoneálních a mezenterálních LU).

Stadium IV – jakékoliv postižení více než jednoho EN orgánu bez ohledu na postižení LU (např. postižení ledviny a nadledviny). Opět se u stadia IV neudává označení „E“.

Doporučení pro určování rozsahu NHL s extralymfatickým šířením do „velkých“ a „malých“ orgánů znázorňuje tab. 5.

#### Postižení kostní dřeně, periferní krve, párových EN orgánů a postižení CNS

##### Postižení kostní dřeně

Pro určení postižení kostní dřeně je zásadní histologické vyšetření včetně imunohistochemických metod k průkazu klonality a původu nádorových buněk. Cytologické a imunofenotypizační vyšetření, event. vyšetření molekulárněgenetickými metodami, jsou považovány za metody pomocné, které mohou při negativním histologickém nálezu vyslovit podezření na přítomnost minimální reziduální nemoci. V tomto případě je ale výsledek vyšetření kostní dřeně považován za negativní. Pouze při průkazu přítomnosti maligních buněk ve dření histologickými metodami hodnotíme kostí dřeň jako postiženou lymfomem. Při postižení kostní dřeně či periferní krve se jedná vždy o klinické stadium IV, bez označení „E“. Kostní dřeň a periferní krev jsou považovány za jeden kompartment, a tudíž se jejich společné postižení hodnotí jako jedna extranodální lokalizace.

##### Postižení párových orgánů

Postižení obou párových orgánů (např. obě ledviny, oba prsy, obě varlata, oba vaječníky) se hodnotí vždy jako stadium IV.

##### Postižení CNS

Sem patří i postižení oka (sítnice, sklivec, oční nerv) na rozdíl od postižení očních

adnex, která patří k samostatné extranodální lokalizaci.

- 1) U primárního lymfomu CNS (PCNSL) se klinické stadium neuvádí.
- 2) Pokud dojde k diseminaci lymfomu (metastatickému šíření) do CNS (mozek a/nebo meningy a/nebo mícha a/nebo postižení oka), jde vždy o klinické stadium IV. Jakékoliv postižení CNS s různým rozsahem postižení LU se tedy hodnotí jako stadium IV.

*Pro vyšetření likvoru je podstatné cytologické a především imunofenotypizační vyšetření pro záchyt maligních buněk. Pozitivní záchyt v cytologii a/nebo imunofenotypizaci je považován za doklad o postižení CNS lymfomem.*

#### *Postižení EN orgánů a šíření per continuitatem*

Postižení oblastí LU a prorůstání více EN orgány na téže straně bránice se označí jako klinické stadium IIE (např. mediastinální uzliny + prorůstání do pleury + prorůstání do perikardu + prorůstání do sternu).

Pro úplnost uvádíme, dle jakých klasifikací hodnotíme rozsah nemoci u specifických primárně extranodálních lymfomů:

U **primárního postižení gastrointestinálního traktu (GIT)** stanovujeme rozsah nemoci podle modifikované Blackledge klasifikace z roku 2007 [27,28].

**Primární kožní lymfomy** se klasifikují dle TNM klasifikace dle ISCL/EORTC 2007 [29,30].

**Mycosis fungoides a Sézaryho syndrom** jsou nyní po zásluze každý oddělenou jednotkou, byť byly tradičně kategorizovány společně pro téměř shodný histologický obraz [5]. Rozsah nemoci obou jednotek se hodnotí dle TNMB klasifikace dle ISCL/EORTC 2007 [31].

#### **Mezinárodní prognostické indexy – otázka definice věku > 60 let**

Mezi rizikové faktory většiny prognostických indexů (IPI, R-IPI, FLIPI, FLIPI2, PIT, IELSG skóre pro PCNSL) patří věk > 60 let.

Na schůzi KLS byla stanovena definice věku > 60 let jako 1. den po dosažení 60. narozenin.

#### **B-příznaky (intenzivní noční pocení, febrilie neinfekčního původu > 38 °C trvajících alespoň 1 měsíc, neobjasněný úbytek váhy > 10 % za posledních 6 měsíců):**

Přítomnost alespoň jednoho z B-příznaků se označuje písmenem „B“, absence příznaků písmenem „A“ [16,18].

#### **Hodnocení léčebné odpovědi lymfomů**

Léčebná odpověď se hodnotí dle Chesonových kritérií z roku 2007 jak u NHL, tak i HL [32]. Léčebná odpověď u PCNSL jako specifického postižení se hodnotí dle léčebných odpovědí dle Abrey et al [33].

#### **Diskuze**

Určení rozsahu nemoci je stěžejním prognostickým a prediktivním faktorem u agresivních i indolentních lymfomů [6–8]. Proto je důležité správně rozlišit limitované stadium I a II od pokročilých stadií III nebo IV. AA klasifikace upravená na setkání v Cotswolds v roce 1988 se používá v současné době jak pro určování rozsahu nemoci u HL, tak i u NHL. Je vhodná pro určování rozsahu nemoci u izolovaného postižení lymfatických orgánů/tkání.

Zvláštní pozornost zasluhuje hodnocení postižení Waldeyerova okruhu a sleziny, kde definice pro postižení nejsou zcela jednoznačné.

**Waldeyerův okruh (WO)** zahrnuje lymfatickou tkáň nosohltanových mandlí, patrových mandlí, jazykové mandle, Gerlachových mandlí, zadní stěny hltanu a vchodu do hrtanu. Není zcela jasné, zda by se měl WO řadit mezi nodální nebo extranodální lokalizace [34]. Dle AA klasifikace se WO řadí k nodálním lokalizacím [18]. Z toho vychází doporučení KLS.

**Postižení sleziny:** Doporučení KLS se řídí definicí pro postižení sleziny podle rozšířené AA klasifikace [18]. Slezina je považována za postiženou při PET pozitivitě a/nebo přítomnosti ložisek.

Méně vhodné až nevyhovující se nám zdá použití rozšířené AA klasifikace při určování klinických stadií u nemocných, kde se lymfom šíří extralymfaticky.

V AA klasifikaci je několik problematických míst pro interpretaci extralymfatického šíření nemoci:

1. Definice pro stadium I a stadium IV se při extranodálním postižení překrývají. V AA klasifikaci je uvedeno, že izolované postižení extralymfatického orgánu znamená stadium IE. Na druhou stranu stadium IV je definováno jako diseminované či difúzní postižení jednoho či více extranodálních orgánů nebo tkání s postižením LU nebo bez něho [16,18].

2. Není jasné, co přesně znamená v současné době pojem extranodální „E“ léze [18,26]. Extranodální šíření je definováno jako přímé šíření lymfomu do EN orgánu nebo tkáně z přilehlých LU či lokalizované postižení EN orgánu s postižením regionálních uzlin. Nebylo nikde prokázáno, že postižení EN orgánu a regionální (blízké) uzliny by mělo horší prognózu než postižení EN orgánu a vzdálené uzliny. S rostoucím významem systémové chemo(imuno) terapie a se snižováním významu radioterapie pojem „blízkých“ a „vzdálených“ uzlin ztrácí smysl.

Neexistují jasné hranice mezi „E“ lézí, mnohočetnou „E“ lézí a stadiem IV, a to ani při hodnocení experty [18]. Hodnocení klinického stadia IIE vs IV u kazuistik čtyř nemocných s HL nebylo jednotné [26].

Tato nejasnost vede k ovlivnění prognostických indexů, vede k riziku nadhodnocení či podhodnocení stadia a z toho plynoucího rizika nadléčení nebo podléčení nemocných [26].

Při vytváření dohody KLS jsme se snažili být v souladu s historicky zavedenými klasifikacemi, od kterých se odvozovaly prognostické indexy (IPI, FLIPI). Pokud by totiž náš návrh byl založen na jiném systému určování rozsahu nemoci, nemohli bychom tyto indexy na naše léčebné analýzy vztahovat. Z výše uvedených důvodů však nebylo možné se řídit pouze rozšířenou AA klasifikací.

K nepřehlednosti přispívá i rozšiřující se postavení metody PET, která zobrazí řadu extranodálních lézí, jež jsou často nepřístupné biopsii a nemusí být ani maligní.

Pracovní rozdělení na „velké“ a „malé“ **EN orgány** plyne z klinické závažnosti postižení daných orgánů a z agresivnějšího biologického chování lymfomu ve

„velkých“ orgánech. Předpokládáme, že příznivější prognózu bude mít např. diseminované nebo difuzní postižení štítné žlázy na rozdíl od diseminovaného či difuzního postižení plic.

Rozsah postižení „velkých“ EN orgánů (játra, plíce, kostra, mezotel, měkké tkáně) určujeme dle rozšířené AA klasifikace s tím, že do klinického stadia IE řadíme pouze lokalizované postižení „velkého“ EN orgánu bez průkazu lymfomu jinde. Jinak by se definice pro stadium I a IV překrývaly. Průkaz dvou a více ložisek ve „velkém“ orgánu a/nebo jakékoliv postižení více než jednoho EN orgánu se vždy hodnotí jako stadium IV [21] (tab. 4).

Mezi tzv. „malé“ EN orgány patří ostatní extranodální orgány – viz výše. Zde se řídíme klasifikací pro primárně extranodální lymfomy dle Musshoffa [23]. Stejným problémem je opět překrývání definic pro stadium I a IV. Bylo dosaženo konsenzu, že jakékoliv postižení více než jednoho extranodálního orgánu/tkáně se hodnotí jako stadium IV [21].

V některých studiích autoři uvádějí použití rozšířené AA klasifikace i při postižení „malých“ EN orgánů [35–38]. Při analýze uváděných prací však většinou není dohledatelné, jakým způsobem rozsah nemoci u extralymfatického šíření skutečně určují.

Samostatnou otázkou je postižení CNS spojené vždy s nepříznivou prognózou nemocných.

Postižení CNS zahrnuje buď samostatné postižení mozku a/nebo leptomening a/nebo míchy a/nebo oka, a pak se jedná o PCNSL, samostatnou jednotku dle WHO klasifikace [4,39–41].

Problémem je, že současné radiologické metody s jistotou nerozliší diseminované postižení CNS, vyšetření likvoru může být falešně negativní. Klinické stadium se u PCNSL dle doporučení KLS neuvádí.

Přínos doporučení KLS spočívá v tom, že díky stanoveným definicím pro staging je sníženo riziko nadhodnocení či podhodnocení klinického stadia. Jsou vytvořeny jasné definice pro limitovaná stadia IE, IIE a pokročilá stadia IIIE, IV. Jen tak lze nemocné správně zařadit do skupin dle mezinárodních prognostických indexů zohledňujících klinické stadium nemoci a adekvátně je léčit.

## Závěr

Naše práce představuje doporučení KLS pro určení rozsahu nemoci u non-Hodgkinových lymfomů. Hlavním důvodem vzniku projektu byl fakt, že AA klasifikace je v současné době nevyhovující pro určení klinického stadia lymfomů s extranodálním šířením.

Doporučení KLS umožňuje zjednodušené a praktické určení klinického stadia u extralymfatického šíření s ohledem na prognózu postižení „velkých“ a „malých“ extranodálních orgánů. To by mělo přispět ke správnému určování rozsahu NHL s důrazem na odlišení limitovaných/pokročilých stadií, snížení rizika nadhodnocení/podhodnocení stadia a z toho plynoucí neadekvátní intenzity léčby. Dále by doporučení mělo vést ke sjednocení určení rozsahu nemoci NHL v České republice a současně ke zkvalitnění dat registru KLS pro NHL využívaných k analýzám diagnostiky a léčby.

## Poděkování

Velké poděkování za spolupráci patří všem členům Kooperativní lymfomové skupiny České republiky.

## Literatura

1. Little RF, Wilson W. Non-Hodgkin's lymphoma. In: Rodgers G, Young N (eds). The Bethesda handbook of clinical hematology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2009: 196–216.
2. Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J et al. Maligní non-hodgkinové lymfomy. In: Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J et al (eds). Hematologie – přehled maligních hematologických nemocí. 2. vyd. Praha: Grada 2008: 105–167.
3. Belada D, Trněný M et al. Léčebná doporučení KLS. 4. vyd. Hradec Králové: HK CREDIT s.r.o. 2009: 17–21.
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4. vyd. Lyon: IARC 2008.
5. Fabián P, Boudová L. Poznámky ke 4. vydání klasifikace lymfomů WHO. Klin Onkol 2009; 22(3): 121–22.
6. Shipp MA. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has "high-risk" disease? Blood 1994; 83(5): 1165–1173.
7. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Blood 2007; 109(5): 1857–1861.
8. Solal-Célgny P, Roy P, Colombat P et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood 2004; 104(5): 1258–1265.
9. Federico M, Bellei M, Marcheselli L. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. J Clin Oncol 2009; 27(27): 4555–4562.
10. Hoster E, Dreyling M, Klapper W et al. German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); European Mantle Cell Lymphoma. A new prognostic index (MIPI) for pa-

tients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood 2008; 111(2): 558–565.

11. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R et al. Intergruppo Italiano Linfomi. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. Blood 2004; 103(7): 2474–2479.
12. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. J Clin Oncol 2003; 21(2): 266–272.
13. Adam Z, Vorlíček J et al. Vyděření rozsahu nemoci (klinického stadia) u maligních lymfoproliferativních nemocí a hodnocení léčebné odpovědi. In: Adam Z, Vorlíček J et al (eds). Hematologie II – přehled maligních hematologických nemocí. 1. vyd. Praha: Grada 2001: 245–250.
14. Gupta RK, Gospodarowicz MK, Lister TA. Clinical evaluation and staging of Hodgkin's disease. In: Mauch PM, Armitage JO, Diehl V et al (eds). Hodgkin's disease. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1999: 223–240.
15. American Joint Committee on Cancer. Lymphoid neoplasms. AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York: Springer 2002: 393–406.
16. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res 1971; 31(11): 1860–1861.
17. Rosenberg SA. Report of the committee on the staging of Hodgkin's disease. Cancer Res 1966; 26: 1310.
18. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds Meeting. J Clin Oncol 1989; 7(11): 1630–1636.
19. Zucca E. Extranodal lymphoma: a reappraisal. Ann Oncol 2008; 19(4): iv77–iv80.
20. Krol AD, le Cessie S, Snijder S et al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in the Comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry. Ann Oncol 2003; 14(1): 131–139.
21. Rudders RA, Ross ME, DeLellis RA. Primary extranodal lymphoma: response to treatment and factors influencing prognosis. Cancer 1978; 42(2): 406–416.
22. Peters MV, Bush RS, Brown TC et al. The place of radiotherapy in the control of non-Hodgkin's lymphoma. Br J Cancer Suppl 1975; 2: 386–401.
23. Musshoff K. Klinische Stadienteilung der Nicht-Hodgkin-Lymphome. Strahlentherapie 1977; 53: 218–221.
24. Thieblemont C, Mayer A, Dumontet C et al. Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(1): 105–111.
25. Toufarová P, Hora M, Boudová L et al. Lymfomy varlat. Urologie pro praxi 2004; 5(3): 125–126.
26. Connors JM, Klimo P. Is It an E Lesion or Stage IV? An Unsettled Issue in Hodgkin's Disease Staging. J Clin Oncol 1984; 2(12): 1421–1423.
27. Al-Akwaa AM, Siddiqui N, Al-Mofleh IA. Primary gastric lymphoma. World J Gastroenterol 2004; 10(1): 5–11.
28. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. Ann Oncol 1994; 5(5): 397–400.
29. Golling P, Cozzio A, Dummer R et al. Primary cutaneous B-cell lymphomas – clinicopathological, prognostic and therapeutic characterisation of 54 cases according to the WHO-EORTC classification and the ISCL/EORTC TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome. Leuk Lymphoma 2008; 49(6): 1094–1103.
30. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N et al. ISCL and the EORTC. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood 2007; 110(2): 479–484.

31. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N et al. ISCL/EORTC. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the classification of mycosis fungoides and European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110(6): 1713–1722.

32. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(5): 579–586.

33. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ et al. International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(22): 5034–5043.

34. Krol AD, Le Cessie S, Snijder S et al. Waldeyer's ring lymphomas: a clinical study from the Comprehensive Cancer Center West population based NHL registry. *Leuk Lymphoma* 2001; 42(5):1005–1013.

35. Lyons JA, Myles J, Pohlman B et al. Treatment of prognosis of primary breast lymphoma: a review of 13 cases. *Am J Clin Oncol* 2000; 23(4): 334–336.

36. Stein ME, Kuten A, Gez E et al. Primary lymphoma of bone – a retrospective study. Experience at the Northern Israel Oncology center (1979–2000). *Oncology* 2003; 64(4): 322–327.

37. Economopoulos T, Papageorgiou S, Rontogianni D et al. Hellenic Cooperative Oncology Group. Multifocal extranodal non-Hodgkin Lymphoma: A clinicopathologic study of 37 cases in Greece, a Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Oncologist* 2005; 10(9): 734–738.

38. Zinzani PL, Martelli M, Poletti V et al. Practice guidelines for the management of extranodal non-Hodgkin's lymphomas of adult non-immunodeficient patients. Part I: primary lung and mediastinal lymphomas. A project of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* 2008; 93(9): 1364–1371.

39. Connors JM. Problems in lymphoma management: special sites of presentation. *Oncology* 1998; 12(2): 185–195.

40. van der Sanden GA, Schouten LJ, van Dijk JA et al. Primary central nervous system lymphomas: incidence and survival in the Southern and Eastern Netherlands. *Cancer* 2002; 94(5): 1548–1556.

41. DeAngelis LM. Current management of primary central nervous system lymphoma. *Oncology* 1995; 9(1): 63–78.

# Současné postavení transplantace krvetvorných buněk v léčbě lymfomů – přehled

## The Current Role of Haematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Lymphomas – Review

Válková V.<sup>1</sup>, Trněný M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Ústav hematologie a krevní transfuze, Ústav klinické a experimentální hematologie, 1. LF UK, Praha

<sup>2</sup> I. interní klinika Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

### Souhrn

Přes nesporný pokrok v léčbě první linie dochází u významné části pacientů s lymfoproliferativním onemocněním k relapsům. K účinným metodám léčby těchto pacientů patří především transplantační strategie. Autologní transplantace krvetvorných buněk má již řadu let své standardní postavení v léčbě chemosenzitivních relapsů difuzního velkobuněčného lymfomu, Hodgkinova lymfomu a folikulárního lymfomu. V posledních letech má autologní transplantace krvetvorných buněk své stálé místo rovněž v rámci první linie terapie u některých T-lymfomů a lymfomu z pláštových buněk. Je možné, že se tato situace změní po vyhodnocení klinických protokolů s použitím rituximabu, ať již v rámci první nebo druhé linie terapie, nebo jako součásti přípravného režimu či udržovací terapie. V posledních letech došlo rovněž k významnému posunu z hlediska použití transplantace alogenní, zejména díky zavedení tzv. režimů redukované intenzity (RIC-alo). Řada studií prokázala snížení peritransplantační mortality použitím RIC-alo při zachování GVL efektu. V posledních letech byla významná pozornost věnována rovněž identifikaci prognostických faktorů, které by vedly k časnějšímu zařazení intenzivnější terapie včetně RIC-alo, zejména u lymfomu z pláštových buněk, některých T-lymfomů a Hodgkinova lymfomu. Přesto relapsy zůstávají hlavním problémem selhání terapie a bude zapotřebí přesnější identifikace nemocných vhodných k časné transplantační strategii.

### Klíčová slova

lymfom – transplantace – rizikové faktory – relaps – mortalita

### Summary

Despite the undeniable progress in first-line treatment, a significant proportion of patients with lymphoproliferative disease still relapse. Transplant strategy is one of the most effective options for such patients. Autologous stem cell transplantation has for many years been the standard position in the treatment of chemosensitive relapse of diffuse large B cell lymphoma, Hodgkin's lymphoma and follicular lymphoma. Recently, autologous stem cell transplantation has had significant importance in first-line therapy of some T-cell lymphoma and mantle cell lymphoma as well. It is possible that this situation will change after the evaluation of clinical protocols using rituximab, either in first or second-line therapy or as part of the conditioning regimen and maintenance therapy. In recent years, there has also been a significant shift to the use of allogeneic transplantation, particularly through the introduction of so-called reduced intensity (RIC-alo). Many studies have demonstrated a significant reduction in mortality using RIC-alo, while preserving the GVL effect. In recent years, significant attention has also been focused on the identification of prognostic factors that could lead to earlier intensive therapy, including RIC-alo, particularly in mantle cell lymphoma, some T-cell lymphoma and Hodgkin's lymphoma. However, relapses remain a major problem of treatment failure and more accurate identification of patients suitable for early transplant strategy will be required.

### Key words

lymphoma – transplantation – risk factors – relapse – mortality

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 biomedicinských časopisů.

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



**MUDr. Veronika Válková, CSc.**

Ústav hematologie a krevní transfuze

U nemocnice 2094/1

128 20 Praha 2

e-mail: veronika.valkova@uhkt.cz

Obdrženo/Submitted: 18. 1. 2010

Přijato/Accepted: 7. 2. 2010

## Úvod

Vývoj nových terapeutických postupů, zejména zavedení imunochemoterapie a zlepšení podpůrné péče, vedlo k prodloužení přežití řady nemocných s non-hodgkinským lymfomem (NHL). Přesto u části nemocných dochází k relapsům nebo progresi. Významnou součástí léčby rizikových nemocných s NHL je vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných buněk (autologous stem cell transplantation – ASCT). Lymfomy představují nejčastější indikaci pro ASCT na světě. Na základě dat hlášených do EBMT (European Bone Marrow Transplant) za rok 2005 to bylo zhruba 12 300 pacientů a nic nenasvědčuje tomu, že by se transplantační aktivita v posledních letech snížila [1]. K vysokému počtu transplantací přispívá i fakt, že v současnosti neexistuje věkový limit pro provedení ASCT. Přes významné postavení ASCT, daného především akceptovatelnou toxicitou, je zde potenciální riziko perzistence nádorových buněk při nedostatečné eradikaci základního onemocnění, které spolu s chyběním tzv. GVL (graft versus lymphoma) efektu představuje vyšší riziko relapsů.

Jednou z možných příčin relapsů je perzistence lymfomových buněk v převedeném štěpu. Ve snaze eliminovat tuto příčinu byla vyvinuta řada technik „in vitro“ čištění (purging) štěpů před ASCT. Tyto manipulace však mohou být provázeny někdy i významnou ztrátou kmenových buněk. Navíc randomizované prospektivní studie [2,3] neprokázaly zlepšení přežití použitím těchto postupů. Pravděpodobnou příčinou relapsů je tedy spíše nedostatečná eradikace základního onemocnění přípravým režimem.

Naproti tomu použití rituximabu jako součásti přípravných režimů před ASCT („in vivo“ purging) zaznamenalo slibné výsledky z hlediska kontroly onemocnění, bez významného zvýšení toxicity. Další potenciální výhodu představuje použití monoklonální protilátky v kombinaci s radioizotopem jako součást ASCT. Přidání radioaktivní komponenty umožňuje léčit jak CD-20 pozitivní tumor, tak i CD-20 negativní buňky – efektem „křížové palby“. Zároveň však přítomnost CD 20+ buněk v kostní dřeni

vede i k ozáření krvetvorných buněk, což lze vyřešit záchranným podáním těchto buněk v autologním štěpu. Radio-imunokonjugát lze podat buď ve standardní dávce v kombinaci s vysokodávkovaným režimem, nebo v dávce eskalované, kdy lze díky cílenému působení na místa s CD 20+ buňkami dosáhnout vyšší dávky radiace ve srovnání s klasickým celotělovým ozářením – až 27 Gy. Z předběžných výsledků studií s radio-imunokonjugáty v kombinaci s ASCT se zdá, že toxicita režimů jak BEAM+ <sup>131</sup>I-tositumomab [4], tak BEAM + <sup>90</sup>Y-ibritumomab [5] je srovnatelná se samotnou kombinací BEAM.

Transplantace alogenní (alo-SCT) nabízí možnost „ideálně čistého“ štěpu a zejména využití GVL efektu, zprostředkovaného dárcovskými imunokompetentními buňkami (zejména T-lymfocyty). Klinickým korelátem tohoto GVL fenoménu je nižší riziko relapsů a odpověď na podání infuze dárcovských lymfocytů (DLI). V případě standardní myeloablativní alo-SCT však vysoká peritransplantační mortalita (non-relapse mortality – NRM) zcela stírá potenciální výhodu nižšího rizika relapsu.

Významná morbidita a mortalita spojená se standardní myeloablativní alo-SCT vedla k hledání méně toxických postupů. Tuto možnost představují alogenní transplantace po přípravě režimy redukováné intenzity (RIC-alo), kde hlavním principem léčby je navození dostatečné imunoprese (možnost menšího poškození chemoterapií) pro postupný nástup účinku dárcovské imunity. Na základě recentních analýz výsledků alogenních transplantací se zdá, že není rozdíl mezi transplantacemi od HLA shodných sourozenců a HLA shodných nepříbuzných dárců [6,7].

Klasifikace lymfoproliferací prošla v posledních desetiletích značnými změnami, což vedlo k přesnějšímu klinickému zařazení jednotek dle biologického chování. Tyto změny však jsou provázeny obtížemi při retrospektivním srovnání historických souborů s nově zavedenými léčebnými postupy. V tomto přehledu bude dále podrobněji popsána současná role transplantační strategie v léčbě nejčastějších typů non-hodgkinských lymfomů a Hodgkinova lymfomu.

## Difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)

### Autologní transplantace

#### *Autologní transplantace jako součást první linie u DLBCL*

Prognóza mladších pacientů s prognosticky dobrými charakteristikami je v současnosti při použití kombinované imunochemoterapie velmi dobrá [8]. Naproti tomu pacienti s IPI (international prognostic index) středním až vysokým nebo vysokým mají prognózu významně horší a jsou potenciálními kandidáty pro časné zařazení ASCT.

Byla provedena řada klinických studií porovnávajících výsledky standardní chemoterapie vs ASCT v první linii terapie. Čtyři velké randomizované studie potvrdily výhodu časné ASCT u prognosticky nepříznivých nemocných [9–12]. Jiné studie tuto výhodu nepotvrdily [13–15]. Problémem jak při srovnání jednotlivých studií, tak při plánování nových je chybění konsenzu o prognostických faktorech. Významem prognostických faktorů se zabývala např. studie GELA [16], kde jako prognosticky nepříznivé byly identifikovány: věk nad 35 let, postižení kostní dřene, více než 1 extranodální postižení, typ antracyklinu a dávka antracyklinu a cyklofosfamidu.

Metaanalýza 15 randomizovaných studií s 2 728 pacienty [17] zkoumala vliv ASCT v první linii terapie u nemocných s agresivním lymfomem. Jednoznačně nebylo prokázáno zlepšení celkové doby přežití (overall survival – OS) nebo přežití do selhání (event-free survival – EFS) u pacientů s dobrými prognostickými rysy. Role ASCT v první linii terapie u prognosticky nepříznivých nemocných však zůstává nadále nejednoznačná a je předmětem studijních protokolů.

V současnosti se jako jedna z možností zlepšení výsledků v této skupině pacientů nabízí zařazení nových látek, jako je rituximab (anti-CD-20 protilátka), do intenzifikovaných chemoterapeutických režimů následovaných ASCT. Recentně byla publikována práce aplikující tzv. R-IPI na pacienty léčené R-CHOP v první linii a formulovány tři prognostické skupiny nemocných, kdy právě pro skupinu se špatnými prognostickými rysy by R-ASCT mohla mít v první linii význam (termínem R- je míněno přidání rituximabu k chemoterapii nebo režimům

předcházejícím ASCT, R-IPI pak prognostický index platný pro pacienty léčené rituximabem [18]. Některé práce srovnávající výsledky historických dat ASCT vs R-ASCT v první linii nasvědčují zlepšení prognózy ve skupině s rituximabem [19,20]. Naproti tomu byla recentně prezentována studie srovnávající intenzifikovanou standardní chemoterapii s vysokodávkovanou chemoterapií + ASCT, obojí v kombinaci s rituximabem (R-CHOEP 14 vs R-MegaCHOEP), která byla předčasně zastavena pro jednoznačně horší výsledky u skupiny s vysokodávkovanou chemoterapií (Schmitz, ASH 2009).

Další z možností potenciálního snížení relapsů je udržovací léčba rituximabem po ASCT [21].

#### **Autologní transplantace u relabujících DLBCL**

Pilotní práci v další léčebné strategii u těchto nemocných představovala PARMA studie [22], která prokázala jednoznačné zlepšení prognózy u relabujících nemocných, kteří odpověděli na salvage (záchranný) režim DHAP a byli dále léčeni ASCT, oproti pacientům pokračujícím dalšími cykly standardní chemoterapie. Následná analýza při prodloužení sledování uvedeného souboru na 8,3 roku potvrdila výhodu ASCT pouze pro pacienty s IPI  $\geq 1$ . Na základě těchto výsledků se stala ASCT standardní metodou léčby u mladších nemocných s chemosenzitivním relapsem agresivního lymfomu. Později byla formulována řada prognostických faktorů významných pro odpověď na ASCT; čas do relapsu, rozsah předchozí terapie, rozsah postižení při relapsu a zejména odpověď na salvage chemoterapii. Byly zkoumány možnosti, jak zvýšit počet kompletních remisí (CR) po salvage terapii. Jednoznačné zlepšení výsledků v léčbě relabujících pacientů bylo prokázáno u rituximabu (DHAP vs R-DHAP) [23], podobně vyznívají předběžné výsledky jiného srovnání (ICE vs R-ICE) [24]. Zdá se tedy, že přidání rituximabu ke standardním salvage režimům vede ke zvýšení počtu CR, konkrétní volba optimálního režimu však zůstává nejasná. Výsledky recentní studie CORAL neprokazují rozdíl mezi R-ICE a R-DHAP [25].

