

Obsah | Contents

PŘEHLEDY | REVIEWS

Nové možnosti léčby glioblastoma multiforme 381

New Therapeutic Options in Therapy of Glioblastoma Multiforme
Lakomý R., Burkoň P., Burkoňová D., Jančálek R.

Genetic Testing and Prevention of Hereditary Cancer at the MMCI – Over 10 Years of Experience 388

Genetické testování a prevence hereditárních nádorů v MOÚ – více než desetiletá zkušenost
Foretova L., Petrakova K., Palacova M., Kalabova R., Svoboda M., Navratilova M., Schneiderova M., Bolcak K., Krejci E., Drazan L., Mikova M., Hazova J., Vasickova P., Machackova E.

Akútna myeloblastová leukémia s alteráciami *MLL* protoonkogénu (11q23/*MLL*+ AML) 401

Acute Myeloblastic Leukaemia with Alternations of *MLL* Proto-Oncogene Protein (11q23/*MLL*+ AML)
Mikulášová Z., Ilencíková D., Slamka T., Ďurovčíková D.

Aktuálne problémy štruktúry a orientácie komplexných národných programov boja proti zhubným nádorom 408

Actual Problems in Structure and Orientation of Concise National Cancer Control Programs
Pleško I.

Problematika originálných liečiv, generických prípravkov a biosimilars – záměny léků dnes a zítra s hlavním zacílením na rizika spojená s biotechnologiemi 416

The Problematic of Original and Generic Drugs and Biosimilars – Switching of Drugs Today and Tomorrow with the Main Targeting on Biotechnologies-Associated Risks
Svoboda T.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

Hodnocení neoadjuvantní chemoradioterapie u lokálně pokročilého karcinomu rekta srovnáním objemu tumoru před léčbou a po léčbě 421

Evaluation of Neoadjuvant Chemo-Radiotherapy with Locally Advanced Rectal Cancer by Comparing Tumour Volume before and after Treatment
Diviš P., Vlček P., Čapov I., Divišová K., Katolická J., Vaníček J., Kotulánová E.

Hormonálna antikoncepcia a jej vzťah k rakovine prsníka 428

Hormonal Contraceptives and Their Relationship to Breast Cancer
Habánová M., Švikruková J., Sláviková E.

Pooperačná akceleroaná parciálna rádioterapia karcinómu prsníka 433

Postoperative Accelerated Partial Radiotherapy for Breast Cancer
Molnárová A., Bezák L.

Analýza nákladů na cílenou biologickou léčbu pacientů s metastatickým karcinomem ledviny 439

Economic Evaluation of Targeted Biologic Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma
Ondráčková B., Demlová R., Komínek J.

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

Maligní forma cystosarcoma phyllodes s metastázami do mozku

446

Malignant Subtype of Cystosarcoma Phyllodes with Brain Metastases

Büchler T., Voršílková E., Koukolík F., Melínová H., Abrahámová J.

Inflammatory Skin Metastasis as a First Sign of Progression of Lung Cancer – a Case Report

449

Inflamatórne kožné metastázy ako prvý prejav progresie karcinómu pľúc – kazuistika

Mego M., Sycova-Mila Z., Martanovic P., Liskova S., Obertova J., Madiak J.

STRUČNÉ SDĚLENÍ | SHORT COMMUNICATION

Variabilita dávek melfalanu vztažených na kilogram tělesné hmotnosti a následky

452

The Variance of Melphalan Doses Related to Kilogram of Body Weight and the Consequences

Vokurka S.

RŮZNÉ | VARIOUS

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 26. 10. 2010 ve FN Bulovka Praha

456



Afinitor® ...a cesta může pokračovat

Afinitor® je lékem volby u pacientů s pokročilým karcinomem ledviny po selhání léčby inhibitorem tyrosinkinázy.^{1,2,3} Je to první a jediný lék s prokázaným klinickým přínosem u těchto pacientů.¹



- Afinitor® prokázal snížení relativního rizika progresu o 67 % ve srovnání s placebem (HR = 0,33 [95 % CI, 0,25–0,43; P<0,0001])⁴
- Pouze 7 % pacientů ve studii RECORD-1 přerušilo terapii z důvodu nežádoucích účinků⁴
- mTOR^{*} inhibitor, který nabízí pohodlné perorální podávání 1x denně⁴



Zkrácená informace AFINITOR® 5 mg tablety, AFINITOR® 10 mg tablety

Složení: Léčivá látka: Everolimusum 5 mg nebo 10 mg. **Indikace:** Léčba pacientů s pokročilým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění během VEGF-cílené terapie nebo po ní. **Dávkování:** Doporučená dávka je 10 mg jednou denně. Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos, nebo dokud se neobjeví nepříjemné známky toxicity. Podávání dětem a mladistvým (<18 let) není doporučeno. U starších pacientů (≥65 let) a pacientů se zhoršenou funkcí ledvin není nutná úprava dávkování. U pacientů se středně těžkým poškozením jater (třída B podle Childovy-Pughovy klasifikace) by měla být dávka snížena na 5 mg denně, u pacientů s těžkým poškozením jater (třída C podle Childovy-Pughovy klasifikace) se podávání Afinitoru nedoporučuje. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné deriváty rapamycinu nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění:** U 12 % pacientů užívajících Afinitor byla popsána neinfekční pneumonitida, která je skupinovým účinkem derivátů rapamycinu. Při výskytu středně závažných příznaků by mělo být zváženo přerušení léčby až do zlepšení příznaků. Při léčbě Afinitorem mohou být pacienti náchylnější k bakteriálním, plísňovým nebo protozoárním infekcím, včetně infekcí oportunními patogeny. *U pacientů užívajících Afinitor byly popsány lokalizované a systémové infekce zahrnující pneumonie, jiné bakteriální infekce, invazivní plísňové infekce a virové infekce včetně reaktive viru hepatitidy B. Některé z těchto infekcí byly závažné a občas fatální.* Před zahájením léčby by měly být předcházející infekce zcela vyléčeny. V souvislosti s užíváním everolimu byly hlášené příznaky precitlivlosti. V případě výskytu ulcerace v ústech, stomatitidy a mukozitidy se doporučuje lokální léčba, k výplachu úst se nedoporučuje užívat roztoky obsahující alkohol, nebo peroxid. Před zahájením léčby a následně během léčby se doporučuje sledovat funkce ledvin. V klinických hodnoceních byly hlášeny hyperglykemie, hyperlipidemie a hypertriglyceridemie. Doporučuje se monitorovat sérové hladiny glukózy nalačno před zahájením léčby a poté pravidelně v jejím průběhu. V klinických studiích bylo hlášeno snížení hladiny hemoglobinu, počtu lymfocytů, neutrofilů a krevních destiček. Afinitor by se neměl podávat souběžně s inhibitory a induktory CYP3A4 a/nebo nespecifické efuzní pumpy P-glykoproteinu (Pgp). Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat. Porucha hojení ran je obecným účinkem derivátů rapamycinu, včetně Afinitoru. **Interakce:** Inhibitory CYP3A4 nebo Pgp, které mohou zvyšovat koncentrace everolimu v krvi: ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telithromycin, klarithromycin, nefazodon, ritonavir, atazanavir, sachinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, erythromycin, verapamil, perorálně podávaný cyklosporin, flukonazol, diltiazem, amprenavir, fosamprenavir, grapefruitový džus nebo jiné potraviny ovlivňující CYP3A4/Pgp. Induktory CYP3A4 nebo Pgp, které mohou snižovat koncentrace everolimu v krvi: rifampicin, kortikosteroidy (např. dexametazon,

prednizon, prednizolon), karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz, nevirapin, třezalka tečkovaná. Everolimus může ovlivnit biologickou dostupnost souběžně podávaných léků, které jsou substráty CYP3A4 a/nebo Pgp. Imunitní odpověď na očkování může být ovlivněna a proto může být očkování během léčby Afinitorem méně účinné. V průběhu léčby by neměly být k očkování použity živé vakcíny. **Těhotenství a kojení:** Everolimus se nedoporučuje podávat těhotným ženám ani ženám ve fertilním věku, které neužívají účinnou antikoncepci. Ženy, které užívají everolimus, by neměly kojit. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Pacienti by měli při řízení a obsluze strojů dbát zvýšené opatrnosti, pokud se u nich během léčby objeví únava. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce, snížený počet lymfocytů, snížená hladina hemoglobinu, snížený počet krevních destiček, snížený počet neutrofilů, zvýšená hladina glukózy, zvýšená hladina cholesterolu, zvýšená hladina triglyceridů, snížená hladina fosfátů, anorexie, poruchy chuti, pneumonitida, dušnost, epistaxe, kašel, stomatitida, průjem, zánět sliznice, zvracení, nauzea, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, vyrážka, suchá kůže, svědění, zvýšená hladina kreatininu, únava, astenie, periferní otoky. Časté: dehydratace, nespavost, bolesti hlavy, konjunktivitida, edém očního víčka, hypertenze, hemoptýza, sucho v ústech, bolesti břicha, dysfagie, dyspepsie, zvýšená hladina bilirubinu, palmoplantární erytrodysestezie (hand-foot syndrom), erytém, kožní exfoliace, onemocnění nehtů, akneiformní dermatitida, onychoklaze, bolest na hrudi, horečka, úbytek tělesné hmotnosti. **Další nežádoucí účinky** - viz úplná informace o přípravku. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v původním obalu, chráňte před světlem a vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 30 tablet.

Poznámka: Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku.

Reg. číslo: Afinitor 5 mg – EU/1/09/538/001, Afinitor 10 mg – EU/1/09/538/004. Datum registrace: 03.08.2009. Datum poslední revize textu SPC: 04/2010. Držitel rozhodnutí o registraci: Novartis Europharm Limited, Horsham RH12 5AB, Velká Británie.

Přípravek je pouze na lékařský předpis. Úhrada přípravku Afinitor 5 mg a Afinitor 10 mg z prostředků veřejného zdravotního pojištění dosud nebyla stanovena.

* Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.*

Literatura: 1. Oudard S et al. Expert Rev. Anticancer Ther, 9(6), 705-717 (2009). 2. J of the National Comprehensive Cancer Network, vol 7, Nr 6. June 2009. 3. de Reijke TM, Bellmunt J et al. EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer, EJC 45(2009) 765-773. 4. Souhrn údajů o přípravku, Afinitor® 10 mg ze dne 27. 04. 2010

*mTOR – cílové místo rapamycinu u savců

AFINITOR®
(everolimusum) tablety

NOVARTIS
ONCOLOGY

Novartis s.r.o. | Pharma budova Gemini B | Na Pankráci 1724/129 | 140 00 Praha 4

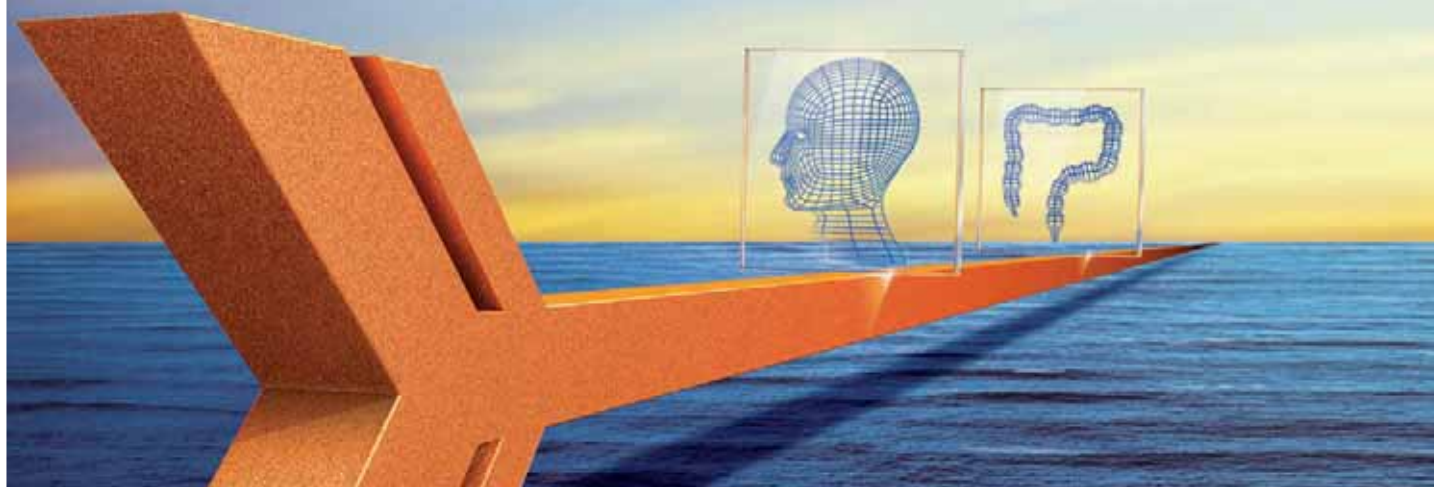
AFI-025/08/2010

ERBITUX® CETUXIMAB

Blocks EGFR – opens new options

ESMO doporučuje ERBITUX jako standard v léčbě spinocelulárního karcinomu hlavy a krku (SSCHN)^{1,2}:

- ERBITUX® + radioterapie je doporučeným standardem v léčbě lokálně pokročilého SCCHN.¹
- ERBITUX® + chemoterapie je doporučeným standardem v 1. linii léčby recidivujícího a/nebo metastazujícího SCCHN.²



Merck Serono Oncology | *Combination is key™*

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

Léčivá látka: cetuximabum **Složení:** 5 mg cetuximabu v 1 ml infuzního roztoku. **Indikace:** K léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím gen KRAS divokého typu. Erbitux je možné použít v kombinaci s chemoterapií a/nebo jako samostatnou látku k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu, a pacientů, kteří nesnáší irinotekan. Erbitux je indikován v kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku a/nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě opakovaného a/nebo metastazujícího onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Erbitux je podáván 1x týdně. Úvodní dávka cetuximabu je 400 mg/m² tělesného povrchu, následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy. U kolorektálního karcinomu je doporučeno provádět léčbu cetuximabem do progresu základního onemocnění. U pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku se cetuximab používá souběžně s radiační terapií. Doporučuje se zahájit terapii cetuximabem jeden týden před radiační terapií a pokračovat v terapii cetuximabem do konce období radiační terapie. Erbitux se podává intravenózně pomocí infuzní pumpy, infuzí po spádu nebo injekční pumpou. **Kontraindikace:** Erbitux je kontraindikován u pacientů se známou závažnou (stupeň 3 nebo 4) přecitlivělostí na cetuximab nebo radiační terapii. **Nežádoucí účinky:** *Hypersenzitivní reakce:* Mírné až středně závažné reakce (stupeň 1 nebo 2) zahrnují příznaky jako je horečka, třesavka, nevolnost, vyrážka nebo dušnost. K těžkým formám reakcí z přecitlivělosti (stupeň 3 nebo 4) dochází obvykle v průběhu nebo do 1 hodiny po ukončení úvodní infuze. Mezi příznaky patří rychlý nástup obstrukce dýchacích cest (bronchospasmus), kopřivka a/nebo hypotenze. Častý je výskyt hypomagnezémie, který je reverzibilní po vysazení přípravku. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky, které jsou pro radiační terapii typické: mukosidita, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. *Kožní reakce:* Zahrnují zejména akneiformní vyrážku a/nebo poruchy nehtů (paronychie). **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). **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck KGaA, 64293 Darmstadt, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/04/281/003. **Datum poslední revize textu:** 11/2010. 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 seznáme s úplnou informací o přípravku.

* chemoterapie založená na platině

1. Budach V, et al. ESMO Congress 2010. Abstract No: 1031P.
2. Wilke H, et al. ESMO Congress 2010. Abstract No: 1033P.

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:
Divize Merck Serono, Merck spol. s r.o., 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

Merck Serono

Merck Serono is a
division of Merck

MERCK

Nové možnosti léčby glioblastoma multiforme

New Therapeutic Options in Therapy of Glioblastoma Multiforme

Lakomý R.^{1,2}, Burkoň P.^{1,3}, Burkoňová D.^{1,3}, Jančálek R.^{1,4}

¹ Lékařská fakulta, Masarykova univerzita Brno

² Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

³ Klinika radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴ Neurochirurgická klinika, FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Glioblastoma multiforme patří k nejagresivnějším mozkovým nádorům s omezenými léčebnými možnostmi. V současné době je zlatým léčebným standardem kombinace radio- a chemoterapie následující po maximálně možné radikální operaci. Tento postup zlepšuje medián celkového a pětiletého přežití. Další výzkum biomarkerů je nezbytný, zvláště v době rozvoje cílené biologické léčby – protilátek a inhibitorů tyrozinkináz. Zatím nejslibnější výsledky jsou dnes u anti-angiogenních látek, jako bevacizumab a cediranib. Práce shrnuje aktuální informace o možné roli cílených biologických preparátů v léčbě glioblastomu.

Klíčová slova

glioblastoma multiforme – cílená léčba – biomarkery – angiogeneze – VEGF – EGFR – integriny

Summary

Glioblastoma multiforme is one of the most aggressive malignant brain tumours with limited therapeutics options. Standard therapy is maximal surgical resection and adjuvant concurrent chemo-radiotherapy and maintenance therapy with temozolomide. This approach improves median and 5-year survival in comparison with postsurgical radiotherapy alone. Additional predictive and prognostic biomarkers are necessary, especially due to the development of targeted therapy – antibodies and tyrosine kinase inhibitors. These new therapeutic approaches are under intensive investigation. The most promising data currently available are for anti-angiogenic therapies, such as bevacizumab and cediranib. This review presents a summary of the possible role of targeted therapy in the treatment of glioblastoma multiforme.

Key words

glioblastoma multiforme – targeted therapy – biomarkers – angiogenesis – VEGF – EGFR – integrins

Tato práce byla podpořena výzkumným záměrem Ministerstva zdravotnictví ČR: FUNDIN MZ0MOU2005.

This work was supported by the Czech Ministry of Health under contract No. FUNDIN – MZ0MOU2005.

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. Petr Burkoň, Ph.D.

Klinika radiační onkologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: burkon@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 3. 5. 2010

Přijato/Accepted: 21. 8. 2010

Úvod

Gliomy s vysokým stupněm malignity jsou nejčastějšími primárními mozko-vými nádory u dospělých, tvoří přibližně polovinu všech primárních mozko-vých tumorů v dospělosti. V ČR je ročně diagnostikováno asi 500–550 pacientů.

Glioblastoma multiforme (GBM) tvoří přibližně 75 % všech high-grade gliomů. Incidence se popisuje mezi 3–4 případy na 100 000 obyvatel za rok. Postihuje dospělé mezi 45–75 lety; více než 80 % pacientů je starší 50 let.

Histopatologicky je multiformní glioblastom charakterizován velmi rychlým růstem, značnou mitotickou aktivitou, jadernými atypii, cévními proliferacemi s arteriovenózními zkraty, trombózami, krvácením s centrální nekrózou uvnitř nádoru. Jakákoliv kombinace tří z těchto ukazatelů – jaderné atypie, mitotická aktivita, vaskulární proliferace a nekróza – tvoří diagnózu GBM. Tyto nádory se chovají značně infiltrativně a zasahují velké části mozkové tkáně.

Vyšetření magnetickou rezonancí ukazuje heterogenní, expanzivně se chovající útvar často utlačující komory a přetlačující středčárové struktury. Často se setkáváme s prstenčítým zvýšením denzity na okraji centrálně uložených nekrotických oblastí přecházejícím do okolního edému.

Prognóza pacientů s GBM je obecně velmi špatná. Medián přežití je přibližně 12 měsíců. Základními prognostickými faktory jsou věk pacienta, histologie, Karnofského index (KPS), rozsah chirurgického výkonu a trvání příznaků. Curran et al při analýze 1 578 pacientů zjistili, že hlavními prognostickými faktory jsou věk a celkový stav pacienta (Karnofsky Performance Status – KPS). Jak ukazuje tab. 1, využitím RPA analýzy je možné pacienty zařadit do skupin s podobnými výsledky léčby [1].

K recidivám u high-grade gliomů dochází nejčastěji v místě uložení primárního nádoru; velmi zřídka se setkáváme s metastazováním po liquorových cestách či s rozsevem choroby mimo centrální nervový systém.