Důležitým faktorem je rovněž použití rituximabu v iniciační léčbě; dle dat sku-

piny GELA (LNH 98-5) [26] je prognóza pacientů relabujících po iniciační terapii s rituximabem horší než u pacientů léčených pouze chemoterapií. Podobné výsledky přináší výše uvedená studie CORAL [25].

#### **Autologní transplantace u primárně refrakterních nebo chemorezistentních DLBCL**

Prognóza pacientů s primárně refrakterním onemocněním nebo relapsem ne reagujícím na salvage terapii zůstává i po ASCT špatná. Jednou z možností u této skupiny nemocných je snaha o zlepšení účinnosti salvage režimů, protože část pacientů primárně chemorezistentních může na salvage chemoterapii odpovédět a následnou konsolidaci ASCT je možné prodloužit jejich přežití. Podle práce skupiny GEL/TAMO [27] lze ASCT zachránit zhruba 1/3 pacientů, kteří nedosáhnou CR po iniciační léčbě s antracykliny. Tato skupina však zahrnovala jak pacienty, kteří dosáhli pouze parciální remise (65%), tak chemorezistentní nemocné (35%). Prognóza pacientů chemorezistentních před ASCT nebo s IPI 2–3 byla špatná a ASCT je pravděpodobně pro tuto skupinu nevhodná (CR dosáhlo po ASCT 54% pacientů transplantovaných v parciální remisi a pouze 15% pacientů chemorezistentních). Zajímavé z tohoto pohledu je pozorování lepších výsledků po stejném salvage režimu a následné ASCT pro pacienty relabující po předchozím dosažení CR oproti pacientům, kteří nedosáhli CR po indukci [28]. Jedním z možných vysvětlení může být primárně odlišná biologická povaha onemocnění.

V současnosti tedy není ASCT doporučena v léčbě primárně refrakterních nebo relabujících pacientů, kteří neodpovídají na salvage terapii. Pro tyto nemocné je zapotřebí hledat alternativní léčebné strategie, optimální je jejich zařazení do klinických studií s novými léky.

#### **Alogenní transplantace u DLBCL**

Pacienti s chemosenzitivním relapsem DLBCL léčení autologní transplantací mají 40–50% šanci na dosažení dlouhodobé kontroly onemocnění. Nicméně existuje prognosticky nepříznivá skupina nemocných, např. pacienti s reziduálním

postižením dle funkčních zobrazovacích technik v době před ASCT [29], a zejména pacienti relabující po ASCT, jejichž medián přežití je kratší než 12 měsíců.

Srovnání výsledků alo-SCT a ASCT ve skupině agresivních lymfomů neprokázalo výhodu alo-SCT [30,31] především díky vysoké toxicitě. Myeloablativní alo-SCT je navíc obecně určena pouze pro mladší, jinak zdravé pacienty. Průměrný věk u DLBCL při diagnóze je kolem 64 let (The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project, 1997) [32], a tudíž pro řadu pacientů není tento léčebný přístup vhodný. V posledních 10 letech proběhla řada studií zkoumajících místo RIC-alo v léčbě agresivních lymfomů. Většina prací však zahrnuje malé počty pacientů, navíc s různými prognostickými charakteristikami, což činí obecnější závěry či srovnání obtížnými. Přežití bez progresse onemocnění (progression-free survival – PFS) v těchto pracích se pohybuje kolem 13–34% [33–35]. Většina relapsů se objevuje časně po alo-SCT, což odráží jak agresivitu choroby, tak nedostatek doby k plnému rozvinutí GVL efektu. Z tohoto pohledu je RIC-alo vhodná pouze pro nemocné s DLBCL se zachovalou chemosenzitivitou, s co nejmenší nádorovou náloží před alo-SCT. Recentní práce referují OS ve 2–4 letech 40–50%, nicméně prognóza chemorezistentních pacientů je signifikantně horší a alo-SCT není pro tuto skupinu doporučena [36,37]. Zajímavá je i práce zabývající se přímo skupinou chemorezistentních agresivních lymfomů udávající PFS v 5 letech 46% pro nemocné transplantované ve fázi „stable disease“ vs 7% pro nemocné s progredujícím onemocněním [38]. Pro pacienty s rychle progredujícím chemorezistentním onemocněním je zapotřebí hledat alternativní postupy. Jednou z variant může být i tandemová transplantace zahrnující ASCT a následně RIC-alo-SCT [39–40].

#### **T-lymfomy**

Malignity pocházející z linie T nebo NK buněk zahrnují heterogenní skupinu tvořící zhruba 10–15% NHL v západních zemích. Z hlediska možnosti hodnocení klinických dat bude dále pojednáno zejména o těchto podskupinách: anaplastický velkobuněčný lymfom (anaplastický large-cell lymphoma – ALCL) ALK+

(ALCL kináza pozitivní) s dobrou prognózou, ALCL ALK–, jinak nespecifikovaný periferní T-lymfom (peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified – PTCL-NOS), angioimmunoblastický T-lymfom (AITL) a skupině prognosticky nepříznivých extranodálních T/NK malignit (v přehledech studií nejsou zahrnuty kožní T-lymfomy). Výsledky léčby těchto lymfomů jsou ve srovnání s DLBCL horší, s celkovým přežitím v 5 letech kolem 25–30 %, kromě ALK+ lymfomů [41]. Proto zaujímá transplantační strategie v této skupině významné postavení.

#### Autologní transplantace u T-lymfomů

V posledních letech byly publikovány práce, které prokazují srovnatelnou účinnost této metody s léčbou DLBCL [42–44], a dosud je víceméně považována za standardní metodu léčby chemosenzitivních relapsů. V jedné z nejrozsáhlejších prací španělské skupiny GEL/TAMO [45] byly identifikovány významné negativní prognostické faktory, jako je vysoké riziko dle IPI a zvýšené hodnoty beta-2 mikroglobulinu, které spolu s chemorezistencí identifikují nemocné, pro něž ASCT není vhodnou metodou, a je zapotřebí hledat jiné strategie. Celkově se pak uvádí dosažení kontroly onemocnění zhruba u 1/3 nemocných.

Vzhledem k výše uvedeným prognosticky nepříznivým skupinám nemocných je v poslední době rovněž intenzivně zkoumána role ASCT v první linii terapie. Dosud publikovaná data udávají lepší výsledky, s PFS ve 3 letech 36–59 % [46–48], než po standardní chemoterapii. Přesto chemorezistentních zůstává zhruba 30 % pacientů, pro které je třeba hledat nové léčebné postupy. Jednou z možností zlepšení prognózy pacientů transplantovaných v rámci 1. linie terapie je pak především časné zařazení alternativních salvage režimů. Například v práci Rodrigueze et al [49] bylo tímto způsobem dosaženo OS ve 3 letech 72 %, navíc nebyl rozdíl, zda bylo chemosenzitivity před ASCT dosaženo přímo indukci, nebo časnou salvage.

Lze shrnout, že ASCT je v současné době účinnou metodou léčby u některých typů T-lymfomů jak v salvage terapii, tak zejména jako konsolidace první CR u rizikových pacientů. U chemorezis-

tentních pacientů je nutné hledat alternativní postupy.

#### Alogenní transplantace u T-lymfomů

Stejně jako v případě DLBCL není dosud postavení alo-SCT u T-lymfomů jasné, přestože v posledních letech přibývá zpráv o účinnosti této metody s povzbuzivými výsledky dosažení OS a PFS až 70 % a 60 % ve 3 letech. Práce zahrnují jak RIC-alo, tak standardní alo-SCT, přičemž výsledky jsou zhruba srovnatelné (NRM kolem 20–30 %) [50–52]. Z recentní práce francouzských autorů [51] vyplývají zajímavé poznatky: dosažení plateau po 18 měsících, GVL efekt pozorovaný po podání DLI u relabujících pacientů a účinnost této metody i u části chemorezistentních případů (OS v 5 letech 29 %).

Alo-SCT tedy představuje pro tuto skupinu nemocných významnou alternativu. Je určena především pro chemorezistentní onemocnění nebo vysoce rizikové nemocné, u kterých je pravděpodobnost účinnosti ASCT malá (vysoké IPI, elevace beta-2 mikroglobulinu).

Optimálním postupem je zařazení co nejvíce pacientů do klinických studií.

#### Burkittův lymfom a lymfoblastový lymfom

Obě tyto histologické varianty patří mezi vysoce agresivní lymfomy. Stejně jako lymfoblastová leukemie i lymfoblastový lymfom (LL) u dospělých odpovídá hůře na standardní chemoterapii. Recentní práce [53] nasvědčují tomu, že alo-SCT u dospělých pacientů s akutní lymfatickou leukemií (ALL) se standardním rizikem má větší šanci na dosažení dlouhodobé remise. V rozsáhlé multicentrické studii [54] byla zkoumána role ASCT u vybraných pacientů s LL a Burkittovým lymfomem (BL) (bez postižení CNS a rozsáhlejší infiltrace kostní dřeni), s dosažením 73 % a 40 % EFS v 5 letech. Data EBMT a UK Lymphoma Group [55] neprokázala výhodu ASCT vs standardní chemoterapie v konsolidační léčbě LL. Rozsáhlá srovnávací studie EBMT [31] neprokázala výhodu alo-SCT oproti ASCT v léčbě BL ani LL. Naproti tomu u prognosticky nepříznivých pacientů s LL byla prokázána výhoda alo-SCT oproti ASCT či standardní chemoterapii.

Vzhledem k dobré odpovědi BL na intenzivní chemoterapii je použití trans-

plantační strategie vhodné u vysoce rizikových nebo relabujících nemocných. U LL je pravděpodobně účinnější alo-SCT, její místo však v současnosti není jednoznačné.

#### Folikulární lymfom

Folikulární lymfom (follicular cell lymphoma – FCL) je po DLBCL druhým nejčastějším lymfomem na světě. Přestože je tento typ lymfomu standardní terapií nevyléčitelný, může řada pacientů žít bez významnějších příznaků řadu let. Za posledních 30 let byl medián přežití uvažován kolem 10 let. Tento průběh se mění zavedením monoklonálních protilátek do standardních léčebných protokolů a řada recentních prací nasvědčuje možnému prodloužení mediánu přežití na 12–14 let. Klinický průběh však může být extrémně variabilní, s agresivním průběhem a úmrtím do 1 roku, až po stabilní průběh bez potřeby terapie v průběhu 10–20 let. Zvláště špatnou prognózu mají pacienti s transformací do vyššího stupně malignity, která se může objevit až u 1/3 nemocných. Zavedení monoklonálních protilátek může pravděpodobně snížit počet pacientů indikovaných k SCT.

#### Autologní transplantace

##### Autologní transplantace jako součást první linie u FCL

ASCT může vést k prodloužení remise u FCL. Velké studie prokázaly vyšší počet dosažených CR včetně molekulárních remisí a zlepšení EFS v transplantované skupině, celkové přežití se však signifikantně nelišilo od standardní chemoterapie [56–58]. Rovněž první studie italské skupiny GITMO [59] srovnávající R-CHOP s použitím rituximabu v režimu před ASCT neprokázala rozdíl v OS, navíc excelentní výsledky ASCT u posléze relabujících pacientů svědčí proti jejímu použití v první linii.

Lze shrnout, že ASCT je možno provést jako součást první linie terapie v rámci klinických studií, v současnosti ji však nelze považovat za standardní léčebný postup u FCL.

##### Autologní transplantace v léčbě relapsů FCL

Účinnost ASCT u relabujících FCL byla zkoumána řadou studií. EBMT studie (CUP trial) je dosud jedinou prospektivní

randomizovanou studií, která prokázala jednoznačně vyšší účinnost ASCT oproti standardní chemoterapii a současně nepotvrdila účinnost „in vitro purgingu“ štěpu před ASCT [60]. Celkové přežití ve 4 letech bylo 77 %, 71 % a 46 % pro čistou ASCT, nečištěnou ASCT a chemoterapii. Řada dalších (retrospektivních) rozsáhlejších prací s delší dobou sledování potvrdila účinnost ASCT u relabujících FL; OS v 10 letech 57 % pro netransformované, 56 % v 5 letech pro transformované [61]. Jiná práce uvádí OS 52 % v 10 letech [62]. Významným negativním faktorem v těchto studiích byla vysoká incidence sekundárních MDS/AML (až 15–21 % v 7 letech). Významným faktorem pro rozvoj těchto malignit však bylo především použití TBI v režimu před ASCT. V současnosti lze použití ASCT v léčbě relapsů FL považovat za standardní, bez použití „in vitro purgingu“, u pacientů s infiltrací kostní dřeně méně než 20 % [60].

### Monoklonální protilátky jako součást transplantační strategie u FCL

Bylo prokázáno, že rituximab v udržovací terapii zlepšuje OS a snižuje riziko relapsu [63] a pravděpodobně sníží počet pacientů indikovaných k ASCT. Rituximab však rovněž může vést ke zlepšení výsledků transplantační léčby. Recentní studie prokázala snížení rizika progresu při použití monoklonální protilátky jako součásti přípravného režimu před ASCT [64]. Rovněž použití radio-imunokonjugátů jako součásti ASCT se zdá být nadějnou metodou, především omezením expozice zdravých orgánů se zachováním kurativní dávky radiace na tumor [65].

### Alogenní transplantace u FCL

Řada retrospektivních prací prokázala nižší riziko relapsu ve srovnání s ASCT, což spolu s průkazem dosažení klinických i molekulárních remisí po vysazení imunosuprese nebo podání dárcovských lymfocytů (donor lymphocyte infusion – DLI) svědčí pro nesporný potenciál GVL efektu [66,67]. Hlavním problémem, který brání širšímu použití myeloablativní alo-SCT, je vysoká peritransplantační mortalita, jež stírá výhodu GVL efektu.

Proto je nyní pozornost zaměřena především na RIC-alo, které představují u FL

zvláště atraktivní možnost, a to z hlediska vyššího zastoupení výrazně předléčených, starších nemocných a v neposlední řadě též z hlediska biologického chování folikulárního lymfomu (FL), jejichž pomalý průběh umožňuje pozvolný nástup GVL efektu. Pilotní prací v oblasti RIC-alo představují data z MD Anderson [68] s imponantními výsledky (OS ve 2 letech 80 %). Další práce potvrdily nejlepší výsledky RIC-alo právě ve skupině FL (EBMT data) [33]. Dobrých výsledků bylo dosaženo i s použitím in vivo T-deplece pomocí alemtuzumabu, s významným snížením toxicity dané GVHD při srovnatelném PFS [69]. Excelentní výsledky pak jsou udávány v recentní práci Khouriho (PFS 83 % v 5 letech) s použitím rituximabu peritransplantačně [70]. Retrospektivní francouzská studie [71] prokázala účinnost RIC-alo u relabujících FL (OS ve 3 letech 66 % a 64 % pro pacienty v CR a PR), nicméně chemorezistence a GVHD byly v multivariátní analýze významnými rizikovými faktory (OS 32 % a TRM 63 % ve 3 letech). Jiná studie srovnávající RIC-alo se standardní alo-SCT popisuje vyšší riziko relapsu pro RIC-alo [72].

Přestože existuje řada argumentů pro časnější zařazení alo-SCT v léčbě FL (zachování chemosenzitivity a menšího předléčení), je stále zapotřebí delší sledování dlouhodobé toxicity této metody, která i přes veškeré pokroky zůstává významná. Rovněž není jasná ani volba typu přípravného režimu.

V současnosti tedy neexistuje standardní indikace k provedení alo-SCT u FL, nicméně může představovat kurativní léčebnou modalitu, a proto by měla být v léčbě relapsů zvažována, zejména u mladších nemocných s vhodným dárce.

### Lymfom z plášťových buněk

#### Autologní transplantace u lymfomu z plášťových buněk

Ačkoliv je lymfom z plášťových buněk (mantle cell lymphoma – MCL) historicky označován za indolentní lymfom, ve většině případů se vyznačuje agresivním klinickým průběhem s mediánem přežití kolem 3–4 let [73]. Standardní chemoterapie nevede k dlouhodobé kontrole onemocnění a nepředstavuje kurativní přístup. Proto byly v indukční léčbě zkoušeny různé eskalované režimy a řada

pracovních skupin potvrdila účinnost vysokodávkovaného cytarabinu (HD Ara-C) v různých kombinacích [74,75]. Alternativu těchto časných intenzifikací představuje konsolidace ASCT po standardní chemoterapii [76]. Naproti tomu výhoda přidání rituximabu k eskalované indukci (HyperCVAD/MA) není dosud zcela jasná. Další zlepšení prognózy mladších pacientů s MCL pak představuje jak zařazení rituximabu + HD Ara-C do iniciační terapie, tak následná ASCT s přidáním rituximabu jako součást první linie terapie [77] (PFS v letech 66 %). Tento postup je v současné době v evropských zemích považován za standardní. Nový terapeutický přístup představuje použití radio-imunokonjugátů, jak v indukci, konsolidaci nebo jako součást vysokodávkovaných režimů s ASCT [78].

### Alogenní transplantace u MCL

Alogenní transplantace představuje pravděpodobně jedinou potenciálně kurativní metodu v léčbě MCL. První výsledky RIC-alo z registru EBMT [33] u výrazně předléčených pacientů byly obecně špatné. Nadějnější výsledky byly referovány jednotlivými centry [79–80]. Recentně byla publikována práce popisující 17letou zkušenost MD Anderson Cancer Center s transplantacemi u MCL [81]. Autoři shrnují, že dlouhodobé kontroly lze dosáhnout jednak přidáním rituximabu k ASCT jako konsolidace první remise, u relabujících nemocných pak použitím RIC-alo. Výsledky ASCT v léčbě relapsů MCL jsou špatné, bez známek zlepšení po přidání rituximabu.

### Hodgkinův lymfom

Hodgkinův lymfom tvoří asi 11 % všech lymfomů v západních zemích a zhruba 15 % všech nádorů u mladých dospělých.

Prognóza pacientů s nově diagnostikovaným Hodgkinovým lymfomem (HL) je v současnosti velmi dobrá a téměř 80 % lze iniciační terapií vyléčit [82]. Problém tvoří skupina pacientů, kteří zrelabují po první linii terapie. Jejich prognóza je nejistá.

### Autologní transplantace u HL

V posledních letech je pozornost zaměřena především k nalezení optimálního

prognostického indexu pro pacienty v relapsu s cílem identifikovat nemocné, jejichž prognóza je i po ASCT špatná. Jako negativní prognostické faktory byly popsány: performance status, selhání 2 a více linií chemoterapie, mediastinální postižení [83] nebo B symptomy, extranodální postižení, krátká první CR [84]. Jiné práce uvádějí: postižení kostní dřeně a plic, přítomnost uzlin větších než 2 cm [85] nebo pokročilá stadia při diagnóze, radioterapie před ASCT, krátká 1. CR a přítomnost onemocnění v době ASCT [86]. Dosud největší práce popisující prognostické skóre pro relabující HL pochází z Německa [87]. V multivariantské analýze na souboru 471 pacientů byly identifikovány následující rizikové faktory: doba do relapsu (12 měsíců vs nad 12 měsíců), klinické stadium v relapsu (KS III nebo IV) a přítomnost anémie v době relapsu (u mužů pod 120 g/l; u žen pod 105 g/l Hgb). Období bez selhání léčby (freedom from treatment failure – FFTF) v 5 letech 45 %, 32 % a 18 % pro pacienty se skóre 0–1, 2 a 3. Tento index by mohl sloužit k širšímu použití v rozhodování o klinickém postupu u relabujících nemocných s HL.

### **Autologní transplantace v léčbě relapsů HL**

Řada studií prokázala účinnost ASCT v léčbě relapsů HL s dlouhodobým dosažením přežití bez známek onemocnění (disease-free survival – DFS) kolem 30–65 %. Byly to však zejména dvě randomizované studie, prokazující jednoznačnou výhodu ASCT oproti standardní chemoterapii [88], s FFTF ve 3 letech 55 % vs 34 % [89], které vedly k doporučení ASCT v léčbě prvního relapsu, a to i pro prognosticky nepříznivější pacienty.

### **Autologní transplantace v léčbě primárně refrakterního HL**

Jako primárně refrakterní onemocnění je definována progresse v průběhu první linie terapie nebo do 3 měsíců po jejím skončení. Prognóza těchto nemocných je obecně velmi špatná. Nicméně na rozdíl od situace u non-hodgkinských lymfomů, zhruba 20–30 % nemocných s HL má díky ASCT šanci na vyléčení [90]. Základním prognostickým faktorem u této skupiny nemocných je odpověď na salvage terapii.

Pacienti s primárně refrakterním HL, kteří odpoví na salvage terapii, mají stále šanci na dosažení kontroly onemocnění po ASCT [91,92]. Naopak pacienti, kteří neodpoví na první ani druhou linii terapie, jsou kandidáty pro jiné terapeutické přístupy, jako je např. alogenní transplantace.

Rovněž prognóza pacientů s relapsem po ASCT je převážně špatná, s mediánem přežití kolem 1–2 let, nicméně zde opět záleží na prognostických faktorech, jako je relaps do 12 měsíců po ASCT nebo pokročilá klinická stadia v relapsu, přítomnost extranodálního postižení či anémie pod 100 g/l Hgb.

### **Alogenní transplantace u HL**

Neexistují randomizované studie srovnávající výsledky autologních a myeloablativních alo-SCT, informace jsou tedy dostupné jen na základě registrových dat či retrospektivních srovnání. Data EBMT [31] referují výsledky standardních alo-SCT s OS a PFS ve 4 letech 25 % a 15 % a NRM 52 %, podobné výsledky ukazují též data CIBMTR [93]. Jiné studie udávají podobnou NRM, rovněž však signifikantně nižší riziko relapsu pro alo-SCT vs ASCT [94,95]. Na základě těchto dat lze tedy předpokládat nižší frekvenci relapsů po alo-SCT, avšak díky vysoké toxicitě tato metoda nepřináší žádnou výhodu ve srovnání s ASCT.

V posledních letech byla proto věnována maximální pozornost použití RIC-alo v léčbě prognosticky nepříznivých pacientů s HL. Recentně publikovaná a dosud nejrozsáhlejší studie srovnávající výsledky myeloablativních alo-SCT a RIC-alo u HL pochází z dat EBMT [96]. Přestože bylo ve skupině RIC-alo více významně předlčených nemocných, s vyšším zastoupením předchází ASCT, byly výsledky signifikantně lepší (28 vs 22 % OS a 23 vs 46 % NRM ve 2 letech). Nezávislým negativním prognostickým faktorem byla přítomnost bulky (velké nádorové masy) postižení, chemorezistence a myeloablativní režim. Dosud největší soubor referující výsledky RIC-alo u HL představuje recentní EBMT analýza [97]. Peritransplantační mortalita ve 3 letech byla 21 %, OS a PFS ve 3 letech 43 % a 25 %. Největším problémem zůstává progresse základního onemocnění (59 % v 5 letech), s významně horšími výsledky pro pacienty

s chemorezistentním onemocněním a špatným performance status, pro které ani alogenní transplantace nepřináší zlepšení prognózy. Další práce udává výsledky souboru [98] s významným zastoupením nepřibuzných dárců (matched unrelated donors – MUD) (57 %) s OS a PFS ve 2 letech 64 a 32 %. Naopak britská skupina popisuje výsledky RIC-alo s použitím alemtuzumabu [99] se signifikantně horší NRM ve skupině MUD (34 % vs 7 %). Tato data byla recentně aktualizována [100] a prokázala výhodu RIC-alo oproti standardní terapii pro nemocné s relapsem HL po ASCT. Co se týče alternativních dárců, je zajímavá práce [101] srovnávající výsledky RIC-alo transplantací od příbuzných (identical siblings – IS), nepřibuzných (unrelated donors – URD) a haploidentických dárců s OS v mediánu sledování 20 měsíců 47, 74 a 71 % a incidencí relapsu/progrese 55, 65 a 35 %. Překvapivě lepší výsledky z hlediska rizika relapsu pro skupinu haploidentických transplantací podporují význam GVL efektu u neshodných transplantací. Data o efektu podání DLI svědčí pro existenci GVL efektu v řadě výše uvedených studií, ačkoli není pravděpodobně tak markantní jako u non-hodgkinských lymfomů.

Souhrně lze konstatovat, že role myeloablativní alo-SCT u HL je velmi omezená a většina pacientů indikovaných k alogenní transplantaci je léčena RIC-alo. Přestože se jedná o skupinu výrazně předlčených nemocných (převážně relapsy po ASCT), zhruba třetina až polovina z nich má po RIC-alo šanci na dosažení dlouhodobé kontroly onemocnění. Významným prognostickým faktorem je chemosenzitivita a performance status v době HSCT, typ dárce pravděpodobně nemá na přežití významnější vliv. Přestože je v současnosti ASCT standardní metodou v léčbě relapsů HL, je možné, že budou identifikováni nemocní, například s infiltrací kostní dřeně nebo perzistencí nálezu dle PET/CT, pro které bude zvažována možnost časnějšího zařazení alogenní transplantace.

### **Souhrn a perspektivy**

Transplantační strategie má v léčbě lymfomů významné postavení. Autologní transplantace má standardní místo s kurativním potenciálem v léčbě chemo-

**Tab. 1. Pravděpodobné současné místo transplantací u vybraných typů lymfomů.**

| Typ lymfomu          | Stav onemocnění                          | ASCT      | Alo-SCT       |
|----------------------|------------------------------------------|-----------|---------------|
| DLBCL                | CR 1                                     | zvážit    | ne            |
|                      | PR 1, chemosenzitivní relaps $\geq$ CR 2 | ano       | ne            |
|                      | stabilní onemocnění (ne progrese)        | ne        | zvážit        |
|                      | refrakterní                              | ne        | ne            |
| folikulární lymfom   | CR 1                                     | ne        | ne            |
|                      | PR 1                                     | zvážit    | ne            |
|                      | chemosenzitivní relaps $\geq$ CR 2       | ano       | zvážit        |
|                      | refrakterní                              | ne        | zvážit        |
| MCL                  | CR 1                                     | ano       | zvážit        |
|                      | PR 1                                     | ano       | zvážit        |
|                      | chemosenzitivní relaps $\geq$ CR 2       | zvážit    | ano           |
|                      | refrakterní                              | ne        | zvážit        |
| T-lymfom             | CR 1                                     | zvážit    | zvážit        |
|                      | PR 1                                     | zvážit    | zvážit        |
|                      | chemosenzitivní relaps $\geq$ CR 2       | zvážit    | ano           |
|                      | refrakterní                              | ne        | zvážit        |
| Hodgkinův lymfom     | CR 1                                     | ne        | ne            |
|                      | PR 1                                     | zvážit    | ne            |
|                      | 1. linie – chemorezistentní              | zvážit    | zvážit        |
|                      | chemosenzitivní relaps $\geq$ CR 2       | ano       | ne            |
|                      | relaps po ASCT pozdní/časný              | zvážit/ne | zvážit/zvážit |
| lymfoblastový lymfom | CR 1                                     | ne        | zvážit        |
|                      | PR 1                                     | ano       | ano           |
|                      | chemosenzitivní relaps $\geq$ CR 2       | zvážit    | ano           |
|                      | refrakterní                              | ne        | ne            |
| Burkittův lymfom     | CR 1                                     | ne        | ne            |
|                      | PR 1                                     | ano       | zvážit        |
|                      | chemosenzitivní relaps $\geq$ CR 2       | zvážit    | ano           |
|                      | refrakterní                              | ne        | ne            |

DLBCL (diffuse large B-cell lymphoma) – difúzní velkobuněčný B-lymfom, MCL (mantle cell lymphoma) – lymfom z plášťových buněk, CR 1 (complete remission) – 1. kompletní remise, PR 1 (partial remission) – 1. parciální remise, CR 2 – 2. kompletní remise, ASCT (autologous stem cell transplantation) – autologní transplantace krvetvorných buněk, alo-SCT (allogeneic stem cell transplantation) – alogenní transplantace krvetvorných buněk

senzitivních relapsů DLBCL a HL. Dosud standardní postavení má ASCT rovněž jako součást konsolidace druhé remise u FL. U MCL je použití ASCT jako součást intenzifikované indukce u rizikových nemocných považována rovněž za standardní přístup. Složitější je v současnosti situace u T-lymfomů, kde ASCT má v současnosti své místo v léčbě relapsů ALCL (ALK+), u ostatních rizikových T-lymfomů pak zejména jako součást indukce v rámci klinických protokolů.

V současnosti nelze ASCT doporučit jako standardní metodu v léčbě první linie jak DLBCL, tak FL, přestože použití nových typů eskalované indukce a přípravných režimů může vést ke zlepšení prognózy vysoce rizikových nemocných. Ideální je zařazení takových pacientů do klinických studií.

Perspektivní zlepšení výsledků ASCT představují nové pokroky v předtransplantačních režimech, zejména použití rituximabu jako „in vivo čištění“ štěpu

a dále k dosažení clearance minimální reziduální choroby v udržovací terapii po transplantaci, stejně jako rostoucí použití radio-imunokojugátů jako součásti přípravných režimů.

Alogenní transplantace v léčbě lymfomů zatím standardní postavení nemá. Standardní myeloablativní alo-SCT je díky vysoké toxicitě indikována jen zcela výjimečně, u vybraných mladých nemocných, bez přítomnosti komorbidit. Prokázané snížení NRM při použití RIC-alo

indikace standardní alo-SCT významně snížilo, přesto je zapotřebí delší doba sledování pro zhodnocení skutečné toxicity a incidence relapsů u RIC-alo. V roce 2009 byla publikována poslední doporučení EBMT [102], jejichž součástí jsou i transplantace u lymfoproliferací. V těchto doporučeních alogenní transplantace standardní místo nemá, nicméně ve světle nových poznatků a výsledků recentních studií se pro některé skupiny těchto chorob stává stále častěji zvažovanou alternativou. Jako součást klinických protokolů je zkoumána role RIC-alo v rámci salváge terapie u relapsů MCL, PTCL a HL. V léčbě jiných agresivních lymfomů má své místo pravděpodobně jen u chemosenzitivních, opakovaně relabujících onemocnění, ideálně s minimální přítomností nádoru v době transplantace. U pokročilejších, rychle probíhajících onemocnění představují alternativu tandemové transplantace – ASCT s následnou konsolidací RIC-alo.

V tab. 1 jsou orientační indikace transplantací u popisovaných lymfomů, které vycházejí jak z oficiálních doporučení EBMT, tak z aktuální praxe. Výkon lze ve specializovaných centrech provést, vždy však po důkladném zvážení všech rizik a individuálním posouzení přínosu pro konkrétního pacienta. Důvodem pro zvažování alogenní transplantace nemusí být jen vysoké riziko základního onemocnění, ale i např. nedostatečný sběr pro ASCT, infiltrace kostní dřeně v době plánovaného sběru PBPC apod.

Ideální by bylo zařazení těchto pacientů do klinických protokolů.

## Literatura

1. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K et al. Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy ISCT; European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT. Results of the EBMT activity survey 2005 on haematopoietic stem cell transplantation: focus on increasing use of unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39(2): 71–87.
2. Williams CD, Goldstone AH, Pearce RM et al. Purging of bone marrow in autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a case-matched comparison with unpurged cases by the European Blood and Marrow Transplant Lymphoma Registry. *J Clin Oncol* 1996; 14(9): 2454–2464.
3. van Heeckeren WJ, Vollweiler J, Fu P et al. Randomised comparison of two B-cell purging protocols for patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma: in vivo purging with rituximab versus ex vivo purging with CliniMACS CD34 cell enrichment device. *Br J Haematol* 2006; 132(1): 42–55.

4. Vose JM, Bierman PJ, Enke C et al. Phase I trial of iodine-131 tositumomab with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(3): 461–467.
5. Krishnan A, Nademanee A, Fung HC et al. Phase II trial of a transplantation regimen of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan and high-dose chemotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26(1): 90–95.
6. Yakoub-Agha I, Mesnil F, Kuentz M et al. Allogeneic marrow stem-cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donors (10/10) in patients with standard-risk hematologic malignancy: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24(36): 5695–5702.
7. Avivi I, Montoto S, Canals C et al. Matched unrelated donor stem cell transplant in 131 patients with follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol* 2009; 147(5): 719–728.
8. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7(5): 379–391.
9. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C et al. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol: a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study. *J Clin Oncol* 2000; 18(16): 3025–3030.
10. Gianni AM, Bregni M, Siena S et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1997; 336(18): 1290–1297.
11. Santini G, Salvagno L, Leoni P et al. VACOP-B versus VACOP-B plus autologous bone marrow transplantation for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized trial by the non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16(8): 2796–2802.
12. Milpied N, Deconinck E, Gaillard F et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med* 2004; 350(13): 1287–1295.
13. Betticher DC, Martinelli G, Radford JA et al. Sequential high dose chemotherapy as initial treatment for aggressive sub-types of non-Hodgkin lymphoma: results of the international randomized phase III trial (MISTRAL). *Ann Oncol* 2006; 17(10): 1546–1552.
14. Kluin-Nelemans HC, Zagonel V, Anastasopoulou A et al. Standard chemotherapy with or without high-dose chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: randomized phase III EORTC study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(1): 22–30.
15. Kaiser U, Uebelacker I, Abel U et al. Randomized study to evaluate the use of high-dose therapy as part of primary treatment for „aggressive“ lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20(22): 4413–4419.
16. Mounier N, Gisselbrecht C, Brière J et al. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Prognostic factors in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated by front-line autotransplantation after complete remission: a cohort study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2004; 22(14): 2826–2834.
17. Greb A, Bohlius J, Trelle S et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in first-line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma – results of a comprehensive meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2007; 33(4): 338–346.

18. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007; 109(5): 1857–1861.
19. Vitolo U, Chiappella A, Angelucci E et al. Gruppo Italiano Multiregionale Linfomi e Leucemie (GIMURELL). Dose-dense and high-dose chemotherapy plus rituximab with autologous stem cell transplantation for primary treatment of diffuse large B-cell lymphoma with a poor prognosis: a phase II multicenter study. *Haematologica* 2009; 94(9): 1250–1258.
20. Trnieny M, Pytlík R, Belada D et al. Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma with Rituximab, Intensive Induction and High-Dose Consolidation: The Final Analysis of the Czech Lymphoma Study Group (CLSG) R-Mega-CHOP-ESHAP-BEAM (R-MEB) Trial. *Blood* 2007; 110(11): 14A.
21. Haioun C, Mounier N, Emile JF et al. Rituximab versus observation after high-dose consolidative first-line chemotherapy with autologous stem-cell transplantation in patients with poor-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2009; 20(12): 1985–1992.
22. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salváge chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333(23): 1540–1545.
23. Vellenga E, van Putten WL, van't Veer MB et al. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial. *Blood* 2008; 111(2): 537–543.
24. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004; 103(10): 3684–3688.
25. Gisselbrecht C et al. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15 (suppl; abstr 8509).
26. Coiffier B. Effective immunochemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 2004; 31 (1 Suppl 2): 7–11.
27. Rodríguez J, Caballero MD, Gutiérrez A et al. Autologous stem-cell transplantation in diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma not achieving complete response after induction chemotherapy: the GEL/TAMO experience. *Ann Oncol* 2004; 15(10): 1504–1509.
28. Kewalramani T, Zelenetz AD, Hedrick EE et al. High dose chemo-radiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with primary refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: an intention-to-treat analysis. *Blood* 2000; 96: 2399–2404.
29. Haioun C, Itti E, Rahmouni A et al. [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood* 2005; 106(4): 1376–1381.
30. Chopra R, Goldstone AH, Pearce R et al. Autologous versus allogeneic bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a case-controlled analysis of the European Bone Marrow Transplant Group Registry data. *J Clin Oncol* 1992; 10(11): 1690–1695.
31. Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC et al. European Bone Marrow Transplantation (EBMT) Lymphoma Registry. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(8): 667–678.
32. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997; 89(11): 3909–3918.
33. Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S et al. Lymphoma Working Party of the European Group for Blood

and Bone Marrow Transplantation. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Blood* 2002; 100(13): 4310–4316.

34. Morris E, Thomson K, Craddock C et al. Outcomes after alemtuzumab-containing reduced-intensity allogeneic transplantation regimen for relapsed and refractory non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2004; 104(13): 3865–3871.

35. Armand P, Kim HT, Ho VT et al. Allogeneic transplantation with reduced-intensity conditioning for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: importance of histology for outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14(4): 418–425.

36. Sirvent A, Dhedin N, Michallet M et al. Low non-relapse mortality and prolonged long-term survival after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: Report of the Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16(1): 78–85.

37. Thomson KJ, Morris EC, Bloor A et al. Favorable long-term survival after reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple-relapse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(3): 426–432.

38. Hamadani M, Benson DM Jr, Hofmeister CC et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with relapsed chemorefractory aggressive non-hodgkin lymphomas. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15(5): 547–553.

39. Gutman JA, Bearman SI, Nieto Y et al. Autologous transplantation followed closely by reduced-intensity allogeneic transplantation as consolidative immunotherapy in advanced lymphoma patients: a feasibility study. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36(5): 443–451.

40. Buser AS, Stern M, Bucher C et al. High-dose chemotherapy using BEAM without autologous rescue followed by reduced-intensity conditioning allogeneic stem-cell transplantation for refractory or relapsing lymphomas: a comparison of delayed versus immediate transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39(6): 335–340.

41. Savage KJ, Harris NL, Vose JM et al. International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2008; 111(12): 5496–5504.

42. Blystad AK, Enblad G, Kvaloy S et al. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation in patients with peripheral T cell lymphomas. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(7): 711–716.

43. Song KW, Mollee P, Keating A et al. Autologous stem cell transplant for relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma: variable outcome according to pathological subtype. *Br J Haematol* 2003; 120(6): 978–985.

44. Kewalramani T, Zelenetz AD, Teruya-Feldstein J et al. Autologous transplantation for relapsed or primary refractory peripheral T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2006; 134(2): 202–207.

45. Rodríguez J, Conde E, Gutiérrez A et al. Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Osea, Spanish Lymphoma/Autologous Bone Marrow Transplant Study Group. The adjusted International Prognostic Index and beta-2-microglobulin predict the outcome after autologous stem cell transplantation in relapsing/refractory peripheral T-cell lymphoma. *Haematologica* 2007; 92(8): 1067–1074.

46. Reimer P, Rüdiger T, Geissinger E et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2009; 27(1): 106–113.

47. Corradini P, Tarella C, Zallio F et al. Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2006; 20(9): 1533–1538.

48. Mercadal S, Briones J, Xicoy B et al. Grup per l'Estudi dels Limfomes de Catalunya I Balears (GELCAB). Intensive chemotherapy (high-dose CHOP/ESHAP regimen) followed by autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2008; 19(5): 958–963.

49. Rodríguez J, Conde E, Gutiérrez A et al. Frontline autologous stem cell transplantation in high-risk peripheral T-cell lymphoma: a prospective study from the Gel-Tamo Study Group. *Eur J Haematol* 2007; 79(1): 32–38.

50. Corradini P, Doderio A, Zallio F et al. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol* 2004; 22(11): 2172–2176.

51. Le Gouill S, Milpied N, Buzyn A et al. Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire. *J Clin Oncol* 2008; 26(14): 2264–2271.

52. Valkova V, Benesova K, Vítek A et al. The results of allogeneic transplants in patients with malignant lymphoma—a retrospective analysis of data from the Czech National Registry. *Neoplasma* 2009; 56(1): 76–83.

53. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008; 111(4): 1827–1833.

54. van Imhoff GW, van der Holt B, Mackenzie MA et al. Impact of three courses of intensified CHOP prior to high-dose sequential therapy followed by autologous stem-cell transplantation as first-line treatment in poor-risk, aggressive non-hodgkin's lymphoma: comparative analysis of Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group Studies 27 and 40. Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(16): 3793–3801.

55. Sweetenham JW, Santini G, Qian W et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional-dose consolidation/maintenance therapy as postremission therapy for adult patients with lymphoblastic lymphoma: results of a randomized trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the United Kingdom Lymphoma Group. *J Clin Oncol* 2001; 19(11): 2927–2936.

56. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; 104(9): 2667–2674.

57. Deconinck E, Foussard C, Milpied N et al. GOELAMS. High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by GOELAMS. *Blood* 2005; 105(10): 3817–3823.

58. Sebban C, Mounier N, Brousse N et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 2006; 108(8): 2540–2544.

59. Ladetto M, De Marco F, Benedetti F et al. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO); Intergruppo Italiano Linfomi (IIL). Prospective, multicenter randomized GITMO/IIL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. *Blood* 2008; 111(8): 4004–4013.

60. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003; 21(21): 3918–3927.

61. Sabloff M, Atkins HL, Bence-Bruckler I et al. A 15-year analysis of early and late autologous hematopoietic stem cell transplant in relapsed, aggressive, transformed, and nontransformed follicular lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13(8): 956–964.

62. Montoto S, Canals C, Rohatiner AZ et al. Long-term follow-up of high-dose treatment with autologous hematopoietic progenitor cell support in 693 patients with follicular lymphoma: an EBMT registry study. *EBMT Lymphoma Working Party. Leukemia* 2007; 21(11): 2324–2331.

63. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006; 108(10): 3295–3301.

64. Vose JM, Bierman PJ, Loberiza FR et al. Long-term outcomes of autologous stem cell transplantation for follicular non-Hodgkin lymphoma: effect of histological grade and Follicular International Prognostic Index. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14(1): 36–42.

65. Gopal AK, Gooley TA, Maloney DG et al. High-dose radioimmunotherapy versus conventional high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular non-Hodgkin lymphoma: a multivariable cohort analysis. *Blood* 2003; 102(7): 2351–2357.

66. van Besien K, Loberiza FR Jr, Bajorunaite R et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Blood* 2003; 102(10): 3521–3529.

67. Ingram W, Devereux S, Das-Gupta EP et al. Outcome of BEAM-autologous and BEAM-alemtuzumab allogeneic transplantation in relapsed advanced stage follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2008; 141(2): 235–243.

68. Khouri IF, Saliba RM, Giral SA et al. Nonablative allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for indolent lymphoma: low incidence of toxicity, acute graft-versus-host disease, and treatment-related mortality. *Blood* 2001; 98(13): 3595–3599.

69. Morris E, Thomson K, Craddock C et al. Outcomes after alemtuzumab-containing reduced-intensity allogeneic transplantation regimen for relapsed and refractory non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2004; 104(13): 3865–3871.

70. Khouri IF, McLaughlin P, Saliba RM et al. Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. *Blood* 2008; 111(12): 5530–5536.

71. Vigouroux S, Michallet M, Porcher R et al. French Society of Bone Marrow Graft Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). Long-term outcomes after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for low-grade lymphoma: a survey by the French Society of Bone Marrow Graft Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Haematologica* 2007; 92(5): 627–634.

72. Hari P, Carreras J, Zhang MJ et al. Allogeneic transplants in follicular lymphoma: higher risk of disease progression after reduced-intensity compared to myeloab-

lative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14(2): 236–245.

73. Bosch F, López-Guillermo A, Campo E et al. Mantle cell lymphoma: presenting features, response to therapy, and prognostic factors. *Cancer* 1998; 82(3): 567–575.

74. Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 16(12): 3803–3809.

75. Lefrère F, Delmer A, Suzan F et al. Sequential chemotherapy by CHOP and DHAP regimen followed by high-dose therapy with stem cell transplantation induces a high rate of complete response and improves event-free survival in mantle cell lymphoma: a prospective study. *Leukemia* 2002; 16(4): 587–593.

76. Dreyling M, Lenz G, Hoster E et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005; 105(7): 2677–2684.

77. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A et al. Nordic Lymphoma Group. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 2008; 112(7): 2687–2689.

78. Gopal AK, Rajendran JG, Petersdorf SH et al. High-dose chemo-radioimmunotherapy with autologous stem cell support for relapsed mantle cell lymphoma. *Blood* 2002; 99(9): 3158–3162.

79. Khouri IF, Lee MS, Saliba RM et al. Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; 21(23): 4407–4412.

80. Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after fludarabine and 2 Gy total body irradiation for relapsed and refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2004; 104(12): 3535–3542.

81. Tam CS, Bassett R, Ledesma C et al. Mature results of the M. D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood* 2009; 113(18): 4144–4152.

82. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348(24): 2386–2395.

83. Bierman PJ, Sweetenham JW, Loberiza FR Jr et al. Lymphoma Working Committee of the International Bone

Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Syngeneic hematopoietic stem-cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a comparison with allogeneic and autologous transplantation – The Lymphoma Working Committee of the International Bone Marrow Transplant J Clin Oncol 2003; 21(20): 3744–3753.

84. Reece DE, Barnett MJ, Shepherd JD et al. High-dose cyclophosphamide, carmustine (BCNU), and etoposide (VP16–213) with or without cisplatin (CBV +/- P) and autologous transplantation for patients with Hodgkin's disease who fail to enter a complete remission after combination chemotherapy. *Blood* 1995; 86(2): 451–456.

85. Horning SJ, Chao NJ, Negrin RS et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's disease: analysis of the Stanford University results and prognostic indices. *Blood* 1997; 89(3): 801–813.

86. Sureda A, Constans M, Iriando A et al. Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Osea Cooperativa Group. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Ann Oncol* 2005; 16(4): 625–633.

87. Josting A, Franklin J, May M et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol* 2002; 20(1): 221–230.

88. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993; 341(8852): 1051–1054.

89. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M et al. German Hodgkin's Lymphoma Study Group; Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9323): 2065–2071.

90. Constans M, Sureda A, Terol MJ et al. Autologous stem cell transplantation for primary refractory Hodgkin's disease: results and clinical variables affecting outcome. *Ann Oncol* 2003; 14(5): 745–751.

91. Moskowitz CH, Kewalramani T, Nimer SD et al. Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2004; 124(5): 645–652.

92. Josting A, Rueffer U, Franklin J et al. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2000; 96(4): 1280–1286.

93. Gajewski JL, Phillips GL, Sobocinski KA et al. Bone marrow transplants from HLA-identical siblings in advanced Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1996; 14(2): 572–578.

94. Anderson JE, Litzow MR, Appelbaum FR et al. Allogeneic, syngeneic and autologous transplantation for Hodgkin's disease: the 21-year Seattle experience. *J Clin Oncol* 1993; 11(12): 2342–2350.

95. Akpek G, Ambinder RF, Piantadosi S et al. Long term results of blood and marrow transplantation for Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19(23): 4314–4321.

96. Sureda A, Robinson S, Canals C et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2008; 26(3): 455–462.

97. Robinson SP, Sureda A, Canals C et al. Lymphoma Working Party of the EBMT. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica* 2009; 94(2): 230–238.

98. Anderlini P, Saliba R, Acholonu S et al. Fludarabine-melphalan as a preparative regimen for reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: the updated M.D. Anderson Cancer Center experience. *Haematologica* 2008; 93(2): 257–264.

99. Peggs KS, Hunter A, Chopra R et al. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. *Lancet* 2005; 365(9475): 1934–1941.

100. Thomson KJ, Peggs KS, Smith P et al. Improved outcome following reduced intensity allogeneic transplantation in Hodgkin's lymphoma relapsing post-autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(9): 765–770.

101. Burroughs LM, Maris MB, Sandmaier BM et al. HLA-matched related or unrelated donor nonmyeloablative conditioning and hematopoietic cell transplant for patients with advanced Hodgkin's lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10: 73.

102. Ljungman P, Bregni M, Brune M et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45(2): 219–234.

# Vliv onkologické léčby na lidskou reprodukci

## Impact of Oncological Treatment on Human Reproduction

Huser M.<sup>1</sup>, Šmardová L.<sup>2</sup>, Ventruba P.<sup>1</sup>, Mayer J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno

<sup>2</sup> Interní hematologicko-onkologická klinika LF MU a FN Brno

### Souhrn

Jedním z častých trvalých následků onkologické léčby v reprodukčním věku bývá neplodnost. Cílem práce je shrnutí současných poznatků o vlivu základních modalit onkologické léčby na lidskou reprodukci. V článku je popsán vliv radioterapie, chemoterapie a chirurgické léčby v malé pánvi na reprodukční schopnosti mužů a žen. Chemoterapie i radioterapie redukuje folikulární ovariální rezervu, která je hlavním determinujícím faktorem předčasného ovariálního selhání. Jsou představeny moderní ukazatele ovariální rezervy, které mohou v běžné klinické praxi významně pomoci při zhodnocení míry rizika poškození gonadálních buněk v důsledku onkologického onemocnění či jeho kurativní léčby. Pokud je u onkologického pacienta ve fertilním věku dobrá šance na trvalé vyléčení nádorového onemocnění, je možné zvážit některou z moderních technik reprodukční ochrany ve spolupráci s odborníky v oblasti reprodukční medicíny.

### Klíčová slova

neplodnost – chemoterapie – radioterapie – předčasné ovariální selhání

### Summary

Infertility is one of the most common permanent implications of oncology treatment of patients in reproductive age. The aim of this paper is to summarize current knowledge about the impact of basic modalities of oncology treatment on human reproduction. The authors describe the influence of chemotherapy, radiotherapy and pelvic surgery on the reproductive functions of men and women. Both chemotherapy and radiotherapy diminish the ovarian reserve of follicles, which is the main determining factor of premature ovarian failure. Modern markers of ovarian reserves are introduced, which in common clinical practice can effectively help to evaluate the risk of irreversible damage to the gonadal cells done by oncological disease or its curative treatment. If there is a good chance to permanently cure malignant disease in an oncological patient of fertile age, it is advisable to consider new modern techniques of reproductive protection in cooperation with reproductive medicine specialists.

### Key words

infertility – chemotherapy – radiotherapy – premature ovarian failure

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

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

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

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



**MUDr. Martin Huser, Ph.D.**

Gynekologicko-porodnická klinika  
LF MU a FN Brno

Obilní trh 11

602 00 Brno

e-mail: martin.huser@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 7. 2. 2010

Přijato/Accepted: 29. 3. 2010

## Úvod

Mezi časté a dlouhodobé nežádoucí účinky onkologické léčby patří neplodnost. Validní data o incidenci neplodnosti po onkologické léčbě obecně jsou v dostupná literatuře nedostatečná. U vybraných dobře léčitelných malignit existují data sledující porodnost žen po ukončení protinádorové léčby, jejich vyhovující hodnota je ovšem velmi heterogenní. Zajímavá je retrospektivní studie MORHO českých autorů Fridrichové et al, která sleduje vliv léčby Hodgkinova lymfomu (HL) na porodnost těchto žen v období 25 let. Studie sledovala fertilitu u celkem 172 žen, po 25 letech jich přežilo celkem 96 (56%). Z nich porodilo celkem 34 žen (35%) a narodilo se celkem 75 dětí (2,2 dětí za jednu ženu). Více než polovina vyléčených žen (65%) děti neměla, a mohly tedy trpět nechtěnou neplodností [1].

Neplodnost může být indukovaná chemoterapií, radioterapií, operační léčbou nebo nejčastěji kombinací těchto modalit. Předčasná neplodnost a dřívější nástup menopauzy či andropauzy má významný vliv na kvalitu života pacienta a na jeho vnímání sebe sama. Pro pacienta se jedná o podstatný problém, protože většina z nich ve svém produktivním věku očekává normální reprodukční život.

Samotná přítomnost a růst nádoru ovlivňuje funkci některých endokrinních orgánů a žláz. Velmi citlivým ukazatelem zdravotního stavu pacienta je kvalita a počet spermií v testes mužů. Zhoršení spermiogramu může být jedním z prvních symptomů závažného onemocnění. Mezi nejčastější nádory vyskytující se v reprodukčním věku u mužů patří testikulární nádory a maligní lymfomy, zejména Hodgkinův lymfom (HL). Je známo, že muži s lymfomy trpí ještě před zahájením onkologické léčby poruchami spermatogeneze, přestože hodnoty gonadotropinů zůstávají v normě [2]. Úbytek normálních spermií nekoreluje u pacientů s HL se stadiem onemocnění a tkáň testes neobsahuje nádorové buňky. Tyto poruchy spermatogeneze jsou vysvětlovány imunitními mechanismy – změnou poměru subpopulací lymfocytů inhibujících a stimujících spermatogenezi [3]. Také pa-

cienti s testikulárními nádory mají před zahájením léčby významné poruchy ve spermiogramu. Mezi neplodnými muži je poměrně vysoká incidence (cca 1%) carcinoma in situ testes [4]. Poruchy spermatogeneze u testikulárních nádorů jsou vysvětlovány zejména autoimunitními (protilátky proti spermiím) a endokrinními mechanismy (elevace lidského choriového gonadotropinu, alfa-fetoproteinu, estradiolu nebo luteinizačního hormonu).

Validní zhodnocení míry rizika poškození gonadálních buněk v důsledku onkologického onemocnění či jeho léčby je často těžký oříšek pro pacienta i pro jeho lékaře. Situaci ztěžuje zejména nedostatek spolehlivých a dostatečně přesných prognostických faktorů. Cílem této práce je shrnutí současných poznatků o vlivu základních modalit onkologické léčby na lidskou reprodukci. Tyto údaje mohou pomoci lékařům i jejich pacientům odhadnout míru rizika poškození reprodukčních funkcí v důsledku onkologické léčby a případně navrhnout pacientovi možnost prevence tohoto poškození pomocí klinicky zavedených preventivních postupů či nových experimentálních metod asistované reprodukce.

## Chirurgická léčba

Chirurgická léčba v pánevní a tříselné kanále významným způsobem ovlivňuje fertilitu mužů i žen. U mužů způsobuje zejména neurogenní dysfunkce, jako poruchy erekce a ejakulace. Nejčastěji se jedná o neschopnost ejakulace či retrográdní ejakulaci do močového měchýře. V těchto případech významně pomáhají moderní metody léčby mužské neplodnosti. Jen jedna spermie stačí na oplození oocyty pomocí metody intracytoplazmatické injekce spermie (ICSI). Pacienti po jednostranné orchiektomii (většinou pro maligní tumor) mají oligospermii zhruba v polovině případů a dochází u nich k elevaci gonadotropinů, zejména luteinizačního hormonu (LH). Jejich šance na spontánní koncepci rapidně klesá, a jsou tedy častými klienty center asistované reprodukce [2].

Ženy po chirurgických zákrocích na ovariu mají významně sníženou ovariální rezervu primordiálních folikulů. Po

jednostranném odstranění ovaria nebo jeho části nebývá menstruační cyklus ženy narušen. Zbývající ovariální tkáň je schopna zvýšit produkci ovariálních steroidů. Často však dochází k přechodnému či trvalému zvýšení hladin gonadotropinů, zvláště folikulostimulačního hormonu (FSH). Zbylá zásoba ovariálních folikulů se vyčerpá dříve a ženě hrozí zvýšené riziko předčasného ovariálního selhání. Proto je vhodné ženám po chirurgické léčbě ovarií doporučit těhotenství co nejdříve. Období mateřství není vhodné v těchto případech odkládat příliš dlouho, nicméně přesná časová doporučení neexistují. Riziko předčasného ovariálního selhání závisí zejména na věku ženy a na rozsahu chirurgického výkonu. Navíc v těchto případech existuje výrazná individuální variabilita.

## Radioterapie

Radioterapie se využívá v léčbě mnoha malignit, buď samostatně, či v kombinaci s chemoterapií a chirurgickou léčbou. Germinální buňky jsou velmi citlivé na ionizující záření, které ireverzibilně poškozuje jejich DNA. Riziko poškození funkce gonád závisí zejména na věku, dávce záření a místu ozáření. Největší riziko představuje léčba nádorů pánevní oblasti, tedy ovarií, testes, dělohy, močového měchýře či tlustého střeva a konečníku. Významné riziko existuje také při léčbě nádorů mozku a míchy nebo po celotělovém ozáření (total body irradiation – TBI), které se používá u maligních lymfomů a leukémií v rámci přípravných režimů před transplantací kostní dřeně (bone marrow transplantation – BMT). Míru poškození gonadálních buněk je možné ovlivnit radiačními štíty na oblast pánve či testes. V případě nutnosti kombinace radioterapie s chemoterapií je prognóza quod fertilitatem ještě horší.

Po ozáření oblasti pánve u mužů můžeme vidět dočasnou oligospermii po dávce 0,2 Gy. Dávky ionizujícího záření vyšší než 2 Gy vyvolávají již ireverzibilní azospermii. Produkce androgenů v buňkách testes bývá narušena při dávkách záření nad 20 Gy. Následkem vyšších dávek záření je azospermie, pokles libida, nízké hladiny testosteronu, hypogonadismus a často hyperprolaktinémie [5].

Dávka poškozující polovinu zásoby ovariálních folikulů u žen (LD50) je odhadována na 4 Gy. U žen do 40 let věku bývají všechny ovariální folikuly zničeny po dávce záření kolem 20 Gy. U starších žen stačí ke zničení folikulárního poolu mnohem menší dávka záření – jen 6 Gy [6]. Bath et al studovali riziko předčasného ovariálního selhání u žen, které v dětství musely podstoupit celotělové ozáření. Průměrná dávka záření byla 4 Gy a 6 z 8 těchto žen byl postiženo ovariálním selháním [7]. Ozařování ve více frakcích poškozují ovariální buňky asi o 25 % méně. V těchto případech u pacientky nedojde k ireverzibilnímu poškození vaječníku s trvalou amenorhoe, ale tyto ženy mají významně zvýšené riziko rozvoje předčasného ovariálního selhání. Relativní riziko (RR) vzniku předčasného ovariálního selhání po ozáření dávkou 20 Gy je pouze 1,02. Ovšem při dávkách záření nad 35 Gy toto riziko roste na 3,27 [8].