Léčba

Standardní léčebnou metodou glioblastoma multiforme je chirurgický výkon následovaný kombinací radioterapie

Tab. 1. RPA klasifikace maligních gliomů (RTOG Recursive Partitioning Analysis of Malignant Glioma) [1].

Skupina	Charakteristika pacientů	Medián přežití v měsících
I, II	anaplastický astrocytom věk ≤ 50 let + normální psychický stav věk ≥ 50 let + KPS > 70 + symptomy > 3 měsíce	40–60
III, IV	anaplastický astrocytom věk ≤ 50 let + abnormální psych. stav věk ≥ 50 let + symptomy < 3 měsíce glioblastom věk ≤ 50 let věk ≥ 50 let + KPS > 70	11–18
V, VI	glioblastom věk ≥ 50 let + KPS < 70 + abnormální psych. stav	5–9

a chemoterapie s temozolomidem (komitantně a v adjuvantním podání po ukončení radioterapie) [2].

Léčebná strategie, zvláště pooperační, musí být určena multidisciplinárním týmem, zpravidla ve složení neurochirurg, radiační a klinický onkolog, diagnostik a neurolog a řešena s přihlédnutím ke všem rizikovým faktorům včetně celkového stavu pacienta.

Chirurgie

Základní léčebnou metodou u GBM je neurochirurgický výkon. Cílem neurochirurgického výkonu je dosáhnout maximálně možné makroskopické resekce a vyhnout se pooperační morbiditě. Bohužel radikality lze v mnoha případech těžko dosáhnout pro infiltrativní růst nádoru. K dosažení maximální radikality výkonu se v současné době využívá zobrazování nádorové tkáně pomocí předoperačně perorálně podaného preparátu (5-ALA), jehož metabolity jsou při operaci vizualizovány speciálně upraveným mikroskopem. Do 48–72 hod po operaci je také nutné provést kontrolní CT nebo MR k vyloučení rezidua, eventuálně krvácení [2].

Radikalita a úspěšnost výkonu je rozhodujícím prognostickým faktorem [3,4]. Parciální výkon má vždy horší léčebné výsledky a nejhorší léčebné výsledky jsou uváděny u pacientů s inoperabilními tumory. Histologické ověření nádoru i při neradikálním výkonu je pro

stanovení další léčby rozhodující. Při zjevné inoperabilitě se zvažuje provedení verifikační stereotaktické biopsie. Po histologické verifikaci je indikována radioterapie (3D konformní radioterapie nebo IMRT [5]) a případně i chemoterapie (cytostatikem volby je temozolomid).

Chemoradioterapie

Role pooperační chemoterapie v léčbě maligního glioblastomu byla zásadně přehodnocena na základě výsledků randomizované studie publikované R. Stuppem v roce 2005 [6]. Tato studie potvrdila efekt temozolomidu, alkylačního cytostatika, v adjuvantní kombinované léčbě high-grade gliomů po neurochirurgické resekci. Pooperační chemoradioterapie s temozolomidem zvyšuje celkové přežití a bezpříznakové období. Nové výsledky pětiletého sledování přežití a analýzu prediktivních faktorů včetně hodnocení významu hladiny metylace promotoru genu reparačního enzymu MGMT – methylguanin DNA methyltransferázy – publikovali na základě provedené studie Stupp et al v březnu roku 2009 [7].

Nejllepší léčebné výsledky byly v této studii popsány ve věkové skupině pacientů mladších 50 let; pět let přežívá v případě kombinované terapie 17 % a po samostatné radioterapii pouze 4,9 %. U pacientů nad 50 let přežívá pět let 6,4–6,6 % oproti 0–1,1 %. Nicméně podání adjuvantní radioterapie a che-

moterapie u starších pacientů v dobrém celkovém stavu může být i pro tyto pacienty prospěšné [8].

U pacientů léčených kombinovanou chemoradioterapií je tedy temozolomid standardně podáván v dávce 75 mg/m², den 1.–42., p.o., po celou dobu radioterapie (i přes víkendy). Radioterapie je prováděna standardní frakcionací (5 × 2,0 Gy/týden, celková dávka 60 Gy za 6 týdnů). Adjuvantní léčba temozolomidem v monoterapii je indikována po ukončení konkomitantní chemoradioterapie (ve 4. týdně po ukončení ozařování) v dávce 150–200 mg/m², p.o., den 1.–5., interval 28 dní, celkem 4–6 cyklů nebo do progresu onemocnění.

Cílená biologická léčba

Dnes probíhá řada klinických studií zkoumajících efekt „cílené biologické léčby“. Metody založené na monoklonálních protilátkách a tyrozinkinázových inhibitech v kombinaci se standardním způsobem léčby se používají především v pooperační indikaci či v léčbě recidivujících nádorů.

Nejvíce jsou zkoumány mechanismy ovlivňující angiogenezi, epidermální růstové faktory, dráhu m-TOR, integriny, proteinkinázu Cβ2. Nejnadějnější výsledky prokazují inhibitory angiogeneze – bevacizumab a cediranib.

Další rozvoj cílené léčby bude vyžadovat důkladné poznání genetických změn v nádorové buňce a objev nových prognostických a prediktivních faktorů [9]. Centrem zájmu jsou dnes skupiny krátkých nekódujících RNA (20–25 nukleotidů) – mikroRNA, které tvoří rozsáhlou síť regulátorů genové exprese.

Angiogeneze – tvoření nových krevních cév – hraje klíčovou úlohu v rozvoji nádorového bujení. Nádor, který dosáhne určité velikosti, potřebuje systém krevních cév, které mu dodají živiny, kyslík a odstraní toxické látky. V roce 1980 byl izolován vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor – VEGF) jako silný stimulator růstu endotelových cév, který aktivuje tyrozinkinázové receptory na povrchu buněk endotelu, a je tak hlavním regulátorem normálního i patologického růstu cév. Neovaskularizace je jedním z hlavních znaků multiformního

glioblastomu. Podpůrné endotelie GBM exprimují VEGF receptory ve velkém množství.

Možnost využití anti-angiogenních látek popsali ve své práci Folkman et al před více než třemi desetiletími [10]. Na gliálních modelech bylo dokázáno, že blokáda VEGF se odrazí v poklesu hustoty kapilár a v normalizaci již vytvořené cévní sítě vedoucí ke zvýšení oxygenace a snížení intersticiálního tlaku ve tkáni [11]. Klinické výsledky s první generací léků, jako je thalidomid, byly nadějí do budoucna [12].

Inhibitory vaskulárního endoteliálního růstového faktoru

Největší pozornost je v současné době věnována bevacizumabu a jeho kombinaci se standardní léčbou. **Bevacizumab (Avastin, Roche)** je humanizovaná monoklonální protilátka proti VEGF. Svoji vazbou na VEGF zabraňuje interakci mezi VEGF a tyrozinkinázovými receptory VEGFR-1 a VEGFR-2.

V léčbě recidivujících maligních gliomů byl bevacizumab součástí řady studií fáze I a II. Pope et al pomocí MR vyšetření popsali radiologický efekt po podání bevacizumabu pacientům s recidivujícími high-grade gliomy pomocí MR vyšetření [13]. Až 45% odpověď na tuto kombinaci zjistili Chen et al pomocí PET vyšetření [14].

V léčbě recidivujícího multiformního glioblastomu byl prokázán efekt kombinace bevacizumabu s irinotecanem, inhibitorem topoizomerázy I, jehož lipofilní metabolity dobře pronikají hematoencefalickou bariérou. Příznivé výsledky publikovali Vredenburgh et al v roce 2007 na souboru 35 pacientů s recidivujícími high-grade gliomy předléčenými radioterapií a temozolomidem. Četnost léčebné odpovědi dosáhla překvapivých 57% (20 pacientů), šestiměsíční období bez progresu bylo zaznamenáno u 46% pacientů a po 6 měsících od započetí léčby přežívalo 77% pacientů s akceptovatelnými nežádoucími účinky [15].

Pozitivní výsledky při léčbě bevacizumabem zaznamenali také Friedman et al [16]. Cílem této studie fáze II bylo zjistit, jaká je účinnost samotného bevacizumabu. Srovnávacím ramenem byla ověřená kombinace bevacizumabu s iri-

notecanem. Bevacizumab byl podáván v dávce 10 mg/kg à 2 týdny, irinotecan v dávce 340 mg/m² nebo 125 mg/m² à 2 týdny podle toho, zda pacienti současně užívali antiepileptika ovlivňující metabolismus cytostatika v játrech (s/bez enzyme-inducing antiepileptic drugs – EIAEDs). Studie se zúčastnilo celkem 167 pacientů. V rameni se samotným bevacizumabem bylo šestiměsíční doby bez progresu dosaženo u 42,6% pacientů, u kombinace 50,3%, medián celkového přežití v rameni se samotnou protilátkou byl 9,2 měsíce, u kombinace 8,7 měsíce a četnost léčebných odpovědí 28,2% vs 37,8% u kombinace. Komplikace bevacizumabu, jako krvácení do CNS, tromboembolické příhody, proteinurie a hypertenze, byly srovnatelné jako při léčbě jiných nádorů a byly přijatelné. Dle aktuálních znalostí lze říci, že bevacizumab je účinný v léčbě relabujícího glioblastomu, a to jak v monoterapii, tak při kombinaci s irinotecanem, s akceptovatelným profilem toxicity.

V roce 2008 byly publikovány výsledky pilotní studie využívající aplikace bevacizumabu spolu s radioterapií a temozolomidem v primární léčbě high-grade gliomů. Pacienti byli léčeni standardní radioterapií (59,4 Gy za 6,5 týdne, 1,8 Gy na frakci, 5 frakcí týdně) konkomitantně s temozolomidem v dávce 75 mg/m² p.o. po celou dobu radioterapie. Bevacizumab byl podáván 14. a 28. den radioterapie i.v. infuzí v dávce 10 mg/kg. Měsíc po ukončení ozařování pokračovala adjuvantní léčba v 28denních cyklech, přičemž 1.–7. den byl podáván temozolomid v dávce 150 mg/m² a 14. a 28. den cyklu bevacizumab opět v dávce 10 mg/kg. Autoři popsali 86% odpověď na léčbu, jednoleté přežití bez progresu 59,3% a jednoleté celkové přežití 86,7%. Tato studie prokázala efektivitu doplnění standardní léčby bevacizumabem v primární léčbě nově diagnostikovaných high-grade gliomů. Toxicitu režimu shrnuje tab. 2 [17].