### Chemoterapie

Gonadální buňky jsou velmi citlivé na chemoterapii. Jejich poškození je jedním z nejčastějších pozdních vedlejších efektů tohoto typu léčby. Míra poškození fertility závisí na typu nádorového onemocnění, věku pacientky, druhu použitého cytostatika v rámci léčebných protokolů a dosažení jeho kumulativní dávky. Cytostatika můžeme rozdělit podle mechanismu jejich účinku do několika základních skupin – alkylační látky, antimetabolity, antimitotika (blokátory tvorby buněčných mikrotubulů), interkalující látky, radiomimetika (blokátory reparačních mechanismů nukleových kyselin), blokátory topoizomerázy a další specifické látky s různým mechanismem účinku. Vedle těchto klasických cytostatik je v současné době již nemyslitelnou součástí protinádorové léčby skupina léků s cíleným účinkem proti danému typu nádorových buněk. Zaměřují se na terapeutické cíle na buněčné a molekulární úrovni a různým způsobem ovlivňují buněčnou proliferaci nádorových buněk. Většinou se nevyznačují tak závažnými nežádoucími účinky jako klasická cytostatika, nicméně spolehlivé údaje o jejich případné gonadotoxicitě zatím nejsou k dispozici [9].

Cytostatika se většinou používají v kombinaci k zajištění lepšího léčebného efektu, při použití tohoto postupu bohužel roste i riziko vzniku nežádoucích účinků. Gonadální buňky jsou citlivé nejvíce na alkylační látky a z nich zejména na cyklofosfamid (CFM). Přehled kumulativních dávek tohoto a dalších gonadotoxických cytostatik shrnuje tab. 1.

Poškození zárodečných buněk můžeme vidět nejčastěji po léčbě testikulárních nádorů (pokud je možné zachovat jedno varle), maligních lymfomů (Hodgkinův lymfom a skupina non-hodgkinských lymfomů) a sarkomů (osteosarkom, Ewingův sarkom a další). Pacienti léčení pro leukémie mívají narušenu fertilitu zejména v případě nutnosti transplantace kostní dřeně. Tato léčba, která se v terapii hematologických malignit používá zvláště v posledních dvou desetiletích, je velmi efektivní a výrazně zvyšuje šance pacienta na přežití a na trvalé vyléčení. Před samotnou transplantací kostní dřeně je nutné podání vysokodávkované chemoterapie často v kombinaci s celotělovým ozářením. V těchto případech bývá trvalé ireverzibilní poškození gonád téměř pravidlem a spontánní úprava reprodukčních funkcí po této léčbě bývá velmi vzácná [11].

Věk pacienta, zejména u žen, je nejvýznamnějším faktorem determinujícím míru gonadálního poškození. Klinické studie ukazují, že starší ženy mají významně vyšší riziko trvalého poškození ovaria po chemoterapii než jejich mladší kolegyně. Předpokládá se, že léčba chemoterapií v období před pubertou ovlivňuje reprodukční funkce méně než léčba v reprodukčním věku. Objektívni důkazy pro toto tvrzení bohužel neexistují. Protinádorová léčba způsobuje u žen zničení všech ovariálních folikulů, což vede ke vzniku předčasného ovariálního selhání. Takto postižené ženy jsou nejen trvale neplodné, ale nacházejí se i ve stavu předčasné menopauzy se všemi dlouhodobými důsledky na organismus. Cytostatika ničí folikulární buňky ovarii urychlením procesu apoptózy. U starších žen dochází k předčasnému ovariálnímu selhání v důsledku deplece folikulů ihned po ukončení chemoterapie. U žen do 30 let věku je folikulární rezerva větší. V těchto případech, kdy nejsou zničeny

**Tab. 1. Cytotoxický účinek chemoterapeutik na spermatogenezi. Kumulativní dávky cytostatik vyvolávající trvalou azoospermii u více než 50 % pacientů [podle 10].**

|               |                      |
|---------------|----------------------|
| cyklofosfamid | 7,5 g/m <sup>2</sup> |
| prokarbazin   | 4,0 g/m <sup>2</sup> |
| chlorambucil  | 1,4 g/m <sup>2</sup> |
| lomustin      | 1,0 g/m <sup>2</sup> |
| cis-platina   | 0,6 g/m <sup>2</sup> |
| carmustin     | 0,5 g/m <sup>2</sup> |

všechny primordiální folikuly, dojde po chemoterapii většinou k obnovení menstruačního cyklu i procesu ovulace. Toto znovunabytí reprodukčních funkcí ženy je ovšem jen krátkodobé, protože jejich ovariální rezerva je v důsledku chemoterapie významně snížena. Obnovení menstruačního cyklu po chemoterapii tedy není přesným ukazatelem míry poškození folikulárního aparátu ovaria. Ženy po onkologické léčbě by neměly odkládat období mateřství příliš dlouho i v těch případech, kdy dojde ke spontánnímu obnovení menstruačního cyklu [12].

Další významný faktor v odhadu rizika poškození ovaria představuje typ chemoterapie. Klinické studie popisující vznik amenorhoe a předčasné ovariálního selhání po léčbě chemoterapií jsou k dispozici zejména u žen. Nejčastějším nádorem u žen je karcinom prsu. V případě podání chemoterapie jsou její součástí nejvíce metotrexát, antracykliny a cyklofosfamid. Výsledky studie Lowera et al ukazují, že původně premenopauzální ženy mají již jeden rok po ukončení léčby trvalou amenorhoe až ve 46 % případů [13]. V léčbě Hodgkinova lymfomu došlo k výraznému zlepšení šancí žen na zachování fertility v důsledku zavedení nových chemoterapeutických protokolů v posledním desetiletí. Dříve používané léčebné režimy MOPP a COPP (mechlorethamin, resp. cyklofosfamid, vincristin, prokarbazin a prednizon) vedly k trvalému poškození ovaria až v 60 % případů. U časných stadií této nemoci v současnosti dominuje režim ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin a dakarbazin). Procento žen s trvale poškozenými ovarii je v tomto případě výrazně nižší – je odhadováno

Tab. 2. Riziko vzniku předčasného ovariálního selhání v závislosti na druhu použitého cytostatika [podle 18].

| Cytostatikum         | Alkylační látky | Deriváty platiny | Antimitotika | Antimetabolity | Radiomimetika |
|----------------------|-----------------|------------------|--------------|----------------|---------------|
| směrodatná odchylka* | 4,12            | 1,85             | 1,45         | 0,75           | 0,59          |

\* Směrodatná odchylka vyjadřuje míru odchylky hodnot od aritmetického průměru. Hodnota nula vyjadřuje aritmetický průměr (čím vyšší je hodnota směrodatné odchylky, tím je vyšší riziko ovariálního selhání po chemoterapii).

na 1–17 % případů [14,15]. V léčbě non-hodgkinských lymfomů je situace mírně horší, procento žen s trvalou amenorhoe se díky intenzivnější léčbě pohybuje podle dostupných studií mezi 40–65 % [16]. Pouze velmi málo informací máme o účincích moderní chemoterapie na poškození ovariálních buněk u sarkomů.

Podání cytostatik je dále běžnou součástí léčby pacientů s autoimunitními nemocemi. Pulzní terapie cyklofosfamidem se často používá u pacientů s lupus erythematoses, u nichž se rozvíjí poškození ledvin či nervové soustavy. Riziko trvalého poškození ovaria závisí v tomto případě zejména na délce léčby a pohybuje se podle dostupných studií mezi 25–40 % [17].

Většina onkologických pacientů dostává kombinovanou chemoterapii s využitím několika cytostatik s různým mechanismem účinku. Ke zhodnocení míry rizika poškození ovaria jednotlivými druhy cytostatik je možné použít výsledky zajímavé studie na 168 pacientech, která analyzuje věkově specifické relativní riziko vzniku předčasného ovariálního selhání [18]. Toto riziko bylo obecně zhodnoceno na 34 % u všech pacientů zahrnutých do studie. Pro různé druhy použitých cytostatik je stanovena určitá směrodatná odchylka rizika ovariálního selhání (odds ratio – OR). Největší hrozbu představují v tomto případě alkylační cytostatika. Riziko vzniku předčasného ovariálního selhání v závislosti na druhu použitého cytostatika vyčíslené na základě této studie dobře demonstruje tab. 2.

### Vliv onkologické léčby na ovarium

Chemoterapie i radioterapie redukuje ovariální rezervu, která je hlavním determinujícím faktorem ovariálního selhání. Mnoho pacientek po onkologické léčbě

má několik let pravidelný menstruační cyklus, ale později může dojít k nástupu předčasné menopauzy.

Nejznámější endokrinní změnou související s věkem ženy je nárůst **hladiny folikuloestimulačního hormonu (FSH) v krvi**. Nárůst začíná ve věku 35–40 let a postupně se zvyšuje až k menopauzálním hodnotám. Sérová hladina FSH 2. až 4. den menstruačního cyklu (tzv. „bazální“ FSH) je známým ukazatelem ovariální rezervy a prediktorem účinnosti ovariální stimulace při léčbě neplodnosti metodami in vitro fertilizace (IVF). Nicméně existuje výrazná variabilita hodnot tohoto klinického diagnostického testu, navíc hodnoty jsou často výrazně odlišné v průběhu několika menstruačních cyklů a ovlivnitelné exogenními faktory a léky (nejčastěji hormonální antikoncepcí). Pouze relativně vysoké hodnoty FSH predikují vyčerpání ovariální rezervy, a test má tudíž jen omezenou prognostickou cenu při hodnocení šance ženy na úspěšnou fertilitu. Sérové hladiny podobného gonadotropinu **luteinizačního hormonu (LH)**, stejně jako hladiny ovariálních steroidů estradiolu a progesteronu, dostatečně nekorelují se schopností ženy otěhotnět, a nejsou tedy dobrými ukazateli reprodukčního potenciálu ovaria.

Glykoproteiny **inhibiny** (jak napovídá jejich název) potlačují produkci FSH v hypofýze a jsou produkovány granulovými buňkami ovaria. Inhibin A je produkován granulovými buňkami dominantního ovulačního folikulu, zatímco inhibin B je vytvářen v menších preantrálních folikulech. Další ovariální endokrinní působek aktivin je antagonistou inhibinu a zvyšuje produkci FSH v hypofýze. Na aktivin působí endokrinní hormon folistan, který po navázání na jeho molekulu inaktivuje jeho účinek, a tudíž zabrání nárůstu FSH v séru. Sérová hladina inhibinu B dobře koreluje

s funkční rezervou antrálních folikulů v ovariu a změny sérových hladin tohoto působku jsou přesnějším a rychlejším ukazatelem poklesu ovariální rezervy než obecně známé bazální hodnoty FSH. Nicméně inhibiny nemusí být současně dobrým prediktorem úspěchu léčby metodami IVF. Pro úplnost ukazatelů funkčnosti ovariální tkáně je také nutné se zmínit o počtu antrálních folikulů do 10 mm v průměru měřených vaginální ultrasonografií na počátku menstruačního cyklu. Jedná se o poměrně citlivý a přesný ukazatel ovariální odpovědi na hormonální stimulaci, hojně užívaný v klinické praxi center asistované reprodukce [19].

V poslední době získal mnoho vědecké popularity také **anti-müllerian-ský hormon (AMH)**. Jedná se o glykoprotein produkován granulovými buňkami preantrálních folikulů v ovariu. Je secernován od závěrečného stadia prenatalního vývoje plodu až do menopauzy. Bylo zjištěno, že AMH působí v ovariu jako inhibitor folikulogeneze v jejím časném stadiu. Mechanismus jeho účinku spočívá v zábraně proliferace granulových buněk, která je indukována gonadotropiny, zejména pomocí FSH. Pokles sérové hladiny AMH dobře koreluje se zvyšujícím se věkem ženy, a tyto změny je možné sledovat o několik měsíců až let dříve než u ostatních výše zmíněných hormonálních ukazatelů ovariální funkce. Ve studii Van Rooije s pacienty léčenými metodou IVF sérové hladiny AMH dobře korelovaly s počtem získaných oocytů. Naopak nízké hladiny AMH předvídaly špatnou odpověď na hormonální stimulaci [20].

Všechny zmiňované endokrinní ukazatele kromě AMH vypovídají o funkci granulových buněk, které jsou součástí rostoucích ovariálních folikulů a podléhají regulaci mechanismem zpětné vazby cestou hypotalamo-hypofyzární

osy. Tyto endokrinní faktory tedy nejsou ukazatelem počtu „spících“ folikulů v klidovém stadiu folikulogeneze. Proto mají z hlediska sledování ovariální rezervy pouze limitovanou výpovědní hodnotu. Hodnoty AMH produkované buňkami malých primordiálních a primárních folikulů mohou být slibným prediktorem časných stadií ovariálního stárnutí [21]. Zajímavý kalkulátor ovariální rezervy využívající k výpočtu počet antrálních folikulů, objem ovaria a AMH je volně k dispozici na [www.medwebtools.com](http://www.medwebtools.com).

V dostupných klinických studiích zabývajících se studiem vlivu onkologické léčby na ovariální funkce se používají většinou výše zmíněné nepřímé ukazatele ovariální rezervy. Studie neřeší možný vliv dávky ani typu cytostatika [8]. Práce sledující pokles počtu primordiálních folikulů v závislosti na dávce cyklofosfamidů jasně ukazují, že riziko poškození ovaria chemoterapií závisí zejména na typu a dávce použité látky. Rozhodně se nejedná se o závislost typu „vše nebo nic“. Pokud dojde ke zničení poloviny všech primordiálních folikulů, klinicky se to nijak neprojeví a žena bude mít opět pravidelný menstruační cyklus. Bylo by možné říci, že ovaria byla chemoterapií nedotknuta, nicméně opak je pravda a po několika letech normální funkce vaječníků dojde k nástupu předčasné menopauzy.

Klinická i experimentální data ukazují, že u žen po úspěšném ukončení onkologické léčby není vhodné dlouho odkládat období otěhotnění a mateřství. Pacientky by měly otěhotnět pokud možno do několika málo let poté, co byly svým onkologem prohlášeny za vyléčené.

Onkologická léčba způsobuje změny v buňkách na úrovni DNA. Tyto genové mutace se mohou přenášet na další generace během reprodukce jedinců, kteří tuto léčbu podstoupili. Animální studie ukazují, že tato genová poškození zvyšují riziko vrozených vývojových vad u dětí vyléčených onkologických pacientů [22]. Nicméně dosud provedené humánní studie tyto obavy nepotvrzují [23]. Pro tuto diskrepanci existuje několik vysvětlení. Zmiňované studie zkoumají pouze malé soubory pacientů, a nemají proto dostatečnou výpovědní hodnotu. Navíc v období mezi ukonče-

ním onkologické léčby a koncepcí mohla nastat oprava genetických defektů fyziologickými reparačními mechanismy. Také mohlo dojít k selekci lepšího genetického materiálu při použití metod asistované reprodukce (výběr morfologicky zdravé spermie před ICSI, prodloužená kultivace a selekce embryí). V současné době není definováno žádné optimální období, po jehož uplynutí je vhodné usilovat u onkologických pacientů o koncepci – třeba i s pomocí metod asistované reprodukce. K zodpovězení těchto otázek je nutné dlouhodobé sledování dětí onkologických pacientů.

### Vliv onkologické léčby na ostatní reprodukční orgány ženy

Normální reprodukce je možná u obou pohlaví jen tehdy, pokud existuje souhra mezi činností gonád a hormonální hypotalamo-hypofyzární osou. U ženy musí být navíc zachována fyziologická funkce dělohy, a zejména receptivní schopnosti jejího endometria přijmout embryo. Těhotenství je možné docílit s pomocí moderních metod dárčovství gamet bez vlastních zárodečných buněk, ale zachování dělohy je bezpodmínečně nutné. Při absenci ovariálních steroidů je endometrium zcela inaktivní. Pokud nedojde k jeho funkčnímu poškození, je možné dodáním adekvátních dávek steroidních hormonů docílit jeho opětovné funkčnosti s následnou implantací embrya a úspěšným pokračováním těhotenství. Ženy, které podstoupily radioterapii pánve či celotělové ozáření, mají významně snížen celkový objem a prokrvení dělohy. Tyto nepříznivé změny snižují schopnost implantace embrya a zvyšují riziko potratu, předčasného porodu a narození nezralého novorozence. K obnovení fyziologických vlastností dělohy, a zvláště endometria, může pomoci dlouhodobá hormonální substituce.

Radioterapie produkuje v buňkách neopravitelné změny generováním zlomů v DNA. Dalším mechanismem, kterým radioterapie a chemoterapie poškozuje buňky reprodukčního systému, je indukce apoptózy v buňkách. Animální studie ukazují, že tento druh toxicity je zprostředkovan stejnými signály a metabolickými pochody jako fyziolo-

gická atrezie folikulů během fetálního vývoje gonád.

Degenerativní změny v důsledku chemoradioterapie na děloze, pochvě a vulvě jsou kombinací přímého poškození těchto orgánů a sekundárních změn při nedostatku steroidních hormonů. U pacientů léčených pomocí transplantace kostní dřeně může navíc dojít k reakci štěpu proti hostiteli (graft versus host disease – GVHD). Tato obávaná a dosti častá potransplantační komplikace je významným způsobem zodpovědná za další poškození reprodukčního systému ženy. Jedná se zejména o atrofii ovarii, dělohy či varlat.

Radiační poškození hypotalamu či hypofýzy u obou pohlaví vede k narušení hypotalamo-hypofyzární osy a potažmo gonadální funkce. Projeví se často až několik měsíců či let po ukončení ozařování. Experimentální studie na mozkové tkáni ukazují, že hypotalamus je na toto poškození více senzitivní než hypofýza. Důvod takto rozdílné zranitelnosti obou mozkových struktur však není znám [24].

Léčba chemoterapií neovlivňuje negativním způsobem perinatální výsledky. Vyšší riziko potratu, předčasného porodu či mrtvorozenost u žen léčených dříve chemoterapií nebylo popsáno [25].

U pacientů po onkologické léčbě se setkáváme se sexuálními dysfunkcemi. Jedná se zejména o poruchy erekce a ejakulace, dyspareunii, poševní atrofie a stenózy. Jejich incidence se pohybuje mezi 25–50 % mužů i žen [26]. Příčina těchto poruch bývá z velké části psychogenní, organické poškození reprodukčních orgánů bývá spíše druhotné. Péče sexuologa a psychiatra představuje v této problematice zásadní klíč k úspěchu [27]. Léčba z pohledu gynekologa či urologa bývá většinou podpůrná a symptomatická.

### Závěr

Pokud je u onkologického pacienta ve fertilním věku dobrá šance na trvalé vyléčení nádorového onemocnění, měla by být zvážena některá z technik reprodukční ochrany.

Moderní metody asistované reprodukce mohou dnes nabídnout vyléčeným onkologickým pacientům šanci na vlastní rodinu, často však za cenu kom-

promisů a nutnosti využití darovaných vajíček či spermií. V moderní reprodukční medicíně dnes existují klinické i experimentální metody, jejichž pomocí je možné významným poruchám reprodukce způsobeným onkologickou léčbou předejít nebo výrazně zmírnit jejich tíži. Tyto techniky asistované reprodukce v současnosti dokážou významným způsobem přispět k záchraně reprodukčního potenciálu mladých mužů a žen. Každá z těchto metod má však své výhody a limity. Rutinně používanou klinickou metodou je zatím stále kryokonzervace spermií u mužů a ovariální stimulace s kryokonzervací embryí u žen. Podpůrná léčba pomocí analog gonadoliberinu během chemoterapie se rovněž stává již běžně akceptovaným postupem v klinické praxi mnoha onkologických center. Techniky kryokonzervace oocytů či ovariální tkáně představují mnohdy efektivní alternativu u vybraných skupin pacientek.

Komplexní ochrana reprodukčních funkcí žen vyžaduje včasnou a úzkou spolupráci onkologického centra s pracovištěm reprodukční medicíny. V praxi je možné tuto součinnost zabezpečit vytvořením mezioborového centra ochrany reprodukce (COR). Naše pracoviště se problematice fertility onkologických pacientů věnuje dlouhodobě a COR byla na Gynekologicko-porodnické klinice LF MU a FN Brno formálně založena v roce 2009 ([www.ivfbrno.cz/cor](http://www.ivfbrno.cz/cor)).

Klinická praxe v této oblasti vyžaduje rychlou reakci a pomoc celého týmu odborníků ještě před zahájením léčby nádorového onemocnění. Naším pacientům poskytujeme první konzultaci v problematice reprodukční ochrany do 24–48 hod od prvního telefonického kontaktu. Jsme si vědomi toho, že závažná rozhodnutí ohledně léčby nádorového onemocnění je nutné učinit rychle. Naším cílem je seznámit pacienta s dostupnými možnostmi na záchranu reprodukčních funkcí organismu včetně

výsledků a šancí na úspěch a realizovat doporučené metody reprodukční ochrany tak, aby nedošlo ke zpoždění plánované protinádorové léčby. Poskytnutí rady a poznání v oblasti reprodukční ochrany dává pacientovi cennou pomoc k aktivnímu rozhodnutí o vlastní léčbě a je lepší než nevědomost a pasivní přijetí všech důsledků léčby nádorového onemocnění.

Všechna výše popsaná objektivní data mohou pomoci pacientovi a jeho lékaři před zahájením onkologické léčby v klinickém rozhodování, zda použít některou z moderních metod gonadální ochrany. Ze strany onkologů je rozhodně vhodné tuto podpůrnou terapii pacientovi aktivně nabídnout ve spolupráci s centrem reprodukční medicíny či přímo s centrem reprodukční ochrany.

#### Literatura

1. Fridrichova M, Dienstbier Z, Loučka M et al. Výsledky sledování souboru pacientů léčených pro Hodgkinovu nemoc v létech 1971 až 1996. 2. část: Fertilita po terapii. *Klin Onkol* 2008; 21(3): 165–168.
2. Crha I, Ventruba P, Zakova J et al. Survival and infertility treatment in male cancer patients after sperm banking. *Fertil Steril* 2009; 91: 2344–2348.
3. Barr RD, Clark DA, Booth JD. Dyspermia in men with localized Hodgkin's disease. A potentially reversible, immune-mediated disorder. *Med Hypotheses* 1993; 40(3): 165–168.
4. Spermon JR, Kiemeny LA, Meuleman EJ et al. Fertility in men with testicular germ cell tumors. *Fertil Steril* 2003; 79 (Suppl 3): 1543–1549.
5. Howell S, Shalet S. Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 927–943.
6. Wallace WH, Shalet SM, Hendry JH et al. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: the radiosensitivity of the human oocyte. *Brit J Radiol* 1989; 62(743): 995–998.
7. Bath LE, Critchley HO, Chambers SE et al. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(12): 1265–1272.
8. Chiarelli AM, Marrett LD, Darlington G. Early menopause and infertility in females after treatment for childhood cancer diagnosed in 1964–1988 in Ontario, Canada. *Am J Epidemiol* 1999; 150(3): 245–254.
9. Adam Z, Vorlíček J, Táborská E. Protinádorová chemoterapie. In: Adam Z, Vorlíček J, Koptíková J et al. *Obecná onkologie a podpůrná léčba*, 1. vyd. Praha: Grada 2003; 295–354.
10. Schrader M, Heicappell R, Müller M et al. Impact of chemotherapy on male fertility. *Onkologie* 2001; 24(4): 326–330.

11. Sanders JE, Hawley J, Levy W et al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87: 3045–3052.
12. Moore HC. Fertility and the impact of systemic therapy on hormonal status following treatment for breast cancer. *Curr Oncol Rep* 2000; 2(6): 587–593.
13. Lower EE, Blau R, Gazder P et al. The risk of premature menopause induced by chemotherapy for early breast cancer. *J Womens Health Gend Based Med* 1999; 8: 949–954.
14. Josting A, Rueffer U, Franklin J et al. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2000; 96(4): 1280–1286.
15. Šmardová L, Král Z, Huser M et al. Damage to ovarian functions in young women treated with ABVD and BEA-COPP chemotherapy for Hodgkin lymphoma. *Annals of Oncology* 2005; 16: 5.
16. Bokemeyer C, Schmoll HJ, van Rhee J et al. Long-term gonadal toxicity after therapy for Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 1994; 68(3): 105–110.
17. Němec P, Huser M, Souček M. Možnosti ochrany reprodukčních funkcí u žen podstupujících léčbu cytotoxickými léky. *Vnitř Lék* 2008; 54(3): 191–196.
18. Meirou D. Ovarian injury and modern options to preserve fertility in female cancer patients treated with high dose radio-chemotherapy for hemato-oncological neoplasias and other cancers. *Leuk Lymph* 1999; 33: 65–76.
19. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ et al. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2002; 77(2): 328–336.
20. van Rooij IA, Broekmans FJ, Scheffer GJ et al. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertil Steril* 2005; 83(4): 979–987.
21. Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D et al. Anti-müllerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(9): 3478–3483.
22. Meirou D, Levron J, Eldar-Geva T et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med* 2005; 353(3): 318–321.
23. Hawkins MM. Pregnancy outcome and offspring after childhood cancer. *BMJ* 1994; 309(6961): 1034.
24. Grigg AP, McLachlan R, Zaja J et al. Reproductive status in long-term bone marrow transplant survivors receiving busulfan-cyclophosphamide (120 mg/kg). *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(10): 1089–1095.
25. Green DM, Whitton JA, Stovall M et al. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Am J Obst Gynecol* 2002; 187(4): 1070–1080.
26. Marks DI, Friedman SH, Delli Carpini L et al. A prospective study of the effects of high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation on sexual function in the first year after transplant. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19(8): 819–822.
27. Vyskocil J, Poprach A, Petrakova K et al. Seminom v prvním klinickém stadiu – léčebné možnosti. *Klin Onkol* 2008; 21(3): 86–92.

# Analýza sérových hladin vybraných biologických ukazatelů u monoklonální gamapatie nejistého významu a mnohočetného myelomu

## Analysis of Serum Levels of Selected Biological Parameters in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Multiple Myeloma

Ščudla V.<sup>1</sup>, Budíková M.<sup>2</sup>, Petrová P.<sup>2</sup>, Minařík J.<sup>1</sup>, Pika T.<sup>1</sup>, Bačovský J.<sup>1</sup>, Adamová D.<sup>3</sup>, Langová K.<sup>4</sup>, Česká myelomová skupina

<sup>1</sup> III. interní klinika LF UP a FN, Olomouc

<sup>2</sup> Oddělení klinické biochemie FN, Olomouc

<sup>3</sup> Hematologické a transfúzní oddělení Slezské nemocnice, Opava

<sup>4</sup> Ústav lékařské biofyziky LF UP, Olomouc

### Souhrn

**Východiska:** Cílem studie bylo hodnocení sérových hladin 18 vybraných ukazatelů u monoklonální gamapatie nejistého významu a iniciální, asymptomatické fáze mnohočetného myelomu, a to i z případného potenciálního přínosu pro odlišení obou stavů. **Materiál a metody:** Analyzovaný 119členný soubor sestával z 59 jedinců s monoklonální gamapatií nejistého významu a z 60 nemocných s mnohočetným myelomem vyšetřených při diagnóze nemoci před nasazením léčby. K vyšetření sérových hladin byla použita radioenzymatická metoda (thymidinkináza), metoda imunoradiometrie (IGF-1), technika enzymoimunoeseje (osteokalcin, osteoprotegerin, ICTP), metoda elektrochemiluminiscence (PINP), technika kvantitativní sendvičové enzymatické imunoeseje (MIP-1 $\alpha$  a MIP-1 $\beta$ , IL-17, osteopontin, HGF, VEGF, angiogenin, endostatin, syndekan 1/CD<sub>138</sub>) a systém Freelite<sup>TM</sup> pro vyhodnocení sérových hladin volných lehkých řetězců  $\kappa$  a  $\lambda$ . Statistické šetření bylo provedeno s pomocí Pearsonova  $\chi^2$ -testu a U-testu dle Manna-Whitneye ( $p < 0,05$ ). **Výsledky:** Statisticky vysoce významné rozdíly sérových hladin mezi monoklonální gamapatií nejistého významu a mnohočetným myelomem byly zjištěny v případě TK (0,0002), ICTP (0,001), MIP-1 $\alpha$  (0,002), osteopontinu ( $< 0,0001$ ), HGF ( $< 0,0001$ ), syndekanu-1 ( $< 0,0001$ ) a poměru volných lehkých řetězců  $\kappa/\lambda$  (0,0002), v méně významné míře při srovnání sérových hladin angiogeninu (0,031) a endostatinu (0,011). Statisticky nevýznamně vyznělo srovnání souborů monoklonální gamapatie nejistého významu a mnohočetného myelomu při vyšetření IGF-1, osteokalcinu, bALP, PINP, OPG, MIP-1 $\beta$ , IL-17, parathormonu a VEGF. **Závěr:** Statistická analýza odhalila významnou rozdílnost hladin u 9 z 18 vyšetřených ukazatelů, ale vzhledem k výraznému překrývání naměřených hodnot u monoklonální gamapatie nejistého významu a mnohočetného myelomu se nevyznačuje žádný z těchto parametrů schopností spolehlivého rozlišení obou srovnávaných stavů. Určitým příspěvkem k diskriminaci mnohočetného myelomu od monoklonální gamapatie nejistého významu je nález enormně zvýšených sérových hladin TK, MIP-1 $\alpha$ , OPN, HGF a výrazná patologie indexu VLŘ  $\kappa/\lambda$ .

### Klíčová slova

monoklonální gamapatie nejistého významu – mnohočetný myelom – angiogeneze – cytokiny – metabolismus

Podpora grantu IGA MZ ČR NR 9489, NR 9500 a VVZ MSM 6198959205.

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.



prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.  
III. interní klinika LF UP  
a FN Olomouc  
I. P. Pavlova 6  
775 20 Olomouc  
e-mail: vlastimil.scudla@fnol.cz

Obdrženo/Submitted: 23. 3. 2010  
Přijato/Accepted: 13. 4. 2010

## Summary

**Backgrounds:** The aim of the study was to evaluate the serum levels of 18 selected parameters in monoclonal gammopathy of undetermined significance, and the initial, asymptomatic phase of multiple myeloma, also from the point of view of the potential contribution to the differentiation of these two units. **Materials and Methods:** The analyzed 119-patient group consisted of 59 individuals with monoclonal gammopathy of undetermined significance and 60 patients with multiple myeloma assessed at the time of diagnosis before the start of the treatment. For the evaluation of serum levels we used radioenzyme assay (thymidine kinase), immunoradiometry (IGF-1), enzyme immunoassay (osteocalcin, osteoprotegerin, ICTP), electrochemiluminescence (PINP), quantitative sandwich enzyme immunoassay (MIP-1 $\alpha$  and MIP-1 $\beta$ , IL-17, osteopontin, HGF, VEGF, angiogenin, endostatin, syndecan-1/CD<sub>138</sub>), and for the assessment of serum levels of free light chains  $\kappa$  and  $\lambda$ , the Freelite™ system. Statistical evaluation was done using the Pearson chi-quadrat test and the U-test according to Mann-Whitney ( $p < 0.05$ ). **Results:** Statistically significant differences between monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma were found in the case of serum levels of thymidine kinase (0.0002), ICTP (0.001), MIP-1 $\alpha$  (0.002), osteopontin ( $< 0.0001$ ), HGF ( $< 0.0001$ ), syndecan-1 ( $< 0.0001$ ), and the  $\kappa/\lambda$  ratio (0.0002), while lower significance was found in the case of angiogenin (0.031) and endostatin (0.011). Statistically non-significant differences between multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance were within the serum levels of IGF-1, osteocalcin, bALP, PINP, OPG, MIP-1 $\beta$ , IL-17, parathormon and VEGF. **Conclusion:** Statistical analysis revealed significant differences between monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in 9 of the 18 evaluated parameters. However, due to the significant overlapping of the measured values, none of the parameters is unambiguously able to distinguish between the units. A certain contribution in the discrimination of multiple myeloma from monoclonal gammopathy of undetermined significance was found in markedly increased serum levels of thymidine kinase, MIP-1 $\alpha$ , osteopontin, HGF and significant pathology of the  $\kappa/\lambda$  index.

## Key words

monoclonal gammopathy of undetermined significance – multiple myeloma – angiogenesis – cytokines – metabolism

## Úvod

Problematicke spolehlivé diagnostiky jednotlivých typů monoklonálních gamapatií (MG) jako východiska specificky pojaté léčby je věnována v současnosti značná pozornost. Dokládá to nejen koncepce „multistep“ etiopatogeneze mnohočetného myelomu (MM) zahrnující plejádu postupných změn od monoklonální gamapatie nejistého významu (MGNV) k rozvinuté formě MM [1,2], ale i vypracování IMWG (International Myeloma Working Group) kritérií MGNV a MM [3]. Tato diskriminační kritéria jsou v podstatě založena na kvantitativním hodnocení konvenčních parametrů vyjadřujících zejména nálož plazmocelulární populace s vynecháním ukazatelů vyjadřujících vnitřní biologické vlastnosti plazmatických buněk i změny v mikroprostředí kostní dřeně. Takto pojatý diagnostický systém je tedy neúplný, nereflktuje současný stav poznání a neumožňuje vždy spolehlivé diagnostické rozlišení hraničních stavů.

Cílem předložené práce bylo vyšetření sérových hladin 18 biologických působků uplatňujících se v patobiologii MM a posouzení jejich případného přínosu pro rozšíření dosavadních znalostí o rozdílnosti MGNV a MM, a případně i pro odlišení obou stavů. Vlastní pozornost se soustředila jednak na ukazatele se vztahem k proliferacím vlastnostem plazmatických buněk (TK – thymidinkináza

a IGF-1, tj. inzulinu podobný růstový faktor-1), dále na markery kostního obratu (OC – osteokalcin, bALP – kostní izoenzym alkalické fosfatázy, PINP – N-terminální propeptid prokolagenu typu-I, OPG – osteoprotegerin, ICTP – karboxyterminální telopeptid kolagenu typu-I, MIP-1 $\alpha$  a -1 $\beta$  – zánětlivý makrofágový faktor typu -1 $\alpha$  a -1 $\beta$ , OPN – osteopontin, IL-17 – interleukin-17 a PTH – parathormon), na ukazatele s významným vztahem k angiogenezi (HGF – hepatocytární růstový faktor, VEGF – vaskulární endotelový růstový faktor, ANG – angiogenin, ES – endostatin), ale i na zhodnocení významu vyšetření hladiny syndecanu-1/CD<sub>138</sub> a indexu monoklonality plazmocytů založeného na stanovení poměru koncentrací volných lehkých řetězců v séru (VLŘ)  $\kappa/\lambda$ . Předložená studie si tedy vytkla ve srovnání s našimi předchozími analýzami podstatně širší cíl s důrazem na biologické ukazatele, kterým nebyla, a to ani ve světovém odborném písemnictví, věnována dostatečná pozornost [4–8].

## Soubor pacientů a metody

Analyzovanou sestavu 119 nemocných tvořilo 59 jedinců s MGNV a 60 nemocných s MM splňujících IMWG kritéria myelomu, kteří byli vyšetřeni při diagnóze nemoci před zahájením cytostatické léčby [3]. Věkový medián souboru MGNV byl 67 (31–84) let, poměr

muži/ženy (M/Ž) byl 0,88. V souboru nemocných s MM byl věkový medián 68 (32–86) let a poměr M/Ž byl 1,0. Standardní charakteristiky obou souborů, včetně zastoupení jednotlivých imunochemických typů, vyplývají z tabelárního přehledu (tab. 1). Je zřejmé, že mezi oběma porovnávanými soubory byly statisticky významné rozdíly v parametrech používaných v diagnostice a stážování MM [3,9–11]. Při hodnocení stupně pokročilosti nemoci s pomocí stážovacího systému dle Durieho-Salmona (D-S) [9] bylo stadium 1 zastoupeno ve 12 % (n=7), stadium 2 ve 35 % (n=21) a stadium 3 v 53 % (n=32); podstadium A v 83 % (n=50) a B v 17 % (n=10), při použití IPI indexu (International Prognostic Index) [10,11] bylo stadium 1 zastoupeno ve 40 % (n=24), stadium 2 ve 30 % (n=18) a stadium 3 ve 30 % (n=18).

K vyšetření hladiny thymidinkinázy v séru (TK) (0–10 IU/L) byla použita radioenzymatická metoda (REA kit, Immunotech, Praha), k vyšetření hladiny inzulinu podobného růstového faktoru-1 (IGF-1) ( $< 269$  ng/mL) bylo použito imunoradiometrické stanovení kitem Immunotech, Praha. Sérová hladina osteokalcinu (OC) ( $> 50$  let 14–46 ng/mL) byla vyšetřena kitem Cobas 6000, Roche Diagnostic, osteoprotegerinu (OPG) (1,8–6,4 pmol/L) kitem ELISA BioVendor GmbH, C-terminální telopeptid kolagenu typu-1 (ICTP) (0,3–6,0 mg/L) byl vyšetřen

Tab. 1. Srovnání základních charakteristik mezi soubory MGNV a MM vyšetřených při diagnóze nemoci.

|                     | MGNV (n = 59) |            |           |               | MM (dg.) (n = 60) |           |           |               | MGNV vs MM (dg.) |
|---------------------|---------------|------------|-----------|---------------|-------------------|-----------|-----------|---------------|------------------|
|                     | medián        | (rozmezí)  | $\bar{x}$ | ( $\pm$ SD)   | medián            | (rozmezí) | $\bar{x}$ | ( $\pm$ SD)   |                  |
| věk                 | 67            | (31–84)    | 64,6      | ( $\pm$ 12,0) | 68                | (32–86)   | 66,5      | ( $\pm$ 10,9) | NS               |
| Hb (g/L)            | 136           | (84–173)   | 133       | ( $\pm$ 17,0) | 109               | (59–141)  | 109,1     | ( $\pm$ 18,7) | < 0,0001         |
| Pb (%)              | 3             | (1–10)     | 3,6       | ( $\pm$ 2,5)  | 26                | (1–94)    | 31,9      | ( $\pm$ 22,3) | < 0,001          |
| Alb (g/L)           | 44,8          | (32–50)    | 43,9      | ( $\pm$ 4,1)  | 38,3              | (27–50)   | 38,4      | ( $\pm$ 6,1)  | < 0,0001         |
| kreatinin (mmol/L)  | 74            | (50–246)   | 82,9      | ( $\pm$ 31,4) | 97,5              | (50–489)  | 119,8     | ( $\pm$ 73,4) | 0,0002           |
| Ca (mmol/L)         | 2,3           | (2,1–2,7)  | 2,3       | ( $\pm$ 0,1)  | 2,3               | (1,9–3,6) | 2,3       | ( $\pm$ 6,27) | NS               |
| MIG (g/L)           | 10            | (1,2–27,2) | 9,9       | ( $\pm$ 6,2)  | 24,2              | (0–108,9) | 26,6      | ( $\pm$ 22,7) | < 0,0001         |
| $\beta_2$ -M (mg/L) | 2             | (1,2–11,7) | 2,4       | ( $\pm$ 1,5)  | 3,9               | (1,7–2,0) | 4,9       | ( $\pm$ 3,4)  | < 0,0001         |
| IgG n/%             | 45            | (76,2)     |           |               | 37                | (61,7)    |           |               |                  |
| IgA                 | 6             | (10,2)     |           |               | 10                | (16,7)    |           |               |                  |
| BJ                  | 0             | 0          |           |               | 11                | (18,3)    |           |               |                  |
| IgD                 | 1             | (1,7)      |           |               | 0                 | 0         |           |               |                  |
| Bikl                | 1             | (1,7)      |           |               | 1                 | (1,7)     |           |               |                  |
| IgM                 | 6             | (10,2)     |           |               | 0                 | 0         |           |               |                  |
| NS                  | 0             | 0          |           |               | 1                 | (1,7)     |           |               |                  |
| $\kappa$            | 30            | (52,6)     |           |               | 44                | (73,3)    |           |               |                  |
| $\lambda$           | 27            | (47,4)     |           |               | 15                | (25)      |           |               |                  |
| Bikl                | 0             | 0          |           |               | 1                 | (1,7)     |           |               |                  |

MGNV – monoklonální gamapatie nejistého významu, MM – mnohočetný myelom,  $\beta_2$ M -  $\beta_2$ -mikroglobulin, NS – nesekreční forma

kitem ELISA, Orion Diagnostica Espoo, Finland, hladina kostní alkalické fosfatázy (bALP) (muži 7,3–15,9 mg/L, ženy 7,8–17,2 mg/L) byla vyšetřena s pomocí kvantitativní imunoradiometrie soupravou Immunotech, Beckman Coulter Company, zatímco sérová hladina aminokoncového propeptidu prokolagenu typu-1 (PINP) (16,3–73,9 mg/L) byla vyšetřena s pomocí elektrochemiluminiscenčního imunostanovení ECLIA, soupravou Cobas, Roche Diagnostic. Sérová hladina parathormonu (PTH) (10–69 ng/L) byla stanovena oboustrannou chemiluminiscenční enzymovou imunochemickou reakcí na analyzátoru IMMULITE 2000, soupravou Siemens. Analýza sérové hladiny makrofágového zánětlivého faktoru-1 (CCL3/MIP-1 $\alpha$ ) (< 46,9 pg/mL), MIP-1 $\beta$  (< 212 pg/mL), osteopontinu (OPN) (49,2–175 ng/mL), interleukinu-17 (IL-17) (< 31,2 pg/mL), hepatocytárního růstového faktoru (HGF) (671–1992 pg/mL), vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF)

(62–707 pg/mL), angiogeninu (ANG) (196 000–437 000 pg/mL), endostatínu (ES) (58–232 ng/mL) a syndecanu-1/sCD<sub>138</sub> (Syn-1) (37–123 ng/mL) byla provedena technikou kvantitativní sendvičové enzymatické imunoeseje, kity Quantikine R&D Systems, Minneapolis, USA. K vyhodnocení sérových hladin VLŘ v séru typu  $\kappa$  a  $\lambda$  byl použit systém Freelite™ (The Binding Site<sup>LD</sup>) s rozmezím poměru řetězců  $\kappa/\lambda$  0,26–1,65 [12]. Veškerá měření byla prováděna podle doporučení výrobce duplikátním způsobem a byla reprodukovatelná. Ke statistickému hodnocení byl použit Pearsonův  $\chi^2$ -test, neparametrický pořadový U-test dle Manna-Whitneye a Studentův dvouvýběrový t-test na hranici významnosti  $p < 0,05$ .

### Výsledky

Z analýzy vyplynulo, že jedinci s MGNV se vyznačují ve srovnání s nemocnými s nově stanovenou diagnózou MM odlišnými, většinou nižšími sérovými hla-

dinami 9 z 18 vyšetřených ukazatelů, zatímco u zbývajících 9 analyzovaných působků nebyly zjištěny zřetelné rozdíly. Výskyt patologicky zvýšených hodnot vyšetřených ukazatelů v souborech 59 jedinců s MGNV a 60 pacientů s MM vyplývá z grafu 1. Je zřejmé, že z hlediska procentuálního výskytu abnormálně zvýšených hodnot byla zaznamenána jasná rozdílnost mezi MGNV a MM především v případě osteopontinu (2 vs 33 %) a MIP-1 $\alpha$  (0 vs 9 %), v menší míře při porovnání TK, HGF, syndecanu-1, angiogeninu a endostatínu. Vysoký, více než 50 % výskyt abnormálních hodnot byl zaznamenán u nemocných s MM v případě ICTP, TK a HGF, zatímco nízká, < 10 % frekvence, byla zaznamenána v případě MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , VEGF a IGF-1. Neočekávaným nálezem bylo zjištění častějšího výskytu patologicky zvýšené sérové hladiny VEGF ve skupině MGNV než MM (11 vs 4 %). K zajímavému nálezu patří i velmi podobná frekvence zvýšené hodnoty sérové hladiny bALP, PTH, OPG

Tab. 2. Srovnání rozdílnosti sérových hladin vybraných parametrů mezi soubory MGNV a MM, vyšetřené při diagnóze.

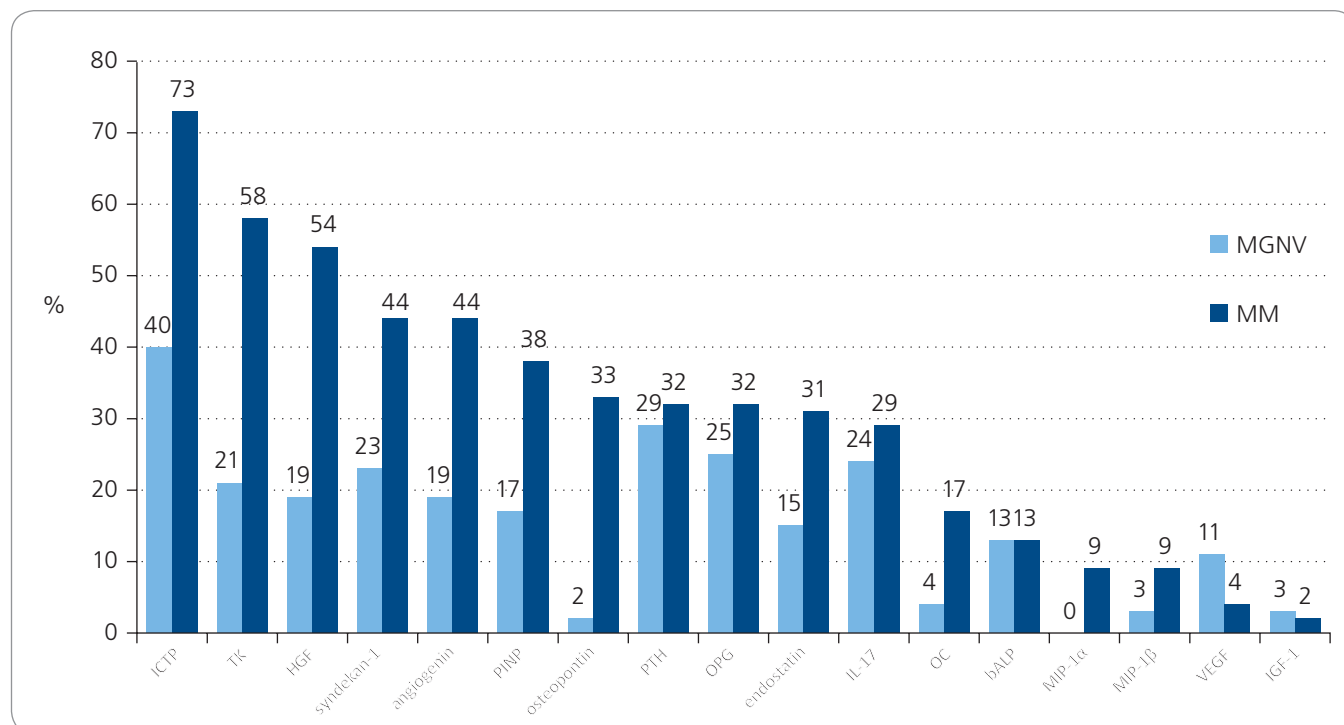
|                        | MGNV |         |                   |           |                  | MM (dg.) |         |                   |           |                  | MGNV vs MM (dg.) |
|------------------------|------|---------|-------------------|-----------|------------------|----------|---------|-------------------|-----------|------------------|------------------|
|                        | N    | medián  | (rozmezí)         | $\bar{x}$ | ( $\pm$ SD)      | N        | medián  | (rozmezí)         | $\bar{x}$ | ( $\pm$ SD)      | stat. významnost |
| TK (IU/L)              | 58   | 6,5     | (2–26)            | 7,8       | ( $\pm$ 5,2)     | 57       | 9,8     | (2–64)            | 15,4      | ( $\pm$ 15,0)    | 0,0002           |
| IGF-1 (ng/mL)          | 57   | 131     | (25–305)          | 138,6     | ( $\pm$ 51,6)    | 57       | 146     | (17–284)          | 141,7     | ( $\pm$ 45,0)    | NS               |
| OC (ng/mL)             | 56   | 20      | (4–49,9)          | 21,7      | ( $\pm$ 10,9)    | 60       | 24,2    | (6,8–129)         | 31,1      | ( $\pm$ 24,6)    | NS               |
| bALP (mg/L)            | 55   | 9,9     | (2–131)           | 12,3      | ( $\pm$ 17,1)    | 52       | 9,3     | (0,2–30)          | 10,5      | ( $\pm$ 5,9)     | NS               |
| PINP (mg/L)            | 58   | 43,1    | (7–233)           | 50,9      | ( $\pm$ 38,8)    | 60       | 58,3    | (4–299)           | 66,5      | ( $\pm$ 49,7)    | NS               |
| OPG (pmol/L)           | 56   | 5,4     | (1,8–10,7)        | 5,4       | ( $\pm$ 1,7)     | 59       | 5,1     | (3,0–12,5)        | 6         | ( $\pm$ 2,4)     | NS               |
| ICTP (mg/L)            | 57   | 5,3     | (1,8–47)          | 8,8       | ( $\pm$ 9,6)     | 56       | 9,1     | (0,7–54)          | 14,4      | ( $\pm$ 12,8)    | 0,001            |
| MIP-1 $\alpha$ (pg/mL) | 58   | 10      | (10–37,4)         | 13,6      | ( $\pm$ 6,4)     | 58       | 14,5    | (10–1500)         | 48,6      | ( $\pm$ 195,6)   | 0,002            |
| MIP-1 $\beta$ (pg/mL)  | 59   | 80,8    | (11–354)          | 95,4      | ( $\pm$ 62,7)    | 57       | 82,3    | (11–750)          | 110,8     | ( $\pm$ 118,8)   | NS               |
| OPN (ng/mL)            | 58   | 55,1    | (8,1–288)         | 64,7      | ( $\pm$ 38,5)    | 55       | 119,5   | (3,0–441)         | 140,7     | ( $\pm$ 100,9)   | < 0,0001         |
| IL-17 (pg/mL)          | 58   | 15      | (15–106)          | 29,9      | ( $\pm$ 26,1)    | 59       | 15      | (15–105)          | 30,2      | ( $\pm$ 24,5)    | NS               |
| PTH (ng/L)             | 57   | 53      | (11–146)          | 58,6      | ( $\pm$ 30,3)    | 58       | 52,5    | (4–1 657)         | 86,7      | ( $\pm$ 214,6)   | NS               |
| HGF (pg/mL)            | 57   | 1 329   | (476–7 234)       | 1 564     | ( $\pm$ 989)     | 55       | 2 039   | (607–55 178)      | 3 688     | ( $\pm$ 7 356,8) | < 0,0001         |
| VEGF (pg/mL)           | 35   | 353,6   | (64,7–2 000)      | 451,1     | ( $\pm$ 376,9)   | 23       | 185,4   | (33–1250)         | 308,3     | ( $\pm$ 284,6)   | NS               |
| ANG (pg/mL)            | 59   | 346 000 | (121 980–682 668) | 360 087   | ( $\pm$ 118 099) | 55       | 390 780 | (190 852–800 000) | 407 889   | ( $\pm$ 127 855) | 0,031            |
| ES (ng/mL)             | 59   | 154,4   | (70,9–328)        | 167,7     | ( $\pm$ 63,5)    | 57       | 184     | (73,5–432)        | 203       | ( $\pm$ 81,8)    | 0,011            |
| Syn-1 (ng/mL)          | 57   | 39,6    | (8–439)           | 59,4      | ( $\pm$ 74,0)    | 50       | 101     | (13,2256)         | 130,9     | ( $\pm$ 94,8)    | < 0,0001         |
| $\kappa/\lambda$ index | 59   | 1,9     | (0,11–74,2)       | 5,6       | ( $\pm$ 12,4)    | 59       | 26,9    | (0,001–8 800)     | 381,5     | ( $\pm$ 1 217,8) | 0,0002           |

TK – thymidinkináza, IGF-1 – inzulinu podobný růstový faktor-1, OC – osteokalcin, bALP – kostní izoenzym alkalické fosfatázy, PINP – N-terminální propeptid prokolagenu typu-I, OPG – osteoprotegerin, ICTP – karboxy-terminální telopeptid kolagenu typu-I, MIP-1 $\alpha$  – makrofágový zánětlivý faktor typu-1 $\alpha$ , OPN – osteopontin, IL-17 – interleukin-17, PTH – parathormon, HGF – hepatocytární růstový faktor, VEGF – vaskulární endotelový růstový faktor, ANG – angiogenin, ES – endostatin, Syn-1 – syndecan-1

a IL-17 u obou srovnávaných diagnostických skupin. Podrobná statistická analýza zaznamenala vysoce významné rozdíly sérových koncentrací vyšetřovaných působků mezi souborem MGNV

a souborem s MM především v případech TK, ICTP, MIP-1 $\alpha$ , OPN, HGF, syndecanu-1/CD<sub>138</sub> a indexu VLŘ  $\kappa/\lambda$ , v méně významné míře i v případě angiogeninu a endostatinu (tab. 2). Statisticky

významný rozdíl nebyl zaznamenán při srovnání hladin MGNV vs MM v případech IGF-1, OC, bALP, PINP, OPG, MIP-1 $\beta$ , IL-17, PTH a VEGF (tab. 2). Hlubší analýza ukázala, že i v případech statisticky vysoce vý-



**Graf 1. Grafické srovnání četnosti výskytu zvýšených hodnot jednotlivých biologických parametrů u jedinců s monoklonální gamapatií nejistého významu (MGNV), nemocných s asymptomatickou formou mnohočetného myelomu (MM) (stadium I dle Durieho-Salmona) vyšetřené při diagnóze před nasazením léčby.** OPG – osteoprotegerin, ICTP – C-terminální telopeptid kolagenu typu-I, TK-thymidinkináza, HGF – hepatocytární růstový faktor, PINP – N-terminální peptid prokolagenu typu-I, PTH – parathormon, IL-17 – interleukin-17, OC – osteokalcin, bALP – kostní isoenzym alkalické fosfatázy, MIP-1α – makrofágový zánětlivý protein-1α, VEGF – vaskulární endotelový růstový faktor, IGF-1 – inzulinu podobný růstový faktor-1

znamných rozdílů sérových koncentrací ( $< 0,0001$ ) mezi MGNV a MM, tj. u TK, OPN, HGF a Syndekanu-1 je přítomno význačné překrývání jednotlivě naměřených hodnot omezující uvažované obohacení standardně využívaných IMWG diskriminačních kritérií v odlišení MGNV od MM (graf 2). Z hlubšího rozboru navíc vyplynulo, že v případě sérové hladiny TK  $> 26$  IU/L, MIP-1α  $> 37,4$  pg/mL, OPN  $> 288$  ng/mL, HGF  $> 7\,234$  pg/mL a indexu VLŘ  $\kappa/\lambda < 0,11$  nebo  $> 74,2$  je možno pomýšlet s vysokou náležitostí na MM, neboť hodnoty nad tuto mez nebyly v námi analyzovaném souboru MGNV zachyceny (tab. 2, graf 2). Tento závěr se ovšem týká jen malé části nemocných s MM, protože hodnoty vyšší než nejvyšší hodnoty zachycené v souboru MGNV byly pozorovány u MM v případě TK ve 13,7 %, u MIP-1α ve 12 %, u OPN ve 12,7 %, u HGF v 9,1 %, ale v případě indexu VLŘ  $\kappa/\lambda$  ve 49,1 %. Analýza zaměřená na srovnání výskytu ukazatelů hodnot vyjadřujících intenzitu kostní novotvorby snížených naopak

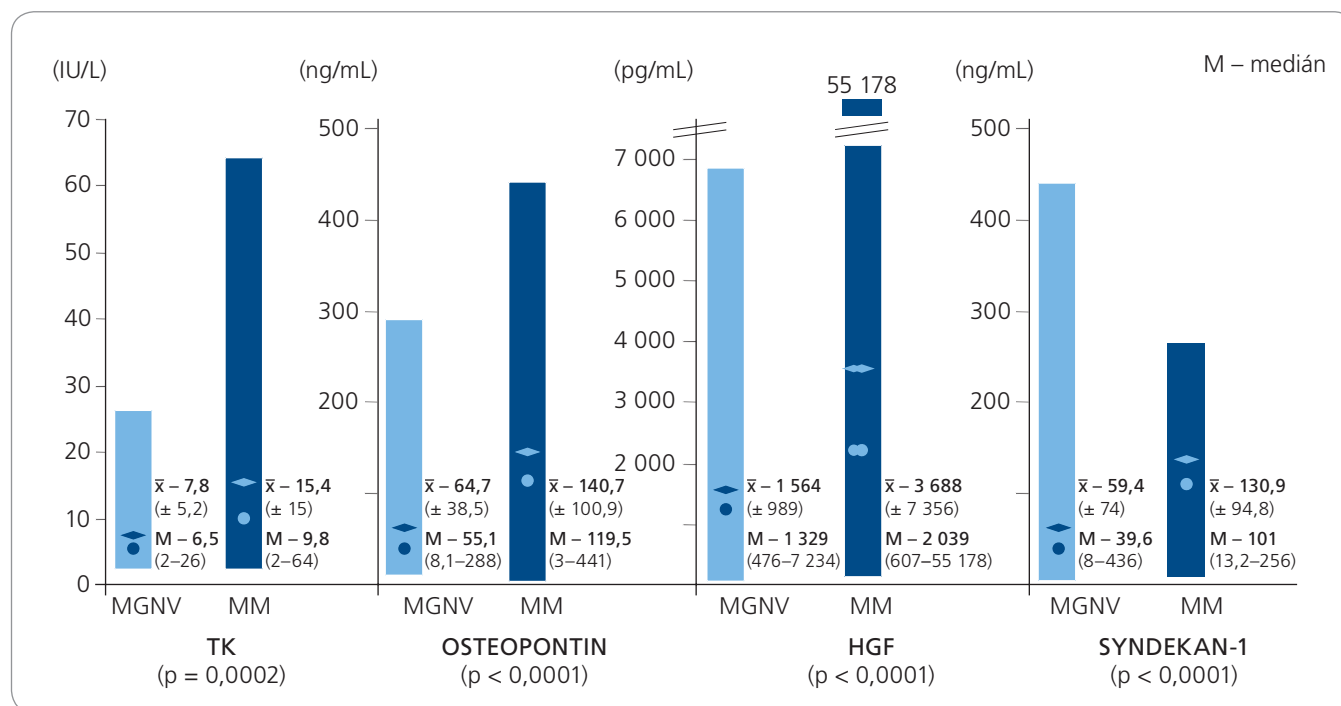
pod dolní hranici referenčního rozmezí prokázala určité rozdíly mezi jedinci s MGNV a nemocnými s MM. U MGNV byl zaznamenán vesměs častější výskyt snížené kostní novotvorby s vyšší frekvencí subnormální hladiny příslušných působků než u MM: OC – 25 % vs 20 %, bALP – 30,5 % vs 13,5 %, PINP – 13,5 % vs 3,3 %, ale v případě OPG 15,2 % vs 15 %.