Pod záštitou Radiation Therapy Oncology Group nyní probíhá pro pacienty s nově diagnostikovaným multiformním glioblastomem studie fáze III (RTOG 0825 Study), jejímž primárním cílem je zjistit, zdali přidání bevacizumabu ke standardní léčbě, tj. ke konkomitantní

Tab. 2. Toxicita léčby [17].

Toxicita	Stupeň II	Stupeň III	Stupeň III
Nehematologická	4	1	3
• únava	3	–	–
• léková alergie	1	–	–
• trombembolie	–	–	2
• maligní hypertenze	–	1	–
• ulcerace/celulitida	–	–	1
Hematologická	–	2	2
• trombocytopenie	–	2	1
• neutropenie	–	–	1

Tab. 3. Schéma studie [18].

Rameno 1	Rameno 2
Chemoradioterapie	Chemoradioterapie
RT (30 Gy/2 Gy na frakci) + TMZ (75 mg/m ² denně)	– RT (30 Gy/2 Gy na frakci) + TMZ (75 mg/m ² denně)
RT (30 Gy/2 Gy na frakci) + TMZ (75 mg/m ² denně) + placebo (každé 2 týdny)	– RT (30 Gy/2 Gy na frakci) + TMZ (75 mg/m ² denně) + bevacizumab (10 mg/kg každé 2 týdny)
4 týdny po ukončení chemoradioterapie	4 týdny po ukončení chemoradioterapie
TMZ (150–200 mg/m ² v 1. až 5. dni 28denního cyklu) + placebo (každé 2 týdny), maximálně 12 cyklů	– TMZ (150–200 mg/m ² v 1. až 5. dni 28denního cyklu) + bevacizumab (10 mg/kg každé 2 týdny), maximálně 12 cyklů

RT – radioterapie, Gy – Gray, TMZ – temozolomid

chemoradioterapii s následným podáním adjuvantního temozolomidu, zlepšil léčebné výsledky [18].

Všichni pacienti jsou léčeni konformní radioterapií standardní frakcionací, tj. 60,0 Gy/30 frakcí/5 frakcí týdně – konkomitantně s temozolomidem v dávce 75 mg/m² p.o. po celou dobu radioterapie včetně víkendů. Počínaje 16. frakcí ozáření je pacientům v rameni 1 přidáno placebo a pacientům v rameni 2 bevacizumab. Studijní lék je podáván i.v. infuzí v dávce 10 mg/kg každý 1. a 15. den 28denního cyklu. Po ukončení radioterapie léčba pokračuje dalšími 28denními cykly, kdy 1.–5. den každého cyklu je podáván temozolomid v dávce 150–200 mg/m² p.o. a každý 1. a 15. den cyklu je podáván bevacizumab nebo placebo. Základním cílem studie je zjistit vliv bevacizumabu na celkové přežití, dobu do progresu,

vedlejší účinky a kvalitu života pacientů. Schéma studie ukazuje tab. 3 [18].

Aflibercept (Sanofi-Aventis): Tento preparát byl vytvořen fúzí části protilátky IgG1 a solubilního VEGFR-1, 2 (VEGF-Trap) s afinitou k VEGF-A mnohonásobně větší než bevacizumab. VEGF je solubilním receptorem vychytán, a nemůže tak aktivovat receptor na povrchu endoteliálních buněk. Zatím jsou k dispozici jen data s malými soubory pacientů, dle kterých je četnost radiologických odpovědí srovnatelná s bevacizumabem. Efektivita preparátu bude muset být potvrzena většími studiemi [19].

Inhibitory tyrozinkinázy receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor
Zatím nadějná data jsou dnes u **cediranibu (AZD2171) – Recentin™**. Cílo-

vou strukturou jsou tyrozinkinázové receptory, především VEGFR-2, ale též VEGFR-1, VEGFR-3, c-Kit, receptory růstového faktoru odvozeného z trombocytů PDGFR α a PDGFR β . Dle publikované studie fáze II s 31 nemocnými s recidivujícím glioblastomem cediranib pozitivně ovlivnil četnost přežití bez progresu v 6 měsících – 25,8 %, přežití bez progresu – 16,7 týdne i celkové přežití – 31,7 týdne; radiologická odpověď byla zaznamenána u 56 % nemocných. Účinky cediranibu jsou poměrně rychlé, již za 24 hod byl prokázán pokles enhancemetu kontrastu v nádoru. Nejčastějšími nežádoucími příhodami při léčbě cediranibem jsou hypertenze a únava [20].

Aktuálně probíhá randomizovaná klinická studie fáze III u nemocných s relabujícím glioblastomem porovnávající účinnost cediranibu v monoterapii a kombinace cediranibu + lomustinu oproti lomustinu samotnému. Cediranib je zkoušen i u nemocných s nově diagnostikovaným glioblastomem, a to v kombinaci s denním temozolomidem a radioterapií, zatím jen v rámci klinické studie fáze II.

K dalším tyrozinkinázovým inhibitorům, které ovlivňují VEGFR, patří např. **sorafenib** (Nexavar), **sunitinib** (Sutent), **pazopanib** (GW 786034, Armla), **vatalanib** (PTK 787), **vandetanib** (AZD 6474). Jde o preparáty zaměřené i na tyrozinkinázy jiných receptorů (tab. 4). Zatím však nejsou k dispozici přesvědčivá data o jejich účinnosti u glioblastomu, klinické studie fáze I/II probíhají.

Inhibitory receptoru pro epidermální růstový faktor

Receptory pro epidermální růstové faktory (EGFR) zahrnují skupinu receptorů označovaných jako erbB-1 až erbB-4. Jsou spojeny s kontrolou buněčného růstu prostřednictvím autokrinních a apokrinních růstových faktorů, které se váží na jejich extracelulární doménu. Navázáním dochází k dimerizaci receptoru, který spouští aktivaci intracelulární tyrozinkinázové domény. Tato je následně fosforylována a rozbíhá přenos informací k jádru buňky (signální transdukci).

Receptor EGFR (erbB-1) je zvýšeně exprimován na povrchu buněk řady

Tab. 4. Potenciální molekulární cíle antiangiogenní léčby u maligních gliomů.

Primární cíl antiangiogenní léčby	Další možné cíle
VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor	
bevacizumab	–
aflibercept	–
VEGFR – receptor pro vaskulární endoteliální růstový faktor	
cediranib	PDGFR, KIT/SCFR
sunitinib	PDGFR, KIT/SCFR, FLT-3, CSF-1R
sorafenib	PDGFR, RAF-kináza, KIT/SCFR, FLT-3
pazopanib	PDGFR, KIT/SCFR
vatalanib	PDGFR
vandetanib	EGFR
PDGFR – receptor pro destičkový růstový faktor	
imatinib	KIT/SCFR BCR-ABL
dasatinib	SRC, BCR-ABL
tandutinib	KIT/SCFR, FLT-3
Proteinkináza C	
enzastaurin	–
FGFR – receptor pro fibroblastový růstový faktor	
thalidomid	–
lenalidomid	–

PDGFR – platelet-derived growth factor receptor, EGFR – epidermal growth factor receptor, KIT/SCFR – stem cell factor receptor, FLT-3 – FMS-like tyrosine kinase, CSF-1R – colony stimulating factor 1 receptor, SRC – cellular Rous sarcoma viral oncogene homolog, BCR-ABL – breakpoint cluster region-Abelson tyrosine kinase

nádorů. Jeho exprese je nacházena přibližně u 40–50 % pacientů s multiformním glioblastomem. Četnost exprese tohoto receptoru shrnuje tab. 5. Amplifikace genu EGFR vede k řadě dějů, jejichž důsledkem je zvýšená agresivita nádoru a rezistence k radioterapii a chemoterapii. Cílem léčby může být extracelulární část receptoru (**cetuximab**) nebo jeho tyrozinkináza intracelulárně (**gefitinib**, **erlotinib**).

Cetuximab soutěží s endogenním ligandem o vazbu na externí doménu receptoru pro epidermální růstový faktor (erbB-1/EGFR). Vazba cetuximabu na receptor vyústí v internalizaci vzniklého komplexu bez další aktivace endogenní tyrozinkinázy. Výsledkem je blokáda signální transdukce, která způsobí inhibici růstu nádoru a vede k apoptóze. Dalším účinkem je produkce angiogenních faktorů a cytotoxicita zprostředkovaná imunitními buňkami. Protilátka nepůsobí cytotoxicky přímo, ale zprostředkovává

rozpoznání nádorové buňky cytotoxickými NK-buňkami (natural killers).

Proběhlé studie fáze I a II s monoklonální protilátkou cetuximabem zatím neprokázaly významný efekt v léčbě recidivujících či progredujících maligních gliomů. Významným nedostatkem antiEGFR léčby je stále absence prediktivních faktorů [21].

Intracelulární inhibitory tyrozinkinázové aktivity obsadí a tím blokují vazebné místo pro ATP, a znemožní tak fosforylaci příslušného tyrozinu; signální transdukce je tak zastavena. Při blokadě jde o kompetitivní inhibici buď se specifickým účinkem na určitou tyrozinkinázu, nebo s účinkem na širší spektrum jednotlivých tyrozinkináz.

Nadějné výsledky studií s inhibitory tyrozinkinázy EGFR (gefitinib, erlotinib) z roku 2004 nebyly bohužel potvrzeny v dalších studiích [22,23]. Následné studie prokázaly, že účinek gefitinibu nekořeloval s množstvím EGFR receptorů ex-

Tab. 5. Exprese EGFR receptoru u různých solidních nádorů.

nádory ORL oblasti	80–100 %
nemalobuněčné	
karcinomy plic	40–80 %
karcinomy prsu	14–91 %
karcinomy tlustého střeva	35–40 %
karcinomy vaječníků	35–70 %
maligní gliomy	40–50 %

primovaných na buňkách nádorů těchto pacientů [24].