### Diskuze

Je všeobecně známo, že v rámci rozlišení MGNV od MM neexistuje žádný spolehlivý ukazatel, který by umožňoval v případě hraniční situace při použití IMWG kritérií jednoznačně odlišit oba prognosticky a léčebně zásadně odlišné stavy [4,7,13]. Zatímco MGNV je pouze potenciálně maligní diskrétní klonální expanze plazmocelulárních elementů vyznačující se stabilitou a klinicky asymptomatickým průběhem, jenž nevyžaduje cytostatickou léčbu, je MM i v současnosti vesměs progresivní, stále nevléčitelné onemocnění. Předložená studie se proto soustředila na analýzu 18 ukazatelů

se vztahem k patogenezi MM a/nebo k jeho integrálním klinickým a laboratorním projevům.

Rozvoj MM se vyznačuje progredující monoklonální proliferací a diseminací patologických plazmocytů s poklesem jejich apoptózy, přičemž v expanzi nádorové tkáně se uplatňují i změny aktivity řady působků vytvářených samotnými maligními plazmatickými buňkami a/nebo elementy mikroprostředí kostní dřeně ovlivňující proliferaci a apoptotickou homeostázu plazmatických buněk [14]. VEGF zasahuje do patogeneze MM modulací účinku nukleárního faktoru  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) podílejícího se na vzestupu resorpční aktivity osteoklastů, zatímco podpora angiogeneze se podílí na zvýšení proliferace, migrace a přežití myelomových buněk [15,16]. HGF, pleiotropní cytokin, podporuje proliferaci a diseminaci myelomových buněk v kostní dřeni (KD), zatímco v důsledku navozené inhibice osteoblastů se uplatňuje v rozvoji myelomové kostní nemoci i na vzrůstu denzity kapilární sítě



**Graf 2.** Grafické srovnání sérových hladin thymidinkinázy (TK), osteopontinu, hepatocytárního růstového faktoru (HGF) a syndekanu-1 v souborech jedinců s monoklonální gamapatií nejistého původu (MGNV, n=59) a mnohočetného myelomu (MM, n=60).

v KD [6,17]. Syndekan-1 (CD<sub>138</sub>), exprimovaný myelomovými buňkami a uvolňovaný z jejich povrchu do oběhu, ovlivňuje migraci a invazivitu myelomových buněk prostřednictvím modulaace metaloproteinázy 2 a 9 [18]. Diferenciace a aktivita osteoblastů závisí na výši poměru RANKL/osteoprotegerin (liganda aktivátoru receptoru nukleárního faktoru-κB). Mezi uznávané, i když nepřilíší spolehlivé předpovědní faktory neoplastické transformace MGNV používané v klinické praxi patří mimo vysokou hodnotu M-proteinu v séru a/nebo v moči, sníženou koncentraci normálních imunoglobulinů, rozvoj anémie, zvýšený výskyt atypických plazmocytů v KD, výskyt cirkulujících monoklonálních plazmocytů v obvodové krvi i vyšetření imunofenotypického profilu se srovnáním zastoupení normálních-polyklonálních plazmocytů v KD včetně buněčné expanze N-CAM/CD<sub>56</sub> (cytoadhezivní molekula nervových buněk), rovněž ale i zvýšení proliferčního indexu plazmatických buněk, známky zvýšené kostní remodelace zjištělné na podkladě elevace hodnot ukazatelů kostního obratu (ICTP, izoenzymu 5b-tartrát rezistentní kyselý fosfatázy) či patologického nálezu při vy-

šetření skeletu a kostní dřeně s pomocí <sup>18</sup>FDG-PET/CT, celotělové MRI i nálezu patologické hodnoty indexu monoklonality VLŘ κ/λ [4,11–13,19–21]. V současnosti platí, že molekulární mechanismy, uplatňující se při přechodu MGNV v MM zůstávají přes podstatné dílčí pokroky stále do značné míry neobjasněny, takže v klinické praxi je nezbytné, aby v hraniční situaci rozhodlo při odlišení MGNV od MM dlouhodobé sledování stability klinicko-laboratorního obrazu [2,4].

Z předložené studie vyplynulo, že z 18 analyzovaných biologických působků uplatňujících se v patobiologii MM byly zjištěny statisticky významné rozdílné sérové koncentrace v souborech MGNV a MM pouze u 9 ukazatelů. I nyní, stejně jako předchozí analýza [5,6], ověřila významnost rozdílných hladin TK u MGNV oproti MM. Prakticky reálné využití má však omezený prostor nejen pro významné překrývání naměřených hodnot, ale i pro nízkou specifitu tohoto ukazatele s možností zvýšených sérových hladin v rámci přidruženého imunopatologického a/nebo zánětlivého stavu. Nutno ovšem upozornit na skutečnost, že v případě hodnoty TK > 26 IU/L nešlo v našem souboru

nikdy o MGNV, ale o MM. Je nasnadě, že tento poznatek vyžaduje ověření na rozsáhlejší souboru nemocných.

Již z definice MGNV a MM vyplývá, že naprosto stěžejním kritériem v rozlišení obou stavů jsou projevy myelomové kostní nemoci (MKN) jako následku poruchy funkční homeostázy osteoklastů a osteoblastů v důsledku disharmonie osy RANKL/OPG [19,22,23]. Myelomové elementy podílející se na vzestupu poměru RANKL/OPG v mikroprostředí KD indukují rozvoj osteoklastogeneze, takže lze očekávat, že již v iniciální fázi MM a v předstihu změn prokazatelných na skeletu s pomocí sofistikovaných zobrazovacích metod lze počítat se zvýšenou hladinou působků se vztahem k osteoresorpci a osteoformaci. Ověřeným a citlivým indikátorem rozdílnosti intenzity kostní resorpce u MGNV a MM je ICTP [23–25]. I tato, obdobně jako předchozí studie [5,6,8], zaznamenala abnormálně zvýšené hladiny ICTP u 73 % nemocných s MM, překvapivě ale i u 40 % jedinců s MGNV. Přes statisticky významnou rozdílnost sérových hladin ICTP u MGNV a MM nelze tohoto ukazatele pro značné vzájemné překrývání zvýšených hodnot v diskriminaci obou stavů využít.

MIP-1 $\alpha$  a MIP-1 $\beta$  jsou nízkomolekulární pluripotentní chemokiny s prozánětlivými vlastnostmi, jež hrají významnou roli v biologii, patogenezi a klinickém obraze MM [19,26]. Vedle stěžejní úlohy v diferenciaci osteoklastů z preosteoklastických buněk stromatu a jejich aktivaci vedoucí k osteoklastické resorpci a rozvoji MKN se podílejí na snížení syntézy imunoglobulinů. MIP-1 $\alpha$  jako potentní modulator hematopoézy indukuje útlum erytropoézy, zatímco MIP-1 $\beta$  indukuje apoptózu pre-B buněk [27–29]. Biologické účinky MIP-1 $\alpha$  jsou regulovány prostřednictvím FGFR3 (receptor č. 3 fibroblastického růstového faktoru) a spojeny s aktivací RAS-MAPK signální dráhy, což ovlivňuje mj. proliferaci, migraci a přežití myelomových buněk a rychlost nádorového růstu. Byl rovněž zaznamenán vztah k délce celkového přežití [30,31]. MIP-1 $\alpha$  je i chemoatraktivním působkem monocytů uplatňujícím se v rozvoji neoangiogeneze KD [28,32]. Vysoká exprese MIP-1 $\alpha$  v myelomových plazmocyttech byla prokázána u 59%, střední u 13% a chybějící u 28% nemocných s MM, a to s dobrou korelací k hladině MIP-1 $\alpha$  v séru i ke stupni denzity kapilární sítě v KD [32]. Bylo prokázáno, že chemokiny MIP-1 $\alpha$  a MIP-1 $\beta$  secernované myelomovými plazmocyty mají úzký vztah k tíži kostních změn [19,27,28,33]. Nemocní s MM se vyznačují zvýšenou sérovou hladinou nejen MIP-1 $\alpha$ , ale i angiogeninu a VEGF oproti zdravým jedincům, zatímco v případě hladin bALP a OC bylo pozorováno jejich snížení [32]. Exprese MIP-1 $\alpha$  i MIP-1 $\beta$  myelomovými plazmocyty stejně jako koncentrace MIP-1 $\alpha$  v plazmě KD byla podstatně vyšší v aktivní než ve stabilní fázi myelomu stadia III i než ve stadiu I [28]. Bylo popsáno, že u nemocných s projevy MKN byla vysoká sekrece MIP-1 $\alpha$  a MIP-1 $\beta$  myelomovými plazmocyty provázána zvýšenou exkrecí deoxypyrolidinu močí bez zvýšení hladiny bALP a OC v séru [33]. V určitém souladu se závěry Terpose [34], který našel chybějící expresi MIP-1 $\alpha$  v plazmocyttech u MGNV, vyzněl i výsledek naší studie prokazující statisticky významně nižší hodnoty MIP-1 $\alpha$  v séru u MGNV oproti nemocným s MM. Avšak z hlediska odlišení MM od MGNV by mohl hrát určitou diskriminační roli pouze

nález neobvykle zvýšené hodnoty MIP-1 $\alpha$ .

Osteopontin (OPN) je fosfoglykoprotein extracelulární matrix chovající se jako multifunkční cytokin s širokou škálou biologických účinků. Je exprimován a secernován buňkami kostní tkáně, ledvin, endoteliálními elementy, T-lymfocyty, makrofágy i buňkami řady nádorů. OPN se uplatňuje v procesu adheze, chemotaxe, invaze, migrace, růstu a zábrany apoptózy normálních i neoplastických buněk, v regulaci aktivity T-lymfocytů a syntézy imunoglobulinů B-lymfocytů, v produkci prozánětlivých i protizánětlivých cytokinů. Rovněž byla prokázána jeho role v angiogenezi a remodelaci kostí a tkáně. Byla popsána i jeho významná úloha v regulaci buněčných signálních cest v procesu neoplastické transformace jako mediátoru nádorové progresy a metastatického šíření [35]. Stupeň imunohistochemické exprese i zvýšená hladina OPN v plazmě je významným biomarkerem klinického stadia, léčebné odezvy, prognózy a délky celkového přežití u mnoha neoplastických stavů, včetně akutní myeloidní leukémie [36]. OPN byl původně izolován z extracelulární kostní matrix a identifikován v osteoblastech jako protein modulující mineralizaci kosti. Je zapojen do procesu osteoresorpce, inhibice krystalogeneze, avšak za klíčovou je považována jeho úloha v procesu osteoklastogeneze. Podílí se na zvýšené expresi MMP-9 (matrixové metaloproteinázy-9) v nádorových buňkách mající úzký vztah k nádorové progresi, takže je v současnosti testován jako jeden z terčů protinádorové léčby [35]. Při analýze angiogenního potenciálu myelomových buněk podle intenzity imunohistochemické exprese VEGF a OPN byla zjištěna dobrá korelace exprese VEGF ke stupni neoangiogeneze a OPN k aktivaci NF- $\kappa$ B/p65 [37]. OPN spolu s IL-6 hraje stěžejní úlohu v růstu a přežití myelomových buněk a v rozvoji myelomové kostní nemoci [38]. Imunocytochemická analýza prokázala výraznou pozitivitu OPN v plazmatických buňkách u nemocných s rozvinutou formou MM, nikoliv u MGNV. Kultury plazmatických buněk nemocných s pokročilou formou MM produkovaly více OPN

než plazmocyty nemocných s doutnající formou MM nebo MGNV, rovněž hladina OPN v plazmě byla u pacientů s MM významně vyšší než u jedinců s MGNV [39]. Výše uvedené poznatky, ale i nedostatečná dosavadní pozornost věnovaná úloze OPN u MM nás vedla k porovnání jeho sérových hladin u MGNV a MM. Za významné považujeme zjištění, že v souboru s MGNV byla přítomna zvýšená koncentrace OPN v séru pouze u 2% jedinců, zatímco u MM u 33% nemocných, přičemž průměrná hladina OPN v séru byla u MGNV dvojnásobně nižší než v souboru s MM, což přináší v případě významně zvýšených hladin OPN v séru i jistý diferenciálně-diagnostický potenciál.

Mezi nálezy odlišující MGNV od MM patří i hustota kapilární sítě v KD, neboť MGNV je považována za stav „preangiogenní“, zatímco MM za stav „vaskulární“, v němž angiogeneze kostní dřene je kritickým mechanismem v patogenezi MM [15,40]. Stupeň neoangiogeneze je pak výsledkem souboje mezi pozitivními a negativními regulátory novotvorby kapilární sítě [41]. Zvýšená denzita kapilární sítě v KD u MM je vyvolána zejména nadměrnou produkcí potentních proangiogenních cytokinů typu VEGF, HGF a bazického fibroblastického růstového faktoru (bFGF) klonálními plazmocyty [15,16,40], stimulačními vaskulogenní diferenciací CD34+ buněk, zatímco migrace a proliferace endotelových buněk je tlumena produkcí antiangiogenních cytokinů [2,42,43]. Koncentrace HGF v plazmě periferní krve i v plazmě kostní dřene nemocných vyšetřených při diagnóze MM je u nemocných s dosažením kompletní nebo velmi dobré partiální remise významně nižší než u nemocných s dosažením pouze částečné léčebné odezvy, a to jak s použitím vysocedávkované terapie s autologní transplantací krvetvorných buněk, tak i ve skupině relabujících nemocných léčených bortezomibem [41,42]. Tento závěr platil i pro vysokou hodnotu trombospodinu-1 v plazmě KD, nikoliv ale pro VEGF, bFGF, endostatin a angiostatin [41,42]. Z nynější stejně jako z předchozích našich studií vyplynulo, že sérové hladiny HGF byly zvýšeny u nadpoloviční části nemocných s MM, zatímco v souboru

s MGNV pouze u jedné pětiny nemocných [5,6,44]. Přestože statistická analýza vyzněla při srovnání hladin HGF mezi MGNV a MM vysoce významně, je diferenciálnědiagnostický přínos pro odlišení obou stavů v důsledku vzájemného překrývání hodnot velmi omezený. Pozitivním vkladem pro odlišení obou stavů je u určité části jedinců nález vysoké koncentrace HGF u MM, který se u MGNV nevyskytuje.

Angiogenin (ANG), neglykosylovaný polypeptid patřící do skupiny ribonukleáz s angiogenní a ribonukleázovou aktivitou, se uplatňuje v procesu nádorového růstu, hojení kostí i dalších patologických stavech. Je exprimován buňkami endotelu cév, fibroblasty, lymfocyty i elementy některých zhoubných tumorů. V procesu angiogeneze se uplatňuje prostřednictvím vazby na aktin a stimulaci aktivátoru tkáňového plazminogenu. Tvorba plazminu vede k degradaci membránového lamininu a fibronektinu a k narušení struktury bazální membrány cév, což disponuje k migraci endoteliálních buněk v průběhu neovaskularizace. Cirkulující ANG je přítomen v normálním séru, avšak podstatně zvýšené hodnoty se vyskytují např. u tepenných uzávěrových procesů a nádorů pankreatu, nebyl však prokázán vztah hladiny ANG ke stupni pokročilosti karcinomu ledviny [45]. Zato u primární makroglobulinémie koreluje výše ANG v séru s klinickým obrazem a u non-hodgkinských lymfomů byly prokázány zvýšené hodnoty bez poklesu po chemoterapii [46]. Prakticky jediné předchozí sdělení věnované poměrům u MM prokázalo zvýšené sérové hladiny ANG, VEGF, angiopoetinu a bFGF v krvi u nemocných s MM a jejich významný pokles po absolvování léčby [34]. V námi analyzovaném souboru byla sérová hladina ANG zvýšena u 44 % nemocných s MM, ale i u 17 % jedinců s MGNV, přičemž průměrné hladiny i rozmezí naměřených hodnot se podstatně nelišily, takže statistické šetření prokázalo pouze lehkou odlišnost. Vyšetřování sérové hladiny ANG tedy neosvědčilo přínos pro odlišování MGNV od MM.

Endostatin (ES), C-koncový proteolytický fragment kolagenu XVIII, je specifický endogenní inhibitor angiogeneze nacházející se v bazální zóně membrány

cév různých orgánů. Vstupuje do interakce s různými molekulami endoteliálních buněk, což vede v důsledku snížení anti-apoptotických proteinů Bcl-2 a Bcl-Xl k jejich apoptóze. Molekulární mechanismus jeho účinku není doposud plně objasněn, pravděpodobně však souvisí s vazbou heparin/heparan sulfátu na integriny. ES je produkován endotelovými buňkami a stejně jako ostatní inhibitory angiogeneze, tj. fibronectin, thrombospondin-1, angiostatin a destičkový faktor-4, se spolu s proangiogenními faktory podílí na udržování angiogenní rovnováhy a přiměřené tvorbě cévních struktur [47]. ES inhibuje novotvorbu cév prostřednictvím svého antiproliferativního a antimigratorního účinku na endoteliální buňky, což vede ke stabilizaci cévní stěny a k útlumu nádorového růstu, takže je považován za negativní biomarker nádorové progresy [47,48]. Úloha ES u MM je doposud nejasná a této problematice byla věnována v odborných publikacích prozatím jen omezená pozornost [16]. Zvýšené sérové hodnoty endostatinu v naší studii byly zjištěny u 15 % jedinců s MGNV a u 31 % pacientů s MM. I v této analýze bylo zjištěno významné vzájemné překrývání hodnot, přičemž průměrná koncentrace ES v séru se mezi oběma stavy lišila jen s mírnou, ale statisticky vyjádřenou významností. Vyšetřování sérových hladin ES se tedy jeví z pohledu praktického přínosu pro odlišení MGNV a MM jako nepřínosné.

Syndekan-1 ( $sCD_{138}$ ), tento transmembránový glykoprotein uvolňovaný z povrchu neoplastických plazmocytů, je jedním z ústředních regulačních působků uplatňujících se v patogenezi MM, neboť se podílí na vazbě komponent extracelulární matrix, v modulaci mnoha působků cytokinové sítě i na zpětném ovlivnění chování myelomových buněk i na stimulaci aktivity osteoblastů a útlumu činnosti osteoklastů [49–51]. Předchozí studie prokázaly vztah zvýšené hodnoty syndekanu-1 v séru k hodnotě  $\beta_2$ -mikroglobulinu, MIG v séru, k výši odpadu Bence-Jonesovy bílkoviny močí, k prognóze MM, k rozsahu nádorové masy, k tíži infiltrace KD myelomovými plazmocytů i k aktivitě nemoci [49,51,52]. Výskyt zvýšených hodnot syndekanu-1 v séru ne-

mocných s MM kolísá v rozmezí 35–79 % [6,7,49,51], v hodnoceném souboru byly zvýšené hodnoty u 44 % nemocných. Předložená analýza prokázala statisticky vysoce významný rozdíl v hladinách syndekanu-1 mezi MGNV a MM, jeho využití v diferenciální diagnostice ovšem brání v souladu s předchozími zjištěními výrazné vzájemné překrývání naměřených hodnot [53,54].

Sérové hladiny VLŘ a/nebo poměr  $\kappa/\lambda$  u MGNV jsou u ~ 81 % mimo rozmezí normálních hodnot [12,55]. Na podkladě analýzy 1 148 nemocných s MGNV bylo zjištěno, že nemocní s abnormálním indexem VLŘ  $\kappa/\lambda$  měli významně vyšší riziko progresy než nemocní s normální hodnotou, přičemž riziko maligní transformace narůstalo s výší  $\kappa/\lambda$  poměru [56,57]. Výše abnormality  $\kappa/\lambda$  indexu, tj. poměru dominantního a suprimovaného VLŘ, zřejmě odráží klonální evoluci plazmatických buněk [12]. Je nasnadě, že vzhledem k výskytu patologického indexu  $\kappa/\lambda$  u převážné většiny jedinců s MGNV a normálním hodnotám indexu  $\kappa/\lambda$  u ~ 4–6 % nemocných s MM [12,58,59] není vyšetření tohoto indexu vhodné k diferenciaci MGNV od MM. I když v námi analyzované sestavě se patologické hodnoty indexu  $\kappa/\lambda$  vyskytovaly u MGNV v 75 % a u MM v 89 %, statistické vyhodnocení celé sestavy přesto prokázalo vysoce významný rozdíl mezi výší tohoto indexu u obou srovnávaných stavů. Zjištěný rozdíl je zřejmě podmíněn převažujícím zastoupením nemocných s MM, u nichž patologická výše nebo naopak patologické snížení indexu monoklonality  $\kappa/\lambda$  překračovaly okrajové hodnoty naměřené v souboru s MGNV (v naší sestavě  $\kappa/\lambda > 74,2$  a  $< 0,11$ ). Z uvedeného vyplývá, že pozitivním příspěvkem k diferenciální diagnostice mezi MGNV a MM je pouze nález významně patologické hodnoty indexu  $\kappa/\lambda$ .

Při srovnání sérové hladiny VEGF u MGNV a MM nebyla zjištěna statisticky významná rozdílnost, přestože tento vysoce potentní proangiogenní peptid se uplatňuje nejen v akceleraci angiogeneze, rozvoji myelomové kostní nemoci a celkové progresy choroby [21,34]. Naše analýza prokázala překvapivou, statisticky významně sníženou hodnotu VEGF v séru u MM oproti MGNV. K ob-

dobnému závěru dospěla rovněž i studie Sezera [43], jež zaznamenala klesající koncentraci VEGF se stupněm pokročilosti MM (stadia 1–3), jiné analýzy ovšem pozorovaly opačný trend [21]. Mezi příčiny tohoto úkazu lze vedle chybění přirozené rozdílnosti obou srovnávaných stavů přiřadit i použitý typ analytické metody a možnost ovlivnění hladin VEGF z jiných zdrojů, např. z krevních destiček.

Pátrání po případné rozdílnosti sérových hladin působků zasahujících do kostního metabolismu, tj. IGF-1, OC, bALP, PINP, OPG, MIP-1 $\beta$ , IL-17 a PTH u MGNV a MM, se ukázalo jako nepřínosné. Naše výsledky nepotvrdily předchozí pozorování, že nemocní s MM mají význačně nižší hladinu osteokalcinu než jedinci s MGNV [20,60], ani nález význačně vyšší koncentrace bALP v séru u MGNV než u MM [60]. Nutno ale uvést, že podrobnější analýza prokázala vyšší hladiny bALP a PICP u nemocných s MM především v případě přítomnosti kostních fraktur, což ale neplatilo pro hladinu OC [20].

IGF-1, tento cytokin charakteru inzulínu podobného růstového faktoru-1, je parakrinním růstovým faktorem myelomových buněk indukujícím jejich proliferaci, pokles apoptózy, invazi a migraci, případně i lékovou rezistenci, podílí se ale i na afinitě myelomových plazmocytů ke KD [61,62]. Interakce IGF-1/IGF-1R hraje důležitou roli v patogenezi MM a účinek IGF-1 je stejný jako v případě IL-6 zprostředkovan aktivací ras-MAPK a PI3K/Akt-1 signální kaskády a setrvalou aktivací NF- $\kappa$ B [62]. Je zajímavé, že imunohistochemická analýza prokázala aktivaci AKT-kinázy v plazmatických buňkách u MM, nikoliv ale u MGNV [63]. V předchozí studii bylo prokázáno významné snížení hladiny IGF-1 v séru u MM a MGNV oproti zdravým jedincům, přičemž nemocní s MM měli podstatně nižší hladiny než jedinci s MGNV [64]. Do tohoto pilotního zjištění zapadá i námi pozorované pouze sporadické zvýšení sérové hladiny jak u MGNV, tak u MM, i chybějící rozdílnost úrovně sérových hladin. Je zřejmé, že vyšetřování sérových hladin IGF-1 není pro odlišení MGNV a MM přínosné a je vysvětlitelné nesouladem mezi nízkou hladinou sérových hodnot a vysokou ex-

presí IGF-1 myelomovými plazmocyty prokázanou v předchozích studiích.

V případě PINP, tedy ukazatele vyjadřujícího stupeň osteoblastické aktivity a kostní novotvorby, odpovídají dosažené výsledky závěrům předchozích studií s chybějící rozdílností sérových hladin mezi MGNV a MM. Výskyt subnormálních hodnot byl ale u MGNV čtyřikrát častější než u MM (13,5 % vs 3,3 %), což napovídá, že nízký stupeň osteoblastické aktivity je u MGNV zřetelně častější než u MM [5,6,20,24].

I nadále existuje poměrně nepřehledná situace v hodnocení sérových hladin OPG, neboť bylo popsáno, že u MM jsou sérové hladiny OPG sníženy [65,66], ale v některých studiích v souladu s našimi závěry zvýšeny (32 % MM), a to i u MGNV (25 %), přičemž nebyl zjištěn mezi oběma stavy žádný významný rozdíl [5,6,67]. Mezi příčiny rozdílných nálezů patří zřejmě i skutečnost, že stanovení sérové hladiny cirkulující solubilní formy OPG není pouze odrazem aktivity OPG v mikroprostředí KD, ale i důsledkem možného původu OPG v kapilární síti a závislosti sérové hladiny na stavu renální funkce.

Interleukin-17 je z chemického hlediska disulfidický homodimer vytvářený aktivovanými paměťovými T-buňkami považovaný za prostředníka mezi imunitním a hematopoetickým systémem. Tento prozánětlivý cytokin stimuluje fibroblasty k tvorbě IL-6, IL-8, ICAM-1 a G-CSF a podporuje proliferaci a aktivaci T-buněk. Indukce polyfunkčních T-pomahačských buněk vytvářejících IL-17 v kostní dřeni nemocných s MM je zprostředkována dendritickými buňkami. Ačkoliv většina cirkulujících Th-17 buněk produkuje pouze IL-17, případně IL-2, buňky indukované dendritickými buňkami jsou polyfunkční s koexpresí IL-17 a IFN-gama (Th-17-1 buňky) [68]. Bylo zjištěno, že kostní dřeň nemocných s MM obsahuje oproti MGNV vysoký podíl Th-17-1 buněk. Interakce apoptotických myelomových buněk s dendritickými elementy vede k vysoké indukci Th-17-1 buněk. Naše analýza neodhalila žádné odlišnosti v hodnocení sérových hladin IL-17 u MGNV a MM, a to jak z hlediska zastoupení jedinců s patologicky zvýšenou hodnotou, tak i z hlediska koncentrace tohoto cytokinu v séru.

## Závěr

Z předložené studie vyplývá, že rozšíření IMWG kritérií o další ukazatele, které by prohloubily a zjemnily diagnostiku MGNV a MM, zůstává i nadále problémem, a to zřejmě i proto, že mezi MGNV a iniciální, asymptomatickou („dřímající“) formou MM existuje přirozená, plynulá linie přechodných stavů, vyznačujících se různou fází maligní proměny. Z širokého setu 18 biologických ukazatelů, jejichž sérové koncentrace byly porovnány mezi MGNV a MM, prokázaly statisticky vysoce významnou rozdílnost pouze 4 molekuly, tj. OPN, HGF, syndekan-1 a index VLŘ  $\kappa/\lambda$ , ve zřetelně menší míře i TK, ICTP, MIP-1 $\alpha$ , ANG a ES a chybějící rozdíl IGF-1, OC, bALP, PINP, OPG, MIP-1 $\beta$ , IL-17, PTH a VEGF. Praktické využitelnosti ukazatelů s prokázanou, vysoce významně odlišnou hodnotou sérových hladin u MGNV a MM ovšem brání význačné vzájemné překrývání individuálně naměřených hodnot. Z tohoto rezervovaného hodnocení potenciálního přínosu pro zlepšení rozpoznání MM se do jisté míry vymyká pouze 5 z 18 analyzovaných ukazatelů, v případě použití horní hranice mezní koncentrace zaznamenané v souboru MGNV, tj. TK ( $> 26$  IU/L), MIP-1 $\alpha$  ( $> 37,4$  pg/ml), OPN ( $> 288$  ng/mL), HGF ( $> 7\,234$  pg/mL) a odchylné hodnoty indexu VLŘ  $\kappa/\lambda$  ( $< 0,11$  nebo  $> 74,2$ ). Vzhledem k tomu, že pouze u velmi malé části nemocných s MGNV bylo zjištěno zvýšení hodnoty OPN (u 2 %), osteokalcinu (4 %) a u MIP-1 $\alpha$  dokonce chybění zvýšené sérové hladiny, lze jako podpůrné kritérium pro diagnózu MM rozšiřující standardní IMWG kritéria [3] považovat i výrazně vysoké sérové hladiny těchto působků. Je nasnadě, že molekuly, které s mnohem významnější diskriminační schopností přispějí k rozlišení MGNV od iniciální/asymptomatické fáze MM, snad odhalí teprve budoucí studie založené na použití molekulárně-biologických technik, genové expresní analýzy či proteomiky. Ze studie vyplynulo, že snaha zaměřená na vyšetření v současnosti snadno metodicky dostupných sérových ukazatelů se neukázala v reálném světle, neboť jde o ukazatele „odvozené“, reagující nepřímo na vnitřní buněčné biologické děje, procesy v mik-

**roprostředí kostní dřene, nebo rozsah plazmocelulární masy, a nevystihuje proto klíčové rozdílnosti mezi MGNV a MM.**

## Literatura

1. Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl MW et al. Advances in biology of multiple myeloma: Clinical applications. *Blood* 2004; 104(3): 607–618.
2. Urashima M, Chen BP, Chen S et al. The development of a model for the homing of multiple myeloma cells to human bone marrow. *Blood* 1997; 90(2): 754–765.
3. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Brit J Haematol* 2003; 121(5): 749–757.
4. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smouldering multiple myeloma: emphasis on risk factor for progression. *Brit J Haematol* 2007; 139(5): 730–743.
5. Ščudla V, Budíková M, Píka T et al. Srovnání sérových hladin vybraných biologických ukazatelů u monoklonální gamapatie nejistého významu a mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2006; 52(3): 232–240.
6. Ščudla V, Budíková M, Píka T et al. Srovnání sérových hladin vybraných biologických působků u monoklonální gamapatie nejistého významu a mnohočetného myelomu. *Čas Lék čes* 2009; 148: 315–322.
7. Scudla V, Píka T, Budíková M et al. The importance of serum levels of selected biological parameters in the diagnosis, staging and prognosis of multiple myeloma. *Neoplasma* 2010; 57(2): 102–110.
8. Scudla V, Píka T, Budíková M et al. The relationship between some soluble osteogenic markers, angiogenic cytokines/other biological parameters and the stages of multiple myeloma evaluated according to the Durie-Salmon and International Prognostic Index stratifications systems. *Biomed Pap Med* 2009; 153(4): 275–282.
9. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975; 36(3): 842–854.
10. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23(15): 3412–3420.
11. Hájek R, Adam Z, Maisnar V et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. Doporučení vypracované Českou myelomovou skupinou a Myelomovou sekcí České hematologické společnosti a Slovenskou myelomovou společností pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu. *Transfúze Hematol dnes* 2009; 15 (Suppl. 2): 1–80.
12. Bradwell AR. Serum free light chain analysis (plus Hevlyte). 5th ed. Birmingham: The Binding Site Ltd 2008.
13. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 2006; 134(6): 573–589.
14. Yacoby S, Pearce RN, Johnson CL et al. Myeloma interacts with the bone marrow microenvironment to induce osteoclastogenesis and is dependent on osteoclast activity. *Br J Haematol* 2002; 116(2): 278–290.
15. Vacca A, Ria R, Ribatti D et al. A paracrine loop in the vascular endothelial growth factor pathway triggers tumor angiogenesis and growth in multiple myeloma. *Haematologica* 2003; 88(2): 176–185.
16. Pour L, Hájek R, Buchler T et al. Angiogeneze a antiangiogenní terapie u nádorů. *Vnitř Lék* 2004; 50(12): 930–938.
17. Holt RU, Fagerli UM, Baykov V et al. Hepatocyte growth factor promotes migration of human myeloma cells. *Haematologica* 2008; 93(4): 619–622.
18. Seidel C, Børset M, Hjertner O et al. High levels of soluble syndecan-1 in myeloma-derived bone marrow: modulation of hepatocyte growth factor activity. *Blood* 2000; 96(9): 3139–3146.
19. Heider U, Fleissner C, Zavrski I et al. Bone markers in multiple myeloma. *Eur J Cancer* 2006; 42(11): 1544–1553.
20. Fonseca R, Trendle MC, Leong T et al. Prognostic value of serum markers of bone metabolism in untreated multiple myeloma patients. *Br J Haematol* 2000; 109(1): 24–29.
21. Alexandrakis MG, Passam FH, Boula A et al. Relationship between circulating serum soluble interleukin-6 receptor and the angiogenic cytokines basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in multiple myeloma. *Ann Hematol* 2003; 82(1): 19–23.
22. Giuliani N, Colla S, Rizzoli V. New insight in the mechanism of osteoclast activation and formation in multiple myeloma: Focus on the receptor activator of NF-κB ligand (RANKL). *Exp Hematol* 2004; 32(8): 685–691.
23. Roux S, Meignin V, Quillard J et al. RANK (receptor activator of nuclear factor-kappaB) and RANKL expression in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2002; 117(1): 86–92.
24. Abildgaard N, Bentzen SM, Nielsen JL, for the Nordic Myeloma Study Group (NMSG). Serum markers of bone metabolism in multiple myeloma: Prognostic value of the carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP). *Br J Haematol* 1997; 96(1): 103–110.
25. Špička I, Cieslar P, Procházka B et al. Prognostické faktory a markery aktivity u mnohočetného myelomu. *Čas Lék čes* 2001; 139: 208–212.
26. Terpos E, Politou M, Szydlo R et al. Serum levels of macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1α) correlate with the extent of bone disease and survival in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003; 123(1): 106–109.
27. Abe M, Hiura K, Wilde J et al. Role for macrophage inflammatory protein (MIP)-1α and MIP-1β in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *Blood* 2002; 100(6): 2195–2202.
28. Choi SJ, Cruz JC, Craig F et al. Macrophage inflammatory protein 1-alpha is a potential osteoclast stimulatory factor in multiple myeloma. *Blood* 2000; 96(2): 671–675.
29. Graham GJ, Wright EG, Hewick R et al. Identification and characterization of an inhibitor of haemopoietic stem cell proliferation. *Nature* 1990; 344(6265): 442–444.
30. Lentzsch S, Gries M, Janz M et al. Macrophage inflammatory protein 1-alpha (MIP-1 alpha) triggers migration and signaling cascades mediating survival and proliferation in multiple myeloma (MM) cells. *Blood* 2003; 101(9): 3568–3573.
31. Hata H. Bone lesions and macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-1α) in human multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2005; 46(7): 967–972.
32. Terpos E, Tasidou A, Roussou M et al. Increased expression of macrophage inflammatory protein-1 alpha on trephine biopsies correlates with advanced myeloma, extensive bone disease and elevated microvessel density in newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2009; 94 (Suppl 2): 146.
33. Hashimoto T, Abe M, Oshima T et al. Ability of myeloma cells to secrete macrophage inflammatory protein (MIP)-1α and MIP-1β correlates with lytic bone lesions in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2004; 125(1): 38–41.
34. Terpos E, Anagnostopoulos A, Kastritis E et al. The combination of bortezomib melphalan, dexamethasone and intermittent thalidomide (VMDT) is an effective regimen for relapsed/refractory myeloma and reduces serum levels of RANKL, MIP1A and angiogenic cytokines. *Haematologica* 2006; 91: 84.
35. Johnston NI, Gunasekharan VK, Ravindranath A et al. Osteopontin as a target for cancer therapy. *Front Biosci* 2008; 13: 4361–4372.
36. Lee CY, Tien HF, Hou HA et al. Marrow osteopontin level as a prognostic factor in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2008; 141(5): 736–739.
37. Štifter S, Valković T, Načinović-Duletić A et al. Vascular endothelial growth factor, osteopontin and NF-κB/p65 expression in multiple myeloma. *Haematologica* 2008; 93 (Suppl. 1): 80.
38. Robbani DF, Colon K, Ely S et al. Osteopontin dysregulation and lytic bone lesions in multiple myeloma. *Hematol Oncol* 2007; 25(1): 16–20.
39. Saeki Y, Mima T, Ishii T et al. Enhanced production of osteopontin in multiple myeloma: clinical and pathogenic implications. *Brit J Haematol* 2003; 123(2): 263–270.
40. Rajkumar SV, Mesa RA, Fonseca R et al. Bone marrow angiogenesis in 400 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and primary amyloidosis. *Clin Cancer Res* 2002; 8(7): 2210–2216.
41. Pour L, Svachova H, Adam Z et al. Pretreatment hepatocyte growth factor and thrombospondin-1 levels predict response to high-dose chemotherapy for multiple myeloma. *Neoplasma* 2010; 57(1): 29–33.
42. Pour L, Svachova H, Adam Z et al. Treatment response to bortezomib in multiple myeloma correlates with plasma hepatocyte growth factor concentration and bone marrow thrombospondin concentration. *Eur J Haematol* 2009; 84(4): 332–336.
43. Sezer O, Jakob C, Eucker J et al. Serum levels of the angiogenic cytokines basic fibroblast growth factor (bFGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) and hepatocyte growth factor (HGF) in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2001; 66(2): 83–88.
44. Seidel C, Børset M, Turesson I et al, for the Nordic Myeloma Study Group. Elevated serum concentrations of hepatocyte growth factor in patients with multiple myeloma. *Blood* 1998; 91(3): 806–812.
45. Hlavkova D, Kopecky O, Lukesova S et al. Monitoring of serum levels of angiogenin, ENA-78 and GRO chemokines in patients with renal cell carcinoma (RCC) in the course of the treatment. *Acta Medica* 2008; 51(3): 185–190.
46. Passam FH, Sfridaki A, Pappa C et al. Angiogenesis-related growth factors and cytokines in the serum of patients with B non-Hodgkin lymphoma; relation to clinical features and response to treatment. *Int J Labor Hematol* 2008; 30(1): 17–25.
47. Ergün S, Kilic N, Wurmback JH et al. Endostatin inhibits angiogenesis by stabilization of newly formed endothelial tubes. *Angiogenesis* 2001; 4(3): 193–206.
48. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y et al. Endostatin: An endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell* 1997; 88(2): 277–285.
49. Dhodapkar MV, Kelly T, Theus A et al. Elevated levels of shed syndecan-1 correlate with tumour mass and decreased matrix metalloproteinase-9 activity in the serum of patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 1997; 99: 368–371.
50. Maisnar V, Toušková M, Malý J et al. Význam vybraných sledovaných laboratorních ukazatelů pro diferenciální diagnostiku a sledování aktivity mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2002; 48: 290–297.
51. Seidel C, Sundan A, Hjorth M et al. Serum syndecan-1: a new independent prognostic marker in multiple myeloma. *Blood* 2000; 95(2): 388–392.
52. Kyrstsonis MC, Vassilakopoulos TP, Siakantaris MP et al. Serum syndecan-1, basic fibroblast growth factor and osteoprotegerin in multiple myeloma patients at diagnosis and during the course of the disease. *Eur J Haematol* 2004; 72(4): 252–258.
53. Schaaf CG, Vermeer HJ, Wijermans PW et al. Serum syndecan-1 in patients with newly diagnosed mo-

noclonal proteinaemia. *Haematologica* 2005; 90(10): 1437–1438.

54. Witzig TE, Kimlinger T, Stenson M et al. Syndecan-1 expression on malignant cells from the blood and marrow of patients with plasma cell proliferative disorders and B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1998; 31(1–2): 167–175.

55. Tate JR, Gill D, Cobcroft R et al. Practical considerations for the measurement of free light chains in serum. *Clin Chem* 2003; 49(8): 1252–1257.

56. Rajkumar VS. MGUS and smoldering multiple myeloma: update on pathogenesis, natural history, and management. *Am Soc Hematol Educ Program* 2005; 2005(1): 340–345.

57. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005; 106(3): 812–817.

58. Mead GP, Carr-Smith HD, Drayson MT et al. Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. *Br J Haematol* 2004; 126(3): 348–354.

59. Dispenzieri A, Zhang L, Katzmann J et al. Appraisal of immunoglobulin free light chain as a marker of response. *Blood* 2008; 111(10): 4908–4915.

60. Corso A, Arcaini L, Mangiacavalli S et al. Biochemical markers of bone disease in asymptomatic early stage multiple myeloma. A study on their role in identifying high risk patients. *Haematologica* 2001; 86(4): 394–398.

61. Renzulli MR, Terragna C, Testoni N et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) is overexpressed in multiple myeloma plasma cells (PC) and regulates the expression of the IGF-1 receptor. *Haematologica* 2006; 91: 87.

62. Menu E, van Valckenborgh E, van Camp B et al. The role of the insulin-like growth factor 1 receptor axis in multiple myeloma. *Arch Physiol Biochem* 2009; 115(2): 49–57.

63. Hsu JH, Shi Y, Krajewski S et al. The AKT kinase is activated in multiple myeloma tumor cells. *Blood* 2001; 98(9): 2853–2855.

64. Greco C, Vitelli G, Vercillo G et al. Reduction of serum IGF-1 levels in patients affected with monoclonal gam-

mopathies of undetermined significance or multiple myeloma. Comparison with bFGF, VEGF and  $\kappa$ -ras gene mutation. *J Exp Clin Cancer Research* 2009; 28: 35.

65. Seidel C, Hjertner Ø, Abildgaard N et al, for Nordic Myeloma Study Group. Serum osteoprotegerin levels are reduced in patients with multiple myeloma with lytic bone disease. *Blood* 2001; 98: 2269–2271.

66. Terpos E, Szydlo R, Apperley JF et al. Soluble receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ -B ligand – osteoprotegerin ratio predicts survival in multiple myeloma: proposal for a novel prognostic index. *Blood* 2003; 102(3): 1064–1069.

67. Corso A, Dovio A, Rusconi C et al. Osteoprotegerin serum levels in multiple myeloma and MGUS patients compared with age and sex-matched healthy controls. *Leukemia* 2004; 18(9): 1555–1557.

68. Dhodapkar KM, Barbuto S, Matthews P et al. Dendritic cells mediate the induction of polyfunctional human IL17-producing cells (Th17-1 cells) enriched in the bone marrow of patients with myeloma. *Blood* 2008; 112(7): 2878–2885.

# Co je postup „lege artis“ u onkologického pacienta v terminálním stavu?

## What is the Clinically Appropriate Approach to a Terminally Ill Oncological Patient?

Sláma O.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

### Úvod

Přes nesporné úspěchy moderní protinádorové léčby zůstává skutečností, že v ČR každoročně více než 27 000 pacientů umírá v přímé souvislosti se svým onkologickým onemocněním a jeho léčbou. Úmrtí v důsledku komplikací protinádorové léčby představují díky pokrokům v podpůrné léčbě pouze malou část. Většina úmrtí je způsobena léčebně neovlivnitelnou progresí onkologického onemocnění. V závěru života dochází k nevratnému selhání jedné nebo více orgánových soustav. Stav pacienta v této situaci bývá označován jako **terminální**. Pro ošetřujícího onkologa vyvstává otázka, co je u takového pacienta cílem léčby a jaký je odborně správný (= klinicky přiměřený), ale také eticky a právně akceptovatelný rozsah léčby a péče. Je třeba především rozhodnout o indikaci některých „život prodlužujících“ léčebných postupů.

### Co je cílem léčby u pacienta v terminálním stavu?

Jako terminální označujeme stav pacienta, u něhož dochází v důsledku diseminovaného nebo lokálně pokročilého nádorového onemocnění nebo jeho komplikací k nevratnému selhávání jedné nebo více orgánových soustav. **Úmrtí je u takového pacienta neodvratným a očekávaným vyústěním** jeho stavu, a to v časovém horizontu hodin, dnů, výjimečně týdnů. **Cílem léčby je minimalizace dyskomfortu v závěru života, nikoliv prodlužování terminální fáze nemoci („umírání“).**

### Co je postupem „lege artis“ u pacienta v terminálním stavu?

Indikovány jsou pouze ty léčebné postupy, které bezprostředně přispívají ke zmírnění dyskomfortu, především k mírnění bolesti a dalších symptomů a k péči o psychosociální strádání. Postupy, které „standardně“ užíváme u kriticky nemocných, nahrazující selhávající orgánové funkce a vedoucí k prodloužení a udržení života, u pacienta v terminálním stavu obvykle indikovány nejsou. Tato skupina pacientů zpravidla nemá prospěch z umělé plicní ventilace, hemodialýzy, kardiopulmonální resuscitace (KPR), farmakologické podpory krevního oběhu, antibiotik, parenterální výživy. Tyto postupy nevedou k zmírnění utrpení pacienta v závěru života. Naopak mohou terminální fázi nemoci prodloužit, prohloubit pacientův dyskomfort a narušit jeho právo na klidnou a důstojnou smrt. Nezahájení těchto „život udržujících“ postupů u pacientů v terminálním stavu je odborně správným postupem, který je v souladu s etickým kodexem České lékařské komory („*Lékař u nevléčitelně nemocných a umírajících účinně tiší bolest, šetří lidskou důstojnost a mírní utrpení. Vůči neodvratitelné a bezprostředně očekávané smrti však nemá být cílem lékařova jednání prodlužovat život za každou cenu*“) [1] i českým právním řádem [2]. Skutečnost, že stav pacienta hodnotíme jako terminální, je však třeba podrobně zaznamenat v lékařské dokumentaci, stejně jako naše rozhodnutí odstoupit od některých výše



MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: [oslama@mou.cz](mailto:oslama@mou.cz)

zmíněných léčebných postupů. Je maximálně žádoucí o cílech léčby v závěru života otevřeně hovořit také s pacientem a jeho blízkými a získat pro paliativní léčebný postup jeho souhlas. S tím souvisí otázka, zda jsme schopni dostatečně jednoznačně určit, že se pacient v terminálním stavu nachází a odlišit jej od potenciálně vratného orgánového selhávání (rozdíl „terminálně nemocný“ vs „kriticky nemocný“).

### Klinická kritéria pro definici „terminálního“ stavu

V Masarykově onkologickém ústavu v Brně jsme v roce 2009 vedli diskuzi o klinickém vymezení terminálního stavu v souvislosti s přípravou směrnice o KPR. V následujícím textu vycházím z textu tohoto dokumentu [3].

Stav pacienta může být označen za terminální, pokud splňuje velké kritérium a alespoň jedno malé kritérium a ošetřující lékař je na základě komplexního zhodnocení klinického stavu přesvědčen, že onemocnění pacienta bezprostředně ohrožuje na životě a při obvyklém průběhu nemoci lze exitus očekávat v časovém horizontu hodin, dnů, výjimečně týdnů.

**Velké kritérium:**

Nádorové onemocnění (lokálně pokročilé nebo metastatické), které není ovlivnitelné žádnou modalitou protinádorové léčby.

**Malá kritéria:**

1. Pokročilá progredující nádorová kachexie omezující funkční zdatnost pacienta na hodnoty KI menší než 30 %.
2. Progredující jaterní selhání při prokázaném nádorovém poškození jater. V případě maligní biliární obstrukce nemožnost zajištění biliární drenáže (operace, PTD, stent via ERCP) nebo pacientovo odmítnutí tohoto výkonu.
3. Progredující renální selhání refrakterní na konzervativní léčbu.
4. Respirační selhávání v důsledku nádorového poškození plic nebo pleury, maligním pleurálním výpotku nebo ochablosti dechového svalstva při kachexii.

5. Srdeční selhání refrakterní na standardní léčbu.
6. Septický šok refrakterní na standardní léčbu.
7. Neztížitelné krvácení při krvácení z nádoru nebo paraneoplastické hemoragické diatéze (koagulopatie, trombocytopenie, trombocytopenie).
8. Závažná paraneoplastická hyperkalcemie a hyponatermie refrakterní na standardní léčbu.
9. Subileózní nebo ileózní stav při maligní střevní obstrukci, který není řešitelný chirurgickou léčbou a je refrakterní na konzervativní léčbu.
10. Progredující neurologické a psychiatrické symptomy (delirium, sopor, koma) při nádorovém poškození CNS refrakterní na antiedémovou léčbu.
11. Závažné interní onemocnění (např. infarkt myokardu, plicní embolie), které s ohledem na celkový stav pacienta a přítomné orgánové dys-

funkce nelze řešit intenzivní kauzální léčbou.

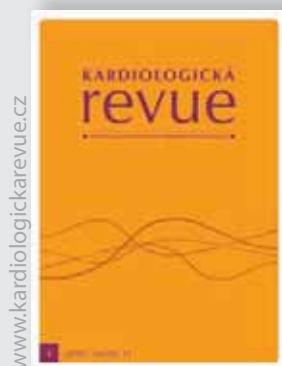
**Závěr**

Dobrá paliativní péče o pacienta v terminálním stavu předpokládá, že je klinický stav pacienta správně zhodnocen jako „terminální“. Výše uvedená kritéria mají toto zhodnocení usnadnit. U pacientů v terminálním stavu se stává cílem léčby mírnění dyskomfortu při umírání. To vytváří rámec pro rozhodování, které léčebnou postupy jsou indikovány. Je velmi žádoucí, aby se pacient a s jeho souhlasem i jeho blízcí na tomto rozhodování podíleli.

**Literatura**

1. Stavovský předpis č. 10. Etický kodex České lékařské komory. Praha: ČLK 2007.
2. Zákon 20/1966 Sb., o péči o zdraví lidu.
3. Směrnice MOÚ 5/2009 Kardiopulmonální resuscitace v MOÚ. Brno: MOÚ 2009.

# ZDRAVOTNICKÉ TITULY POD JEDNOU STŘECHOU



# Klinický registr pro hepatocelulární karcinom

## Hepatocellular Carcinoma Clinical Register

Novotný J.

Onkologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha  
Institut onkologie a rehabilitace Na Pleši, s.r.o., Nová Ves pod Pleší

Registr pro hepatocelulární karcinom je jedním z dalších registrů, které byly v posledních letech vytvořeny pro parametrický sběr dat v onkologii. Oproti ostatním

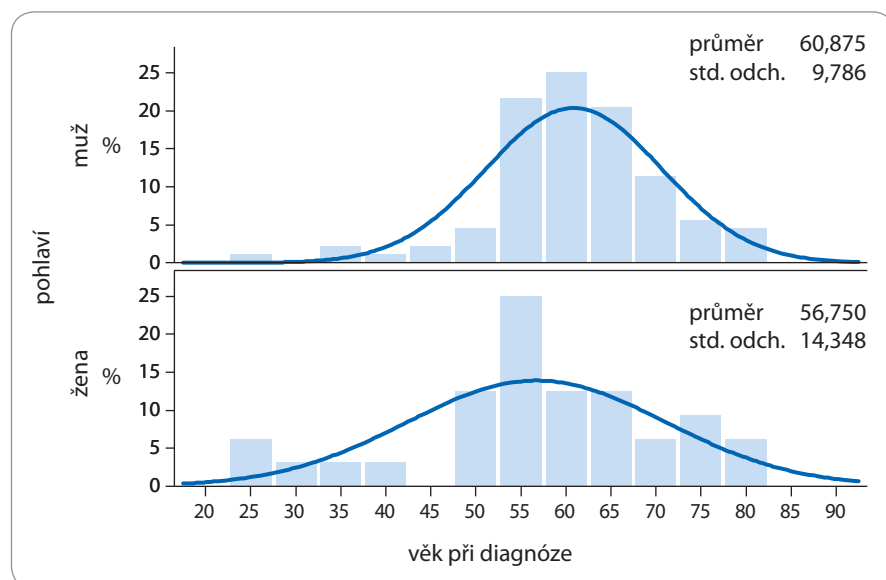
registrům však má tento registr jeden unikát. Není cílen na lék, nýbrž na diagnózu.

Díky tomuto pojetí umožňuje zadat u daného pacienta všechny léčebné mo-

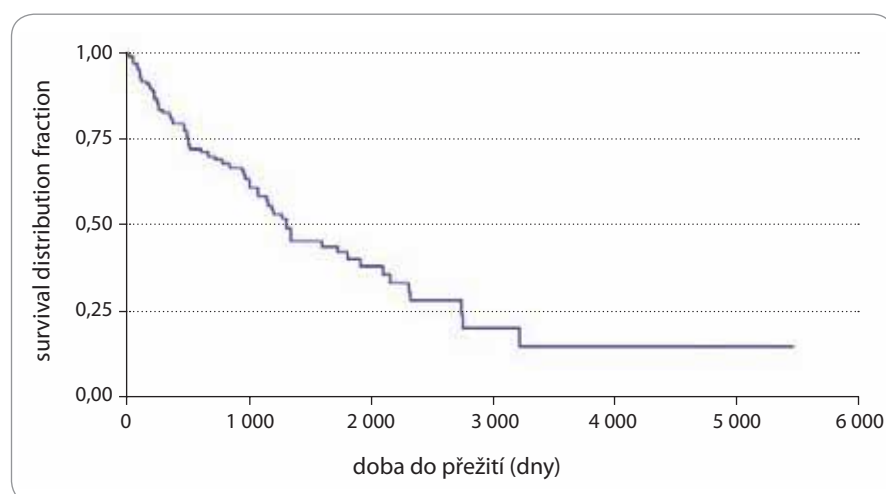


**MUDr. Jan Novotný, Ph.D.**

Onkologická klinika VFN a 1. LF UK  
U Nemocnice 2  
128 08 Praha 2  
e-mail: onkologie@seznam.cz



Graf 1. Základní demografická charakteristika zadaného souboru pacientů.



Graf 2. Celkové přežívání pacientů registrovaných na <https://registr-hcc.cz>.

dalosti, tedy nejen farmakoterapii, ale i metody chirurgické a/nebo postupy intervenční radiodiagnostiky. Pro lékaře, kteří se s danou diagnózou setkávají vzácně, je k dispozici možnost konzultace specializovaných center. Registr umožňuje hodnotit i léčebné výsledky jednotlivých modalit, a tak vědecky přispět k optimalizaci jejich úlohy v celkové koncepci léčby těchto pacientů.

První nemocný byl registrován v polovině roku 2007, do dnešního dne již bylo na platformě <https://www.registr-hcc.cz> zaregistrováno 136 nemocných z osmi institucí. Jde o 98 mužů a 38 žen (graf 1). Věkový průměr dosáhl 59,7 let, s rozmezím 25–81 let. Onemocnění se manifestovalo u 39 osob bez předchozího jaterního postižení. Většina pacientů však měla před diagnózou HCC cirhózu na podkladě ethylizmu (20 osob), HBV infekce (16 osob), HCV infekce (26 osob) nebo šlo o kombinované a raritní příčiny (10 osob). U zbývajících osob nebyla tato informace uvedena. Základní stav chronické jaterní nemoci hodnocený dle skóre Child-Pugha byl A – 40,5 %; B – 38,7 %; C – 13,2 %; ostatní – neuvedeno.

Histopatologická verifikace HCC byla před zahájením léčby provedena u 54 osob. Ve 47 případech byla diagnóza založena na charakteristickém nálezu u kombinací dvou až tří vyšetřovacích

metod (obvykle šlo o MRI – CT – AFP). V 15 případech byla nemoc diagnostikována pouze na základě výsledku jedné zobrazovací metody, což nelze považovat za optimální, možná však jde pouze o chybu referujícího lékaře, který další doplňující údaje neuvedl.

Většina nemocných byla zaznamenána kolegy z pracovišť provádějících chirurgickou léčbu (IKEM, Chirurgická klinika ÚVN), a proto v léčebných postupech dominuje operační léčba. Resekce

byla provedena u 40 nemocných, transplantace u jiných 40 pacientů.

Radiofrekvenční ablace byla provedena u osmi nemocných, obvykle jako součást preoperační léčby inoperabilní jaterní léze. Alkoholizace byla provedena pouze 2krát, jako paliativní léčba recidivy nádoru.

Celkové přežívání pacientů je uvedeno v grafu 2. Medián přežívání zadaného souboru dosáhl 3,2 roku. Toto velmi dobré přežívání je způsobeno za-

dáním především prognosticky příznivějších pacientů léčených transplantací a/nebo chirurgickou resekci.

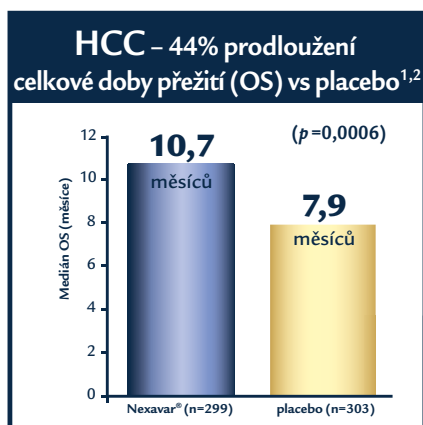
Budeme velmi potěšeni, když najdeme nové spolupracovníky pro tento registr.

#### **Poděkování**

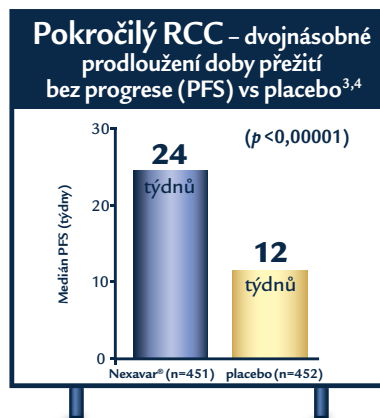
Registr je finančně podpořen edukačním grantem firmy Bayer a výzkumným záměrem MŠMT 0021620808.