Inhibitory receptoru pro destičkový růstový faktor

Nadměrná aktivace inhibitorů receptoru pro destičkový růstový faktor (PDGFR) a jeho signální dráhy může potencovat proces angiogeneze. Bohužel klinické studie fáze II s **imatinibem** v monoterapii naznačují, že u neselektovaných nemocných má tento lék omezenou účinnost [25,26]. Možná novější inhibitory PDGFR, jako **dasatinib** a **tandutinib**, které mají lepší dostupnost přes hematoencefalickou bariéru, budou mít příznivější výsledky.

Inhibitory rapamycinového receptoru

Everolimus a **temsirolimus** jsou perorálně účinné inhibitory savčího rapamycinového cílového receptoru (mTOR), jedné z komponent intracelulárních signálních cest ovlivňujících buněčný růst, metabolismus, proliferaci a angiogenezi. Jde o derivát rapamycinu, který se váže na intracelulární protein FKBP-12. Vzniklý komplex poté působí jako inhibitor mTOR serin-threoninové kinázy. Abnormální aktivita tohoto enzymu hraje důležitou roli v rozvoji řady malignit.

Galanis et al podali temsirolimus 65 pacientům s progredujícím GBM po předchozí léčbě nejvíce jednou řadou chemoterapie. U 36 % pacientů léčených temsirolimem zjistili radiologické zlepšení nálezu, což bylo spojeno se signifikantním prodloužením doby do progresu onemocnění. Tyto nálezy však musí být potvrzeny dalšími studiemi [27].

Inhibitory integrinů

Cilengitid (Merck KGaA) patří do nové třídy onkologických terapeutik, tzv. inhi-

bitorů integrinu. Ty se váží na povrchové buněčné receptory – integriny, a inhibují tak růst nádoru a jeho angiogenezi.

Na základě klinické studie fáze I, která potvrdila bezpečnost podání cilengitidu a zjistila maximální tolerovatelnou dávku [28], byla provedena studie fáze II porovnávající účinnost dvou různých dávek cilengitidu u pacientů s recidivujícím multifonním glioblastomem. Lepší výsledky autoři popsali ve skupině pacientů, kterým byla podávána vyšší dávka preparátu; bez progresu bylo po šesti měsících 15 % pacientů a medián celkového přežití byl 9,9 měsíce. Cilengitid byl velmi dobře tolerován [29]. Nedostatky této studie, zejména nedostatečný efekt léčby cilengitidem ve srovnání s temozolomidem či bevacizumabem, shrnul ve svém článku Chamberlain. Je tedy zřejmé, že použití cilengitidu musí být dále potvrzeno [30].

Inhibitory proteinkinázy Cβ2

Proteinkináza C je důležitou součástí signální transdukce, její aktivovaná forma fosforyluje cílové proteiny. Inhibicí proteinkinázy Cβ2 tak sekundárně dochází k potlačení angiogeneze. Pilotní studie s **enzastaurinem (GW786034, Eli Lilly)** zaznamenaly velmi povzbudivé výsledky [31]. Ty se bohužel nepotvrdily ve větších klinických studiích. Proběhla klinická studie fáze III u rekurentních glioblastomů srovnávající enzastaurin s lomustinem. Dle analýzy nebyl nalezen rozdíl v době bez progresu (PFS), celkovém přežití (OS) nebo přežití bez progresu v šesti měsících. Nehematologická toxicita stupně 3/4 byla v obou ramenech podobná, hematologická toxicita stupně 3/4 byla častější v rameni s lomustinem [32].

Imunoterapie

Novou léčebnou metodu u glioblastomu představuje také imunoterapie s využitím vakcíny na bázi dendritických buněk. Dle proběhlých studií bylo prokázáno, že především u mladších pacientů může tato vakcína prodloužit přežití až na 24 měsíců. V současné době probíhá v České republice randomizovaná klinická studie fáze II, jejímž cílem je zhodnotit účinnost a bezpečnost in-

tranodálně podané vakcíny v kombinaci se standardní léčbou první linie.

Závěr

Standardní léčebnou metodu v terapii glioblastomu zůstává maximální radikální chirurgický výkon následovaný kombinací radioterapie a chemoterapie s temozolomidem (konkomitantly a v adjuvantním podání po ukončení radioterapie). Tento postup prokázal jednoznačný benefit ve smyslu prodloužení doby do progresu i celkového přežití. Větší benefit z léčby lze dle výsledků analýz očekávat u pacientů s metylací MGMT.

I přes kombinovanou terapii není prognóza těchto pacientů dobrá. Ve snaze zlepšit léčebné výsledky proběhla v posledních letech řada klinických studií s cílenou biologickou léčbou. Byla zkoušena řada monoklonálních protilátek a inhibitorů využívajících vysoké frekvence overexpresu receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) a angiogeneze v těchto nádorech. I přes velké množství nových látek nepřinesly prozatím publikované výsledky klinických studií radikální skok vpřed. Nejdále je výzkum v oblasti inhibice angiogeneze, především s bevacizumabem. Probíhající studie fáze III a jejich výsledky by mohly náhled na standardní terapii změnit.

Literatura

- Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(9): 704–710.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v. 1.2010. Dostupné z <http://www.nccn.org/index.asp>.
- Laws ER, Parney IF, Huang W et al. Glioma Outcomes Investigators. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg* 2003; 99(3): 467–473.
- Hentschel SJ, Sawaya R. Optimizing outcomes with maximal surgical resection of malignant gliomas. *Cancer Control* 2003; 10(2): 190–214.
- Amelio D, Lorentini S, Schwarz M et al. Intensity-modulated radiation therapy in newly diagnosed glioblastoma: A systematic review on clinical and technical issues. *Radiother Oncol* 2010; 97(3): 361–369.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352(10): 987–996.
- Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain

Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(5): 459–466.

- Brandes AA, Vastola F, Basso U et al. A prospective study on glioblastoma in elderly. *Cancer* 2003; 97(3): 657–662.
- Nečaslová E, Kuglík P, Cejpek P et al. Studium polyzomie chromozomu 7, monozomie chromozomu 10, amplifikace genu EGFR a delece genu p53 u multifonního glioblastomu pomocí metody fluorescenční in situ hybridizace (FISH). *Klin Onkol* 2006; 19(1): 9–14.
- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285(21): 1182–1186.
- Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat Med* 2001; 7(9): 987–989.
- Glass J, Gruber LM, Nirenberg A. Phase II trial of the antiangiogenic agent thalidomide in patients with recurrent high-grade gliomas. *ASCO Proceedings. J Clin Oncol* 1999; 18 (Suppl): 144.
- Pope WB, Lai A, Nghiemphu P et al. MRI in patients with high-grade gliomas treated with bevacizumab and chemotherapy. *Neurology* 2006; 66: 1258–1260.
- Chen W, Delaloye S, Silverman DH et al. Predicting treatment response of malignant gliomas to bevacizumab and irinotecan by imaging proliferation with [18F] fluorothymidine positron emission tomography: A pilot study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4714–4721.
- Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2007; 25(30): 4722–4729.
- Friedman HS, Prados MD, Wen PY et al. Bevacizumab Alone and in Combination With Irinotecan in Recurrent Glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(28): 4733–4740.
- Narayana A, Golfinos JG, Fisher I et al. Feasibility of using bevacizumab with radiation therapy and temozolomide in newly diagnosed high-grade glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 383–389.
- Radiation Therapy Oncology Group 0825, American College of Radiology. Phase III double-blind placebo-controlled trial of conventional concurrent chemoradiation and adjuvant temozolomide plus bevacizumab versus conventional concurrent chemoradiation and adjuvant temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma [online]. September 29, 2009. Cited 2010–01–20. Dostupné z <http://www.rtog.org/members/protocols/0825/0825.pdf>.
- De Groot JF, Wen PY, Lamborn K et al. Phase II single arm trial of aflibercept in patients with recurrent temozolomide-resistant glioblastoma: NABTC 0601. American Society of Clinical Oncology 44th Annual Meeting, Chicago, IL, USA. May–June 2008. Abstract 2020.
- Batchelor TT, Duda DG, di Tomaso E et al. Phase II study of cediranib, an oral pan-vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010; 28(17): 2817–2823.
- Neyns B, Sadones J, Joosens E et al. Stratified phase II trial of cetuximab in patients with recurrent high-grade glioma. *Ann Oncol* 2009; 20(9): 1596–1603.
- Rich JN, Reardon DA, Peery T et al. Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2004; 22(1): 133–142.
- Peereboom DM, Shepard DR, Ahluwalia MS et al. Phase II trial of erlotinib with temozolomide and radiation in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2010; 98(1): 93–99.
- Chakravarti A, Seiferheld W, Tu X et al. Immunohistochemically determined total epidermal growth factor receptor levels not of prognostic value in newly diagnosed

glioblastoma multiforme: report from the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(2): 318–327.

25. Wen PY, Yung WK, Lamborn KR et al. Phase I/II study of imatinib mesylate for recurrent malignant gliomas: North American Brain Tumor Consortium Study 99–08. *Clin Cancer Res* 2006; 12(16): 4899–4907.

26. Van den Bent M, Brandes A, Frenay M et al. Multi-centre phase II study of imatinib mesylate (Glivec) in patients with recurrent anaplastic oligodendroglioma (AOD)/mixed oligoastrocytoma (MOA) and anaplastic astrocytoma (AA)/low grade astrocytoma (LGA): an EORTC New Drug Development Group (NDDG) and Brain Tumor

Group (BTG) study. *ASCO Meeting Abstract, J Clin Oncol* 2005; 23 (Suppl): 1517.

27. Galanis E, Buckner JC, Maurer MJ et al. North Central Cancer Treatment Group. Phase II trial of temsirolimus (CCI-779) in recurrent glioblastoma multiforme: a North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23(23): 5294–5304.

28. Nabors LB, Mikkelsen T, Rosenfeld SS et al. Phase I and correlative biology study of cilengitide in patients with recurrent malignant glioma. *J Clin Oncol* 2007; 25(13): 1651–1657.

29. Reardon DA, Fink KL, Mikkelsen T et al. Randomized phase II study of cilengitide: An integrin-targeting argi-

nine-glycine-aspartic acid peptide, in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2008; 26(34): 5610–5617.

30. Chamberlain M. Cilengitide: Does it really represent a new targeted therapy for recurrent glioblastoma? *J Clin Oncol* 2009; 27(11): 1921.