<https://www.registr-hcc.cz>

# Účinnost prokázána u dvou těžko léčitelných nádorů: HCC a pokročilého RCC



HCC – hepatocelulární karcinom



RCC – karcinom ledviny

Kráčej  
životem  
dále



**Nexavar®**  
sorafenib (tablety)

Nově  
hrazeno  
u HCC\*

## Zkrácený souhrn údajů o přípravku Nexavar 200 mg potahované tablety

**Složení:** Sorafenibum 200 mg (ve formě tosylátu) v jedné potahované tabletě. **Indikace:** Hepatocelulární karcinom. Pokročilý zhoubný nádor ledvin, u kterého léčba založená na interferonu- $\alpha$  nebo interleukinu-2 nebyla úspěšná nebo je pro něj nevhodná. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená denní dávka je 800 mg (dvě tablety po 200 mg 2 $\times$  denně p.o.). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Po zahájení léčby sorafenibem byla pozorována zvýšená incidence kožních reakcí na dlaních a chodidlech a kožní vyrážka, arteriální hypertenze mírného až středně závažného charakteru, ischemie/infarkt myokardu a krvácivé příhody. Sorafenib by neměli užívat pacienti s těžkým poškozením funkce jater. U pacientů s mírnou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin není třeba dávku upravovat. Zvýšené opatrnosti je třeba dbát při současné léčbě warfarinem. Přerušení léčby se doporučuje u pacientů, kteří podstupují závažný chirurgický zákrok a nebo pokud by došlo k výskytu gastrointestinální perforace, která byla hlášena u < 1% pacientů užívajících sorafenib. **Interakce:** Přípravky snižující aciditu, induktory CYP3A4 a/nebo glukuronizace, inhibitory CYP3A4, substráty CYP2C9, CYP2B6, CYP2C8, UGT1A1, UGT1A9, P-gp, doxorubicin, irinotekan, docetaxel. **Těhotenství a kojení:** Přípravek by neměl být během těhotenství a kojení podáván. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** O tom, že by přípravek Nexavar ovlivňoval schopnost řídit a obsluhovat stroje není zatím nic známo. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími NÚ byly průjem, vyrážka, alopecie a palmoplantární syndrom. Zaznamenány abnormality laboratorních testů: hypofosfatémie, zvýšené hladiny lipáz a amyláz, lymfopenie, neutropenie, anémie a trombocytopenie. **Předávkování:** Není žádná specifická terapie, v případě potřeby je doporučeno zahájit standardní podpůrnou léčbu. **Skladování:** Při teplotě do 25 °C. **Balení:** 112 (4 $\times$ 28) tablet v průhledných (PP/Aluminium) blistrech. **Registrační číslo:** EU/1/06/342/001. **Datum registrace:** červen 2006. **Datum revize textu:** 23. 11. 2009. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Německo. **Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku. Další informace získáte na adrese:** Bayer Schering Pharma, BAYER s.r.o., Šafaříkova 17, 120 00 Praha 2, tel.: 271 730 661, fax: 271 730 657, www.bayerscheringpharma.cz.

Reference: 1. Llovet JM et al. Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Results of a Phase III randomized, placebo-controlled trial (SHARP). Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol. 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: LBA1. 2. Llovet JM et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2008;359:378-90. 3. Escudier B et al. Randomized Phase III trial of the Raf kinase and VEGFR inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). Journal of Clinical Oncology, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005: 4510. 4. Escudier B et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356(2):125-134.

\*) www.sukl.cz



Bayer HealthCare  
Bayer Schering Pharma

# Průběh a závěry mezioborového setkání „Winter GLIO TRACK Meeting“ 2010

## Course and Conclusions of the Interdisciplinary Meeting „Winter GLIO TRACK Meeting“ 2010

Šlampa P.<sup>1</sup>, Fadrus P.<sup>2</sup>, Mužík J.<sup>3</sup>, Kalina P.<sup>4</sup>, Kramář F.<sup>5</sup>, Janeková E.<sup>6</sup>, Malinová B.<sup>7</sup>, Bolješiková E.<sup>8</sup>, Mačingová Z.<sup>9</sup>, Bartoš R.<sup>10</sup>, Belánová K.<sup>11</sup>

<sup>1</sup> Klinika radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav a LF MU, Brno

<sup>2</sup> Fakultní nemocnice Brno a LF MU

<sup>3</sup> Institut biostatistiky a analýz MU Brno

<sup>4</sup> Neurologická klinika Déřerovej FNŠP, Bratislava

<sup>5</sup> Ústřední vojenská nemocnice a LF UK, Praha

<sup>6</sup> In Clinic s.r.o., Bratislava

<sup>7</sup> Fakultní nemocnice Praha-Motol, Praha

<sup>8</sup> Onkologický ústav sv. Alžbety, s.r.o., Bratislava

<sup>9</sup> Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

<sup>10</sup> Neurochirurgické oddělení Masarykovy nemocnice, Ústí nad Labem

<sup>11</sup> Východoslovenský onkologický ústav, Košice

Třetího ročníku multioborového setkání vyzvaných odborníků z center zabývajících se léčbou nádorů mozku „Winter Glio Track Meeting“, organizovaného Klinikou radiační onkologie z Masarykova onkologického ústavu v Brně, se ve Znojmě ve dnech 5.–6. února účastnilo takřka 60 účastníků z České a Slovenské republiky. Účastníky setkání byly neurochirurgové, radiační a kliničtí onkologové, diagnostici, patologové, neurologové. Nově se setkání účastnili zástupci farmakoterapie a statistiky. Úvodní přehledové přednášky byly doplněny společnými diskuzemi nad vybranými případy nemocných s glioblastomy z pohledu jednotlivých odborností. Na závěr bylo provedeno společné zhodnocení setkání s návrhem textu pro zveřejnění v odborném tisku.

V úvodních sdělení dr. **Jan Mužík** (IBA MU Brno) a dr. **Filip Kramář** (ÚVN Praha) provedli analýzu statistických údajů pacientů s *high-grade* gliomy z Národního onkologického registru a z českého registru primárních mozkových nádorů Do-IT (*Database of Intracranial Tumours*). Gliomy tvoří asi 70 % všech primárních

nádorů v ČR, tzn. zhruba 500 nových případů ročně a asi 400 úmrtí za rok. Medián věku pacientů s gliomy je 57 let. Z toho připadá 350 případů na pacienty s *high-grade gliomy* a 260–270 případů s glioblastomy. Incidence a mortalita za posledních 5–7 roků je na stejné úrovni; za poslední 2 roky je mortalita nevýrazně nižší. V registru Do-IT od jeho vzniku v roce 2007 je v současnosti vedeno 918 pacientů s primárními nádory mozku (394 pac. s glioblastomy, z toho 8 případů bylo hlášeno jako sekundární glioblastom), jejich zastoupení a skladba odpovídá Národnímu onkologickému registru. Bohužel záznamy o další léčbě a osudu pacientů vedených v Do-IT jsou často nedostatečné, nicméně řada dat z tohoto registru umožňují již více statistických závěrů. Mezi jednotlivými centry, které přispívají do tohoto registru (celkem 10), jsou poměrně velké rozdíly v počtu registrovaných pacientů za dané pracoviště (mnohdy neodpovídající realitě) a v zadávání léčebných dat (jsou uvedeny pouze u 60 % pacientů). Z **údajů Do-IT** vyplývají pro pacienty s glioblastomy tyto údaje: 24 mě-



prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.  
Klinika radiační onkologie  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7  
656 53 Brno  
e-mail: slampa@mou.cz

síců přežívá pouze 3,7 % nemocných; ve skupině pacientů, u nichž byla pooperačně aplikována konkomitantní chemoradioterapie, nejsou ještě zpracována všechna data, nicméně u této skupiny pacientů se ukazují léčebné výsledky významně lepší. Nejdéle přežívající pacient je min. 60 měsíců, celkové přežití (OS) je 9,11 měs. Pooperační MR vyšetření do 24–72 hod po operaci je provedeno u pouze 50 % pacientů (u 25 % je provedeno CT vyšetření). Pooperační komplikace byly zaznamenány u 16 % pacientů. Reoperace pro recidivu byla provedena u 12 % nemocných. Jedním z významných faktorů ovlivňujících výsledky léčby se ukazuje metylace promotoru MGMT – methylguanin DNA methyltransferázy.

Metylace MGMT promotoru u gliomů s vysokým stupněm malignity je příznivým prognostickým faktorem. Nádory s metylovaným MGMT promotorem odpovídají lépe jak na radioterapii samotnou, tak na kombinovanou léčbu temozolomid + radioterapie.

**Prim. Peter Kalina** z Bratislavy ve svém vystoupení seznámil přítomné odborníky se základními neurologickými symptomy mozkových nádorů, neboť neurologická symptomatologie je často podceňovaným faktorem v diagnostice mozkových nádorů. Připomněl 150. výročí první operace gliomu v Londýně, jehož lokalizace byla stanovena na základě neurologické symptomatologie. Zdůraznil nutnou úlohu neuroonkologa v multidisciplinárních týmech zabývajících se léčbou mozkových nádorů. Upozornil na neindikovanou profylaktickou léčbu antiepileptiky, které navíc mohou snižovat účinnost cytostatik. Naopak aplikace cytostatik mohou ovlivnit biologickou dostupnost antiepileptik. Dále se věnoval prognostickým faktorům a novým možnostem léčby gliomů.

Klinická farmakoložka, dr. **Etela Janečková**, také z Bratislavy, se ve svém sdělení zabývala podpůrnou léčbou pacientů s primárními mozkovými tumory. Cíleně se zaměřila na lékové interakce, které jsou u onkologicky léčených pacientů poměrně časté. Interakce ovlivňují následující faktory – věk, malnutrice, hepatální a renální dysfunkce, farmakogenetické poruchy. Fenobarbital, karbamazepin, lamotrigin a topiramat redukuje koncentraci cytostatik v plazmě, především u taxanů, vinca alkaloidů, metotrexátu a irinotekanu. Fenytoin zvyšuje koncentraci doxorubicinu, 5-fluorouracilu, tamoxifenu, může měnit sérovou koncentraci také cisplatiny metotrexátu. Fenytoin a barbituráty snižují účinky hydrokortizonu. Karbamazepin snižuje účinnost metylprednizolonu. Primidon snižuje účinek dexametazonu. Připomněla zásady aplikace temozolomidu, tedy nalačno a raději v monoterapii vzhledem k vedlejším účinkům. Současná aplikace antiepileptik (kyselina valproová) může snížit clearance temozolomidu. Sérovou hladinu karbamazepinu zvyšují některá antibiotika, cimetidin, ticlopidin, valproát aj. Dále je nutné mít na paměti, že alkohol zpravidla zvyšuje metabolismus léků.

V prezentaci kazuistik **dr. Zuzana Mačingová** z Hradce Králové uvedla dva neobvyklé případy během konkomitantní chemoradioterapie pro glioblastom, a to vznik aplastické anémie a plicního infarktu. **Dr. Katarína Belánová** z Košic při prezentaci své kazuistiky upozornila na možné riziko trombocytopenie při konkomitantní chemoradioterapie s doporučením sledování dynamiky hladin krevních elementů. Zástupci neurochirurgů, **dr. Pavel Fadrus** (FN Brno) a **dr. Robert Bartoš** (Ústí nad Labem) prezentovali chirurgické případy a techniky radikálních operací glioblastomů. Dr. Fadrus přítomné také seznámil s probíhající novou klinickou studií na brněnských pracovištích, která u pacientů po operaci glioblastomu a po konkomitantní chemoradioterapii s temozolomidem využívá léčbu vakcínou z dendritických buněk daného pacienta. Prezentoval také léčebný postup u pacientky s glioblastomem v době její gravidity. **Doc. Elena Bolješiková** a **dr. Martin Chorvath** z Bratislavy uvedli zajímavý případ pacienta léčeného pro recidivující glioblastom 2krát reoperací a 2krát reiradiací (konformní 3D radioterapií a stereotaktickou radioterapií) v kombinaci s temozolomidem v průběhu pěti let s celkovým přežitím 10 let. **Dr. Běla Malinová** z FN Motol popsala případ sedmiletého přežívání pacienta s glioblastomem po operaci a konkomitantní chemoterapii.

Ze závěrečného hodnocení setkání: Za posledních sedm let se hlášení pacientů s primárními mozkovými tumory do Národního onkologického registru významně zlepšilo. Registr Do-IT představuje kvalitní zdroj dat pro statistické vyhodnocení léčebných výsledků u pacientů s primárními tumory mozku. Pracoviště přispívající do tohoto registru mohou žádat od správce registru statisticky zpracované své výsledky; v případě použití statistických výsledků z celého registru musí požádat o povolení všechna účastníci se pracoviště. Pracovníky zadávající data do registru Do-IT je vhodné finančně stimulovat, což může znamenat také zlepšení zadávání dat.

Neurologické vyšetření je jedno ze základních diagnostických vyšetření. Neuroonkolog je nutný člen multidisciplinárního týmu pro léčbu mozkových

nádorů. Lékové interakce antiepileptik s protinádorovou systémovou léčbou jsou často v klinické praxi podceňovány, neboť mohou zvyšovat riziko nežádoucích vedlejších účinků léčby. Během konkomitantní chemoradioterapie s temozolomidem je nutné sledovat dynamiku hodnot především trombocytů.

Základem léčby glioblastomů je maximálně radikální neurochirurgický výkon. Pooperačně je nutné provedení MR vyšetření do 24–72 hod po výkonu. Neurochirurgická a radioterapeutická léčba musí být soustředěna do center majících patřičné přístrojové vybavení, dostatek erudovaných odborníků dodržující léčebná doporučení ve smyslu *lege artis*.

Před léčbou zářením je nutná bioptická verifikace inoperabilních ložisek. Indikace radioterapie u neverifikovaných lezí musí být na základě závěrů diagnostických metod s maximální výtěžností (rozšířená verze MR vyšetření).

K plánování cílových objemů musí mít radiační onkolog k dispozici především předoperační CT či MR snímky i s jejich popisy a optimálně i časné pooperační MR či CT snímky, také s popisy. Díky zlepšeným a v centrech dostupným diagnostickým možnostem a konformnímu plánování radioterapie se v současnosti pooperačně ozařuje lůžku *high-grade* gliomu zpravidla s 2–2,5 cm lemem. Ke zjištění přesného rozsahu pooperačního lůžka tumoru či rezidua, zejména v případech maligních gliomů, jsou používána FLAIR a T2 vážená zobrazení při MR vyšetření. Tyto sekvence rovněž slouží k zobrazení edému v okolí reziduálního nádorového ložiska. Edém musí být zahrnut do cílového objemu, neboť často obsahuje maligní nádorové buňky. Standardně tyto lemy nezasahují za anatomické hranice (tj. kostěné struktury lebky), přes které je šíření tumoru nepravděpodobné. Kostěné části lebky jsou zahrnuty do cílového objemu pouze v případě, že je prokázáno jejich postižení. Rovněž nebývá v případě supratentoriálních tumorů nutné přecházet hranice kompartmentů, tj. rozšiřovat cílový objem do kontralaterální hemisféry, do zadní jámy lebky či mozkového kmene.

Při rozloučení účastníci setkání kladně hodnotili nejen úroveň přednášek a diskuzí, ale také společenskou stránku setkání, které bylo podpořeno firmou MSD.

# Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 21. 5. 2010 v Brně

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

**Omluveni:** Příbylová, Žaloudík

**Hosté:** doc. Dušek, prof. Ryska, prof. Duda

Přítomné přivítal prof. Vorlíček a provedl kontrolu zápisu z minulého výboru.

1. Financování NOR – prof. Abrahámová jednala na MZ ČR o účelové dotaci na zpracovávání dat NOR, ministryně zdravotnictví dala příslib na první část ve výši 5 mil. Kč (polovina požadované částky).
2. Dr. Ambrožová z VZP žádá o stanovení podmínek pro provozování denního chemoterapeutického stacionáře (indikaci 00041, resp. 00042 dle Seznamu výkonů). Prof. Abrahámová je pověřena vypracováním podmínek za výbor ČOS.
3. Onkologické číslo Postgraduální medicíny 2011 – „farmakoeconomika v onkologii“, redakcí jsou pověřeni Abrahámová, Vyzula, Dušek. V průběhu léta budou osloveni všichni potenciální autoři a v září bude výboru ČOS předložen koncept díla.
4. Termíny příštích výborů:
  - 21. 9. 2010 Liberec
  - 26. 10. 2010 Bulovka
  - 21. 12. 2010 VFN
5. Onkologické standardy – výbor ČOS se vyjádří k návrhu standardů, které předloží plátce zdravotní péče.
6. Postgraduální vzdělávání – předseda akreditační komise MZ ČR pro klinickou onkologii prof. Melichar navrhuje, aby část interního kmene bylo možno absolvovat na akreditovaných odděleních klinické onkologie. Výbor ČOS žádá prof. Melichara, aby vypracoval podrobný návrh, který by členové výboru ČOS diskutovali a připomínkovali.
7. Pracovní skupina pro výživu v onkologii zahrnuje spolupráci se všemi firmami, které o to projeví zájem.
8. Danone Institute vypisuje výběrové řízení na grant.
9. Medica Healthworld a.s. nabízí propojení onkologických pracovišť v Evropě. V tomto okamžiku děkujeme.
10. Paní Hrbková z firmy C4P (compliance4patient) ve spolupráci s firmou Pfizer představila program „Stabil“ – psychologická podpora pacientů s renálním karcinomem.
11. Prof. Ryska představil program na podporu pacientů s metastázami do jater. Návrh na zřízení sítě akreditovaných a auditovaných pracovišť, kterým by byla tato péče při splnění podmínek hrazena. Výbor ČOS souhlasí s touto koncepcí – po prostudování navrženého materiálu.
12. Pracovní skupina klinické farmacie v onkologii předložila návrh své činnosti, výbor ČOS bere na vědomí.
13. Předložená zpráva revizní komise za rok 2009. Návrh prof. Vyzuly – finanční podpora publikačních aktivit v onkologii, např. Zásady cytostatické léčby. Žádosti o finanční podporu je možno posílat výboru ČOS.
14. Úkol z minulých jednání výboru (Vorlíček, Dušek) – vznést dotaz na MZ ČR oficiální dotaz na přípravu projektu IOP pro prevenci nádorů. Jednání proběhla, projekt je nyní oficiálně připravován a výpis IOP (7. výzva) je i oficiálně zveřejněn ze strany MZ ČR v médiích. Projekt podporující všechny tři běžící screeniny bude hotov v červnu.
15. Dopis Aliance žen s rakovinou prsu – výbor ČOS doporučuje, aby bylo toto stanovisko posláno plátcům zdravotní péče a MZ ČR.
16. Výbor ČOS převzal záštitu nad akcemi Medicína stárnutí a důstojnost člověka a Nutriční péče v onkologii.
17. Odborné společnosti mohou dávat návrhy na cenu předsednictva ČLS JEP. Návrh za ČOS bude předsednictvu odeslán.
18. Přijetí nových členů: Tomáš Jínek, Nový Jičín, Silvia Lopatníková, Nový Jičín, Mojmír Randula, Pardubice.
19. Výbor ČOS souhlasí se vstupem do International Union Against Cancer, zajistí doc. Fínek.
20. Projekt PARMA (PAin Relief MANagement), výbor ČOS bere na vědomí, zástupcem za výbor ČOS je doc. Fínek.
21. Přehled indikačních kritérií na cybeknife bude v provozu od května 2010 na webových stránkách FN Ostrava.
22. Príslib ZP o hrazení centrové léčby – referenční období je prosinec 2010, viz zápis z Fóra onkologů.
23. www.seznam.cz nabízí spolupráci ČOS. Výbor navrhuje, aby byl na stránkách www.seznam.cz umístěn odkaz na www.linkos.cz.
24. Příští výbor se koná 21. 9. 2010 v Liberci.

## HERCEPTIN® 150 mg

### Základní informace o přípravku

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



# Herceptin®

trastuzumab

Precision • Power • Promise



## Herceptin významně změnil prognózu žen s HER2 pozitivním časným i metastazujícím karcinomem prsu

# HER2 testing

## Herceptin představuje novou naději pro pacienty s HER2 pozitivním metastazujícím karcinomem žaludku



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

Cetkovský P, Kouba M et al.

## Diferenciální diagnostika plicních infiltrátů a pokroky v léčbě mykotických infekcí u imunokompromitovaných pacientů.

Praha: Triton 2009. 259 s. ISBN 978-80-7387-343-1.

Kniha Diferenciální diagnostika plicních infiltrátů a pokroky v léčbě mykotických infekcí u imunokompromitovaných pacientů byla vydána nakladatelstvím Triton v Praze roku 2009 a má 259 stran rozdělených na 5 základních témat:

- diferenciální diagnostika plicních infiltrátů u imunokompromitovaných pacientů
- penetrace antimykotik do centrálního nervového systému a terapie houbových infekcí centrálního nervového systému
- doporučení o volbě vhodného antimykotika, délce léčby, hodnocení léčebné odpovědi
- seznámení s možnostmi kombinované antimykotické léčby
- základní údaje o aspergilech, kandiších, zygomycetách a fusariu

Jednotlivé kapitoly doplňuje výběr doporučené literatury.

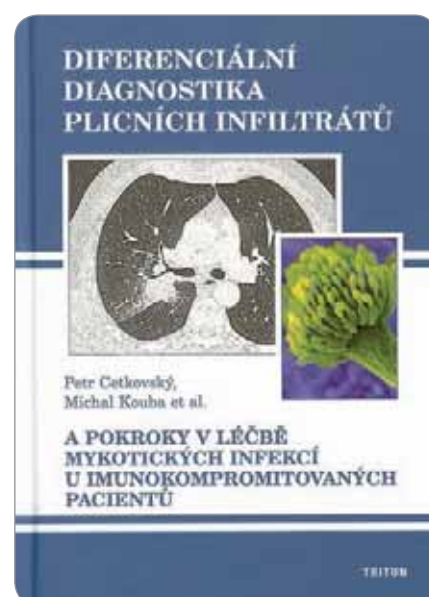
Pořadatelé monografie přizvali k účasti široký autorský kolektiv skládající se z kliniků-hematologů, rentgenologů, pneumologů, mikrobiologa, hrudního chirurga, intenzivisty i farmakoeconomu. Hlavním objektem zájmu je pacient absolvující intenzivní chemoterapii pro maligní krevní onemocnění a alogenní transplantaci kostní dřeně.

První kapitola představuje širokou diferenciální diagnostiku plicního postižení infekčního i neinfekčního původu u těchto rizikových nemocných. Formou tabulek, schémat, RTG a CT snímků jsou představovány běžné i výjimečné příčiny patologických plicních nálezů difuzních, ložiskových, intersticiálních, jako jsou plicní edém, toxické plicní poškození, syndrom idiopatické pneumonitidy, difúzní alveolární hemoragie,

engraftment syndrom, bronchiolitis obliterans a virové, bakteriální a mykotické plicní infekce. Mikrobiolog představuje laboratorní vyšetřovací metody používané v diagnostice příčin plicních infiltrátů, intenzivista, pneumolog a hrudní chirurg rozebírají možnosti semiinvasivní (bronchoskopie, bronchoalveolární laváž) a invazivní (otevřená plicní biopsie) diagnostiky plicních infiltrátů, hematolog se zamýšlí nad reálností jednotlivých vyšetření v klinické praxi. Kapitola je doplněna kazuistikami pacientů s CMV pneumonií, invazivní aspergilózou, diseminovanou fusariózou.

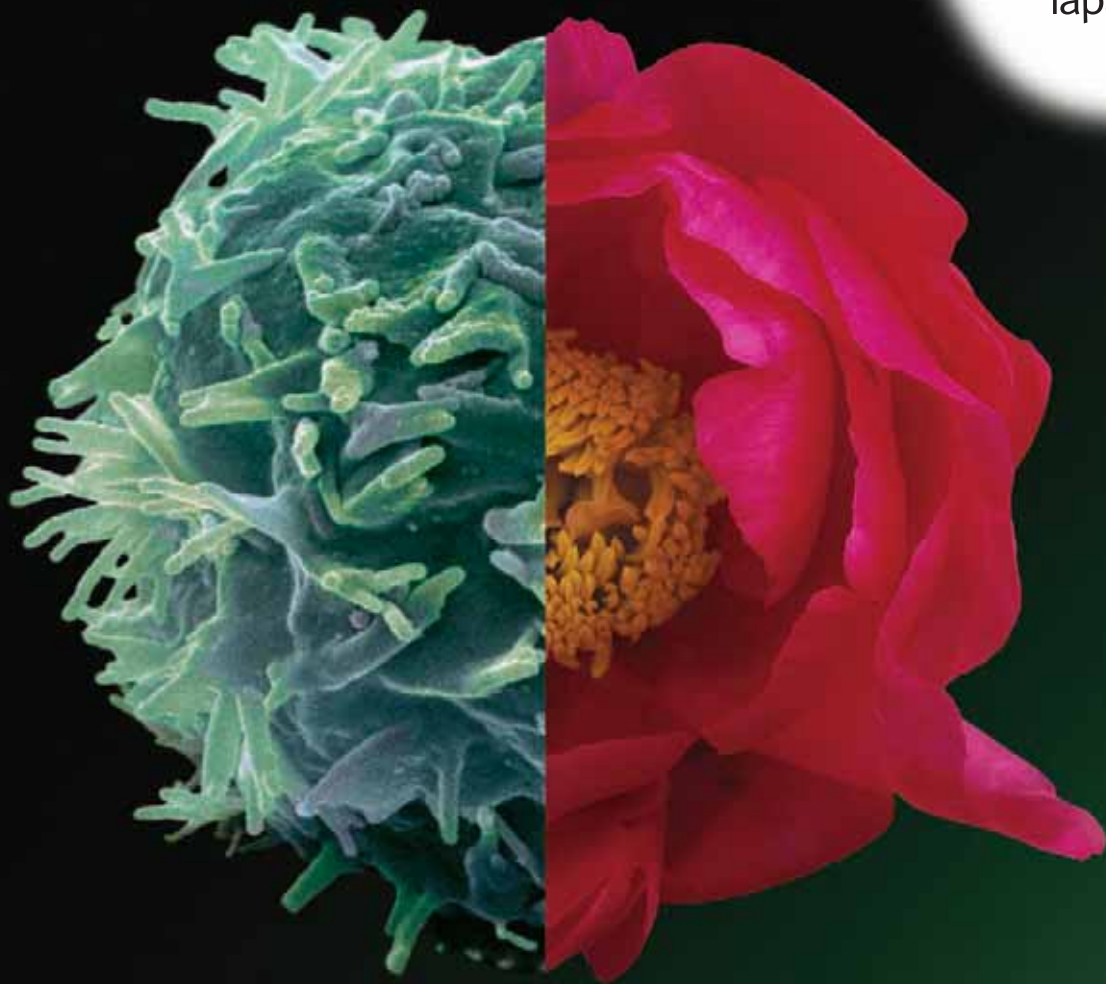
Další kapitoly knihy jsou věnovány velkému problému současné léčby hematologických onemocnění – invazivním mykotickým infekcím. Komplexní pohled na tuto problematiku zahrnuje představení nejčastějších původců onemocnění, definice používaných pojmů – definice onemocnění, léčebných přístupů (léčba profylaktická, empirická, preemptivní, léčba prokázaného onemocnění), léčebné odpovědi. Zvláštní pozornost je věnována specifikům léčby mykotických infekcí centrálního nervového systému a současným názorům na použití kombinované antimykotické terapie. Velmi cennou devízou této části knihy je opět volba kazuistik dokumentujících současné diagnostické možnosti a léčebné přístupy u pacientů s prokázanou či pravděpodobnou invazivní mykózou. Velmi dobře napsaná je kapitola Michala Kouby o praktických postupech při podávání antimykotik, představující výhody a limity profylaktické, empirické a preemptivní léčby.

Kniha Diferenciální diagnostika plicních infiltrátů a pokroky v léčbě mykotických infekcí u imunokompromitova-



ných pacientů je určena hematologům a onkologům i jejich klinickým a laboratorním spolupracovníkům – konziliářům, pečujícím o pacienty podstupující intenzivní chemoterapii a transplantaci kostní dřeně. Plicní komplikace patří v rutinní péči o tyto pacienty mezi nejčastější a přitom nesnadno diagnostikované a léčené. Zvyšující se úspěšnost moderní protinádorové léčby s sebou nese narůstající výskyt infekčních komplikací, mezi nimiž hrají invazivní mykotická onemocnění významnou roli. Aplikace současných diagnostických a léčebných možností umožňuje donedávna nedosažitelné léčebné úspěchy. Daní je vysoká finanční náročnost této léčby. Monografie P. Cetkovského, M. Kouby a spolupracovníků poskytuje v této složité problematice ošetřujícímu lékaři velmi cenné informace.

prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.



## Inhibice receptorů uvnitř buňky přináší naději na život

Tyverb<sup>®</sup> v kombinaci s kapecitabinem v léčbě ErbB2 (HER2)-pozitivního pokročilého nebo metastatického karcinomu prsu.



### ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

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

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

GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankraci 17/1685, 140 21 Praha 4  
tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444  
e-mail: gsk.czmail@gsk.com, www.gsk.cz, www.GSKOncology.com

nová hvězda na onkologickém trhu



## GENERICKÁ CYTOSTATIKA OD ORIGINÁLNÍ SPOLEČNOSTI



Fresenius Kabi s.r.o., Plzeňská 3217/16, 150 00 Praha 5  
Tel.: +420 225 270 111, fax: +420 225 270 562  
[www.fresenius-kabi.cz](http://www.fresenius-kabi.cz)



**FRESENIUS  
KABI**