31. Fine HA, Kim L, Royce C et al. Results from phase II trial of Enzastaurin (LY317615) in patients with recurrent high grade gliomas. 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2005; 23 (Suppl 16): 1504.

32. Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC et al. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010; 28(7): 1168–1174.

Redakce časopisu Klinická onkologie
vypisuje soutěž

**Cena za nejlepší původní práci
publikovanou v roce 2011 v Klinické onkologii.**

Do soutěže budou automaticky zařazeny
všechny původní (originální) práce, které redakce
obdržela od 1. 11. 2010 do 30. 10. 2011, a budou tak mít
reálnou možnost být publikované v roce 2011.

Nejlepší práce bude oceněna částkou 20 000 Kč.

Genetic Testing and Prevention of Hereditary Cancer at the MMCI – Over 10 Years of Experience

Genetické testování a prevence hereditárních nádorů v MOÚ – více než desetiletá zkušenost

Foretova L.¹, Petrakova K.², Palacova M.², Kalabova R.², Svoboda M.^{1,2}, Navratilova M.¹, Schneiderova M.⁴, Bolcak K.³, Krejci E.⁵, Dražan L.⁶, Mikova M.¹, Hazova J.¹, Vasickova P.¹, Machackova E.¹

¹ Department of Cancer Epidemiology and Genetics, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

² Department of Comprehensive Cancer Care, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

³ Department of Nuclear Medicine, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

⁴ Department of Radiology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

⁵ Oncological and Experimental Pathology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

⁶ Department of Plastic and Aesthetic Surgery, St. Anne's University Hospital, Brno, Czech Republic

Summary

Hereditary cancer syndromes are frequently seen in young cancer patients and patients with a positive family history. Genetic testing is important for the identification of high-risk individuals, and for the early introduction of specialized preventive care or prophylactic surgeries. High-risk tumour suppressor genes (*BRCA1* and *BRCA2*) and DNA repair genes (*MLH1*, *MSH2* and *MSH6*) are responsible for a substantial part of hereditary breast, ovarian and colorectal cancer. Other hereditary cancers are seen less frequently, but genetic testing has increased for many other site-specific cancers and complex syndromes. Genetic centres and molecular genetic laboratories are located mostly within university or regional hospitals. Some genetic centres are private. It is highly recommended (Czech Society for Medical Genetics) that all laboratories are accredited according to ISO 15,189 and that genetic testing of hereditary cancer syndromes is indicated by medical geneticists. The indication criteria and prevention strategies were published in Supplement 22 of Clinical Oncology 2009 (in Czech). Preventive care for high-risk individuals is organized by thirteen Oncology Centres, which provide most of the oncology care in the Czech Republic. Genetic testing and preventive care for high-risk individuals and mutation carriers is covered by health insurance. The molecular genetic laboratory at the MMCI provides molecular genetic testing of *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* for hereditary breast/ovarian cancer, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* for Lynch syndrome, *TP53* for Li-Fraumeni syndrome, *CDKN2A* for familial malignant melanoma syndrome and *CDH1* gene for hereditary diffuse gastric cancer. Other syndromes are tested in specialized laboratories elsewhere. The use of genetic testing is increasing because of more frequent referrals from oncologists and other specialists and the increasing variety of genes tested. However, in some patients the testing is not recommended and other family members are dying because of the late diagnosis of hereditary syndrome. Greater awareness of the importance of genetic testing in oncology is needed.

Key words

hereditary cancer – syndromes – genes – genetic testing – prevention

The genetic research is supported by grant of the Ministry of Health MZO MOU 2005, the research of UVs is supported by Internal Grant Agency of the Ministry of Health of the CR NS/10536-3, the research of special preventive care is supported by Internal Grant Agency of the Ministry of Health of the CR NS/10401-3, the research of TNBC by Internal Grant Agency of the Ministry of Health of the CR NS/10357-3.

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

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

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

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



Lenka Foretova MD., Ph.D.
Department of Cancer
Epidemiology and Genetics
Masaryk Memorial Cancer Institute
Zluty kopec 7
656 53 Brno
Czech Republic
e-mail: foretova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 11. 11. 2010
Přijato/Accepted: 25. 11. 2010

Souhrn

Dědičné nádorové syndromy jsou často přítomny u mladých pacientů a pacientů s rodinným výskytem onemocnění. Genetické testování je důležité pro identifikaci rizikového jedince a pro časný začátek specializované preventivní péče nebo pro indikaci profylaktických operací. Vysoce rizikové tumor supresorové geny (*BRCA1* a *BRCA2*) a DNA reparační geny (*MLH1*, *MSH2* a *MSH6*) jsou zodpovědné za významnou část hereditárních nádorů prsu, ovaria a kolorekta. Jiné hereditární nádory se objevují méně často. Genetické testování pro specifické typy dědičných nádorů nebo nádorové syndromy se rozšiřuje. Genetická centra a molekulárně genetické laboratoře jsou většinou součástí univerzitních nebo místních nemocnic, některá centra jsou soukromá. Společnost lékařské genetiky ČLS doporučuje, aby všechny laboratoře měly akreditaci dle ISO 15 189 a dále aby indikace k testování nádorových syndromů prováděli lékařští genetici. Indikační kritéria a preventivní postupy byly publikovány v supplementu 22 Klinické onkologie 2009. Preventivní péče o rizikové jedince je organizována ve třinácti onkologických centrech, která provádějí většinu onkologické péče v ČR. Genetické testování a preventivní péče jsou hrazeny z veřejného zdravotního pojištění. Molekulárně genetická laboratoř Masarykova onkologického ústavu poskytuje testování *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* genů pro hereditární syndrom nádorů prsu/ovar, *MLH1*, *MSH2* a *MSH6* genů pro Lynchův syndrom, *TP53* pro Li-Fraumeni syndrom, *CDKN2A* pro familiární maligní melanom a *CDH1* pro hereditární difúzní karcinom žaludku. Jiné syndromy jsou vyšetřovány ve spolupracujících laboratořích. Využívání genetického testování se zvyšuje kvůli narůstajícímu počtu odeslaných pacientů onkologu a jinými specialisty na genetické vyšetření, ale i kvůli zvětšujícímu se spektru testovaných genů. Nicméně stále se u mnoha pacientů na genetické vyšetření zapomíná a jejich příbuzní umírají kvůli pozdní diagnóze hereditárního syndromu. Je důležité větší povědomí lékařů o úloze genetického testování v onkologii.

Klíčová slova

dědičný nádor – syndromy – geny – genetické testování – prevence

Introduction

Breast cancer is a very common malignancy all over the world, especially in developed countries. In the Czech Republic, there were 5 533 women diagnosed with breast cancer in 2005 and the incidence is slowly growing (2,1% annually). The crude incidence in 2005 was 105,4 cases per 100 000 inhabitants [1]. The cumulative risk of breast cancer for Czech women (0–74 years) is 6–7%, which is still less than in other Western European countries. The other frequent malignancy is colorectal cancer with 4 746 and 3 236 newly diagnosed cases in males and females in 2005, respectively (94,9 males and 61,7 females per 100 000 inhabitants), which is the highest incidence rate for males in the world. The cumulative risk (0–74 years) of colorectal cancer is 7,32% for males and 3,6% for females (Cancer Incidence in Five Continents Vol. IX, IARC 2007).

In 1992 and 1993 first DNA repair genes for hereditary nonpolyposis colorectal cancer, *MLH1* and *MSH2* were found [2–5]. In 1994 and 1995, tumor suppressor genes *BRCA1* and *BRCA2*, which are responsible for a high proportion of hereditary breast and ovarian cancer, were discovered [6,7]. Since that time the genetic counseling and testing for these most frequent hereditary cancers could be introduced. Some other genes causing less frequent syndromes were already known before, for example *TP53* for Li-Fraumeni syndrome,

RB1 gene for hereditary retinoblastoma [8–10]. The spectrum of hereditary cancer syndromes, which can be tested, and the location of genetic centers and laboratories within the Czech Republic were published [11–13].

Hereditary breast and ovarian cancer syndrome

Breast cancer may be repeatedly seen in families. There are many genes, which can more or less predispose women to breast cancer (Fig. 1). Mutations in tumor sup-

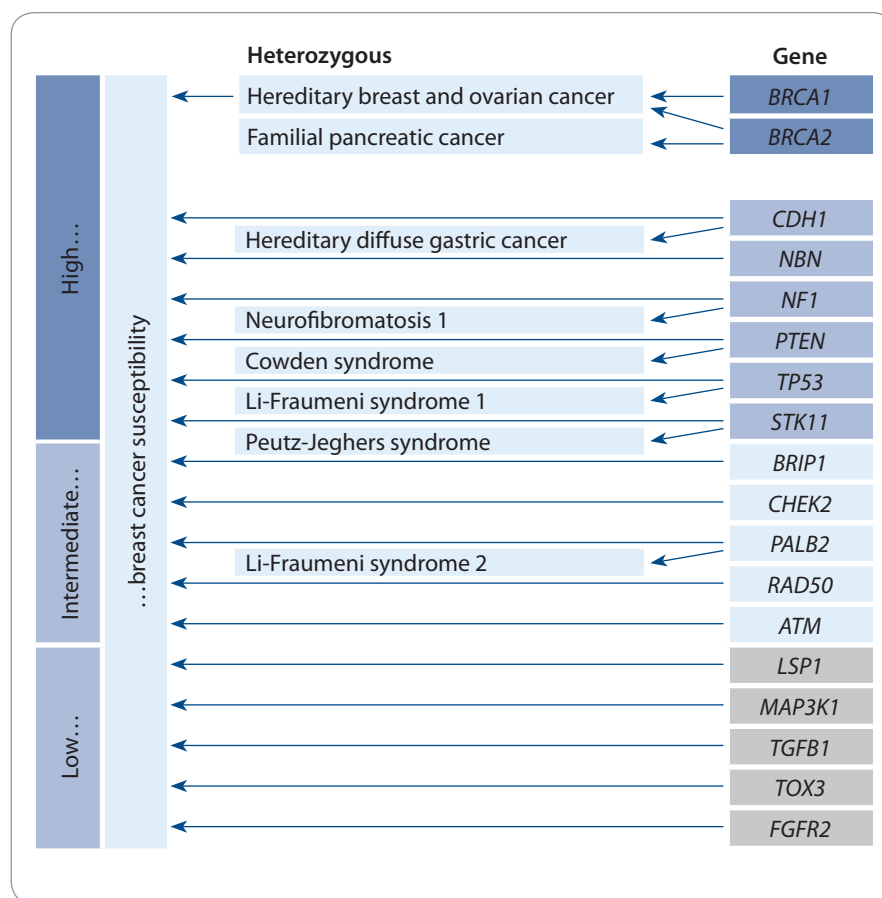


Fig. 1. Breast cancer susceptibility genes [58].

pressor genes *BRCA1* (OMIM#113705, Online Mendelian Inheritance in Man) and *BRCA2* (OMIM#6001856) predispose to breast and ovarian/fallopian tube cancers and some other cancerous diseases (colorectal, prostate, gastric, hepatobiliary, melanoma, pancreatic) and are considered the most frequent cause of hereditary breast or ovarian cancer [14]. The frequency of *BRCA1/2* mutations in general population is estimated to be 1 : 300 to 1 : 800, but in more recent study in Canada the frequency is estimated to be higher, 1 : 140 to 1 : 300 [15]. The frequency of these mutations in the Czech population is not known.

BRCA1/2b iology

BRCA1 and *BRCA2* proteins are essential in the homologous recombination (HR) process. This mechanism is central in the repair of DNA double-strand breaks that can lead to chromosome translocation and genomic instability. Double strand DNA damage can be induced by many chemotherapy agents such as topoisomerase inhibitors, alkylating agents and platinum drugs [16].

The main pathway for repair of such lesions is HR in a process that uses a region of DNA with high sequence identity, often the identical sister chromatid, to copy and replace the damaged DNA sequence. HR is conservative and potentially error-free. Cells that lack either *BRCA1* or *BRCA2* are unable to repair DNA double-strand breaks by HR. This defect results in the repair of these DNA lesions by non-conservative, potentially mutagenic mechanisms that in turn favor genomic instability, and these tumors should also develop alterations in genes that control these check-points in order to progress [16].

Triple-Negative and/or Basal-Like Breast Cancers

Breast cancer is a heterogeneous disease with different morphologies, molecular profiles, clinical behavior and response to therapy. A triple-negative breast cancer (TNBC) is a particular type of breast cancer characterized by an absence of estrogen (ER), progesterone (PR) and HER-2 receptors' expression. TNBC comprised about 11 to 17% of Caucasian and

up to 30% of black and Hispanic women with breast cancer [17,18].

The triple-negative group of breast cancer is not a homogeneous disease entity, but encompass other molecular subtypes of breast cancer. A substantial fraction (70–80%) of triple-negative tumors displays a basal-like phenotype as defined by gene-expression profiling or immunohistochemical studies (the expression of basal cytokeratins (e.g. cytokeratins 5, 14, and 17), and/or the expression of EGFR). This molecular subtype of TNBC is called triple-negative basal-like breast cancer (TN-BLBC). On the other hand, not all basal-like breast cancer (BLBC) is triple-negative. Up to 20% of BLBC express ER or over express HER2 [18].

There is a link between the *BRCA1* pathway and TNBC. More than 75% of tumors arising in women carrying a germline *BRCA1* mutation have morphologic features and gene expression profiles very similar to those of nonhereditary TNBC and often display a basal-like phenotype. These findings support the hypothesis that loss of *BRCA1* function may play a major role in TNBC development. Clinically, the triple-negative or the basal-like phenotype indicates the possible presence of a germline *BRCA1* mutation. However, the additional usefulness of assays that measure the expression of cytokeratins and other “basal-associated” markers in determining *BRCA1* mutation status remains unclear given the substantial overlap between basal-like and triple-negative cancers [18]. Since not all TNBC harbor mutations in *BRCA1*, it appears that it is not structural mutations alone to be necessary for the development of TNBC. The low *BRCA1* expression could also be the result of gene regulatory mechanisms, such as DNA methylation or an expression of inhibitor of DNA binding 4 (ID4), representing a negative regulator of *BRCA1* [19].

Triple-negative and basal-like breast cancers are usually high-grade, invasive ductal carcinomas, characterized by an unusually attenuated relationship between the size of the primary tumor and the probability of survival. Their rapid growth and frequent occurrence in young women can make mam-

mography detection difficult. They are more likely than other types of breast cancer to metastasize to viscera, particularly to the lungs and brain, and are less likely to metastasize to bones. Multiple studies have indicated that triple-negative and basal-like breast cancers, as a group, are associated with an adverse prognosis. There is a sharp decrease in survival during the first 3 to 5 years after diagnosis, but distant relapse after this time is much less common than among patients with ER-positive cancers. Thus, although as a group triple-negative and basal-like breast cancers are biologically aggressive; many are potentially curable, reflecting their heterogeneity [18,19].

Chemotherapy nevertheless improves the outcome to a greater extent when used in patients with TNBC than when used in patients with the much more common ER-positive subtype. Neoadjuvant studies suggest that there is a subgroup of women with TNBC whose tumors are extremely sensitive to chemotherapy, but there are many women for whom chemotherapy is of uncertain benefit. Currently, there is no preferred standard form of chemotherapy for TNBC, retrospective analyses suggest that the addition of docetaxel or paclitaxel to anthracycline-containing adjuvant regimens may be of greater benefit for the treatment of TNBC [18].

The biology of triple negative breast cancer is studied at MMCI with the support of the grant from Ministry of Health of the CR NS/10357.

Genetic testing

Since 1999 almost three thousand probands (patients) and two thousands of family members were tested at MMCI.

The indication criteria for testing were published [20, 21]:

Sporadic cases:

- sporadic breast or ovarian cancer diagnosed before the age of 40
- sporadic bilateral breast/ovarian cancer before the age of 50
- sporadic medullary breast cancer or triple negative breast cancer (ER, PR and HER2 negative) before 50
- duplication of breast and ovarian cancer at any age

Tab. 1. Detection rate (in %) of pathogenic BRCA mutations in different risk categories of patients [26].

Inclusion criteria and phenotype	Number of families/patients	BRCA1 mutation % (n)	BRCA2 mutation % (n)	Overall mutation % (n)
I. HOC + HBOC	120	50,8% (61)	10% (12)	73 (60,8%)
I. HBC	200	20,5% (41)	12% (24)	65 (32,5%)
I. Overall	320	31,9% (102)	11,3% (36)	138 (43,1%)
II. HOC + HBOC	40	55% (22)	2,6% (1)	23 (57,5%)
II. HBC	212	11,8% (25)	11,3% (24)	49 (23,1%)
II. Overall	252	18,7% (47)	10% (25)	72 (28,6%)
I. + II. Familial cases HOC + HBOC	160	51,9% (83)	8,2% (13)	96 (60%)
I. + II. Familial cases HBC	412	16% (66)	11,7% (48)	114 (27,7%)
I. + II. Familial cases – overall	572	26% (149)	10,7% (61)	210 (36,7%)
III. A Bilateral breast cancer patient	29	17,2% (5)	13,8% (4)	9 (31%)
III. B Bilateral ovarian cancer patient	7	14,3% (1)	0	1 (14,3%)
III. C Patient with breast and ovarian cancer	19	57,9% (11)	15,8% (3)	14 (73,7%)
III. Duplex cancer patients – overall	55	30,9% (17)	12,7% (7)	24 (43,6%)
IV. Early onset ovarian cancer patient	19	5,3% (1)	0	1 (5,3%)
IV. Early onset breast cancer patient	121	5,8% (7)	5% (6)	13 (10,7%)
IV. Overall	140	5,7% (8)	4,3% (6)	14 (10%)
V. Male breast cancer	16	18,8% (3)	18,8% (3)	6 (37,5%)
VI. Healthy person in high-risk (I.) family	77	19,5% (15)	6,5% (5)	20 (26%)
VII. Out of criteria families	150	8% (12)	5,3% (8)	20 (13,3)

Abbreviations: HOC – hereditary ovarian cancer syndrome; HBOC – hereditary breast and ovarian cancer syndrome; HBC – hereditary breast cancer only syndrome. I. – Three and more cases; II. Two cases in a family. VI. – families, where no patient with cancer can be tested. Testing is starting in a healthy relative.

- men with breast cancer at any age
Familial cases
- families with two breast or ovarian cancer in close relatives (at least one before 50)
- families with three or more breast or ovarian cancers at any age

By the testing of unselected breast cancer patients, using methods identifying about 80% of detectable mutations, it was estimated that there is about 2,4% frequency of BRCA1/2 mutations [22].

Gene *CHEK2* (OMIM#604373) is considered to be a gene causing a moderate increase of breast cancer risk (2–5×) and may also predispose to some other

cancers like prostate, brain, sarcomas, thyroid or lung [23,24]. In some families clinically resembling Li-Fraumeni (or LFS-like) syndrome, mutations in *CHEK2* gene may be found. We were testing predominantly two mutations, del 9–10 (del 5567 bp) and c.1100delC, in some of the breast/ovarian cancer families.

Deletion of exon 9 and 10 (genomic deletion of 5 567 bp) was disclosed in two USA patients having breast or ovarian cancer. Both patients were of Czechoslovakian ancestry. This deletion was subsequently found in 8/631 (1,3%) breast cancer patients in CR and Slovakia, and in no control women. All patients were sharing the same haplotype

indicating that this mutation had a single source [25].

Mutation detection rate

According to our testing results, the overall mutation detection rate in 2 100 tested patients was around 26%. The detection rate differed according to the inclusion criteria and the results can be found in the Tab. 1 [26]. The *BRCA1/2* mutations were most frequently found in ovarian or breast/ovarian cancer families (HOC or HBOC) where the frequency of mutation detection was reaching 61% (three or more cases in a family) and 57,5% (two cases). The detection rate was much lower in families with only breast cancer cases, 32,5% with three

and more cases and 23,1% with only two cases. It is very important to offer the genetic testing to all women with bilateral breast cancer below 50 and women with the breast and ovarian cancer (detection rate 31% and 73,7%, respectively). In a sporadic early onset breast cancer, the mutation was discovered in about 10% of tested young women. Male breast cancer is frequently hereditary, with mutation found in 37,5% of tested male patients. The occurrence of ovarian cancer in a family is a high predictor of possible heritability.

Testing methods

In 2007 a new methods were implemented in the testing protocol (Tab. 2). First of all the heteroduplex analysis and protein truncation tests were exchanged for more reliable and sensitive method, high resolution melting analysis (HRM), which can detect more variants and missense mutations in both genes with the sensitivity reaching 98% [27]. By using this method new previously undetectable mutations in *BRCA1* gene p.Glu1413X and cryptic splice site c.213–12A>G were found.

Tab. 2. Laboratory methods used for *BRCA1* and *BRCA2* analysis at MMCI.

1999–2006:	heteroduplex analysis at MDE (Cambrex)
2007–until now:	HRM (High Resolution Melting)
Sequencing	
1999–2006:	ALF express II (Pharmacia)
2007–until now:	3130 Genetic Analyser (Applied Biosystems)
2005–until now:	MLPA- <i>BRCA1</i> (<i>BRCA2</i> tested in 1 000 families, no positive results, not used)

Testing results

BRCA1/2 genes

There is a broad spectrum of mutations found in *BRCA1* and *BRCA2* genes in the Czech patients tested. *BRCA1* mutation was found in 392 families (78 different mutations), *BRCA2* mutation in 159 families (61 different mutations). Altogether pathogenic mutation was found in 551 out of 2 100 families tested (26,2%). Mutations are scattered all over the coding sequences of both genes and many families have their private mutation. Several mutations are seen more frequently in our population, specifically c.5266dupC, c.3700_3704del5 and p.Cys61Gly in *BRCA1* gene and c.7913_7917del5 and c.8537_8538del2 in

BRCA2 gene [26, 28]. Altogether with other 5 frequent mutations they represent about 54,5% of all detected mutations found (Tab. 3). But the testing of these 10 mutations is insufficient in our population and the screening of all coding regions of both genes is necessary.

In our population there is a high frequency of large genomic rearrangements in *BRCA1* gene, which can be detected by MLPA– multiplex ligation-dependent probe amplification (Tab. 4). This method may detect additional mutations in about 6% of patients previously tested negative [29]. No large deletions or duplications in *BRCA2* gene were found in 1 000 patients tested and this method is not used for regular testing in our laboratory.

Tab. 3. Ten most frequent causal mutations found in the *BRCA1* and *BRCA2* gene in the Czech patients tested at MMCI, responsible for 54,5% of all detected mutations. 2 100 families were tested during period 1999–2009, *BRCA1* mutation was found in 392 families (78 different mutations), *BRCA2* mutation was found in 159 families (61 different mutations). Altogether pathogenic mutation was found in 551 families (26,24%).

Gene	Systematic nomenclature	Protein level	Number of families	Mutation frequency
<i>BRCA1</i>	c.5266dupC	p.Gln1756ProfsX74	128	33% (of all <i>BRCA1</i>)
	c.3700_3704del5	p.Val1234GlnfsX8	48	
	c.181T > G	p.Cys61Gly	27	
	c.1687C > T	p. Gln563X	15	
	c.213-12A > G	cryptic splice site	11	
	c.68_69del2	p.Glu23ValfsX17	11	
	del. 5-14	g.21716_53298del31583	11	
	del. 21-22	g.77128_80906del3779ins236	10	
<i>BRCA1</i> total	8 mutations		261	66,6% (of all <i>BRCA1</i>)
<i>BRCA2</i>	c.8537_8538del2	p.Glu2846GlyfsX22	22	
	c.7913_7917del5	p.Phe2638X	17	
<i>BRCA2</i> total	2 mutations		39	24,5% (of all <i>BRCA2</i>)
<i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> total	10 mutations		300	54,4% (of all <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i>)

Tab. 4. Large genomic rearrangements in *BRCA1* gene.

<i>BRCA1</i> gene	Genomic DNA	The expected minimal effect	Number of families
del. 1a, 1b, 2	Deletion of 36,9 kb	Loss of transcription	3
del. 1–17	?	Loss of transcription	4
del. 5–14	g.21716_53298del31583	Loss of 4/5 of protein, FS	15
del 8	Deletion of 3,5–4 kb	p.Gln148AspfsX51	3
del part. 11–12	g.34845_42405del6561	Loss of 1/2 of protein, FS	2
dupl. 13–14	?	FS	1
del 18–19	g.63651_65590del1940	p.Asp1692AlafsX2	1
del 20	g.68764_75792del7029	p.1732_1759del28, IFD	1
del 20	g.65740_73907del8168	p.1732_1759del28, IFD	1
del 21–22	g.77128_80906del3779ins236	p.1760_1802del43, IFD	11
Deletion of all gene allele	?	Loss of transcription	1

FS – frame shift; IFD – in frame deletion

Variants with unknown clinical significance

In about 13% of tested families only a variant with unknown clinical significance (UV) is found; the functional tests are mostly not available. In that case we

offer predictive testing only for research purposes and preventive care is offered to both carriers and non-carriers.

Together with the research team at the Institute of Experimental and Clinical Medicine in Prague some detected

BRCA2 unknown variants located in an important part of the gene (exon 18) and segregating with the disease are examined by functional test which may improve our knowledge of the biological significance of the DNA change [30] with the support of the grant from Ministry of Health of the CR NS/10536–3/2009.

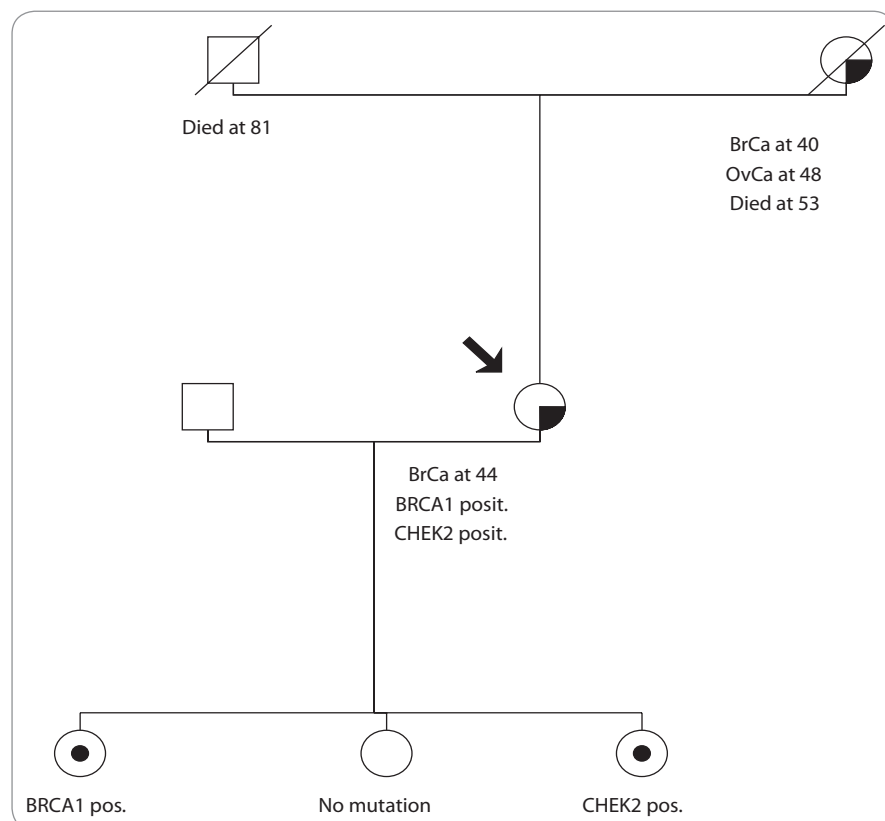


Fig. 2. Family with both *BRCA1* (del of exon 20) and *CHEK2* (c.1100delC) mutation in a proband with breast cancer at 44 years.

CHEK2 gene

CHEK2 mutations were found in 17 *BRCA1/2* negative families, in eight cases del 9–10, in nine cases c.1100delC. The frequency of *CHEK2* mutation carriers among unselected breast cancer Czech patients was estimated to be about 1,3% for del 9–10 [25] and 0,44% for c.1100delC, with control frequencies 0% and 0,27%, respectively [31]. It is considered to be low frequency gene in our population causing moderate increase of breast cancer risk (2–4x).

CHEK2 mutations were tested only in families, where no mutations in *BRCA1* or *BRCA2* genes were discovered. In one family both *BRCA1* (deletion of exon 20) and *CHEK2* mutations (c.1100delC) in proband were detected, both by MLPA analysis (Fig. 2).

Predictive testing

Predictive testing of known familial mutation was done in 1 796 relatives. Mutation was found and carrier status of *BRCA1/2* was confirmed in 806 cases, *CHEK2* in 12 cases. In 978 cases predic-

tive testing was negative and carrier status of *BRCA1/2* was excluded. If predictive testing of *CHEK2* is offered, carriers and non-carriers are recommended to have preventive screening as women with moderate risk of breast cancer [24].

Preventive care

The protocol for the *BRCA1* and *BRCA2* carriers follow-up and for other individuals with high risk of breast cancer was published in 2001 and 2009 [20,21]. The main purpose of these publications was to standardize the prevention within oncology centers and provide to the carriers the most updated preventive procedures. MRI is introduced to the breast cancer screening at the age 25 or earlier, if the youngest breast cancer occurred in the family before the age of 35.

Within four years (2005–2008) the preventive MRI examination of breasts was done in 284 high risk women (488 examinations) and six carcinomas were detected. All tumors were with no positive lymphonodes (N0). Mammography was negative in all cases, ultrasound was negative twice, positive four times in a secondary examination after positive MRI [32,33].

Predictive testing is offered to relatives starting at the age of 18. If the woman is not a carrier of the familial mutation, she is advised to have prevention as a woman with moderate risk of breast cancer (2–3×) and have yearly breast check-up by ultrasound and latter by mammography [34,22].

Prophylactic surgeries are explained to all carriers and information brochures are provided. Oophorectomy is recommended between the ages 35 to 40, prophylactic mastectomy at any age [35–40]. The youngest woman, who decided for preventive mastectomy and reconstruction of both breasts, was a 22 years old woman a carrier of *BRCA1* mutation, whose mother died because of breast cancer at 32, right after she was born.

Surgical prevention of breast cancer in *BRCA* carriers – 10 years of experience

The carriers of *BRCA1/2* mutation are consulted by geneticists at MMCI and the information about possibilities of

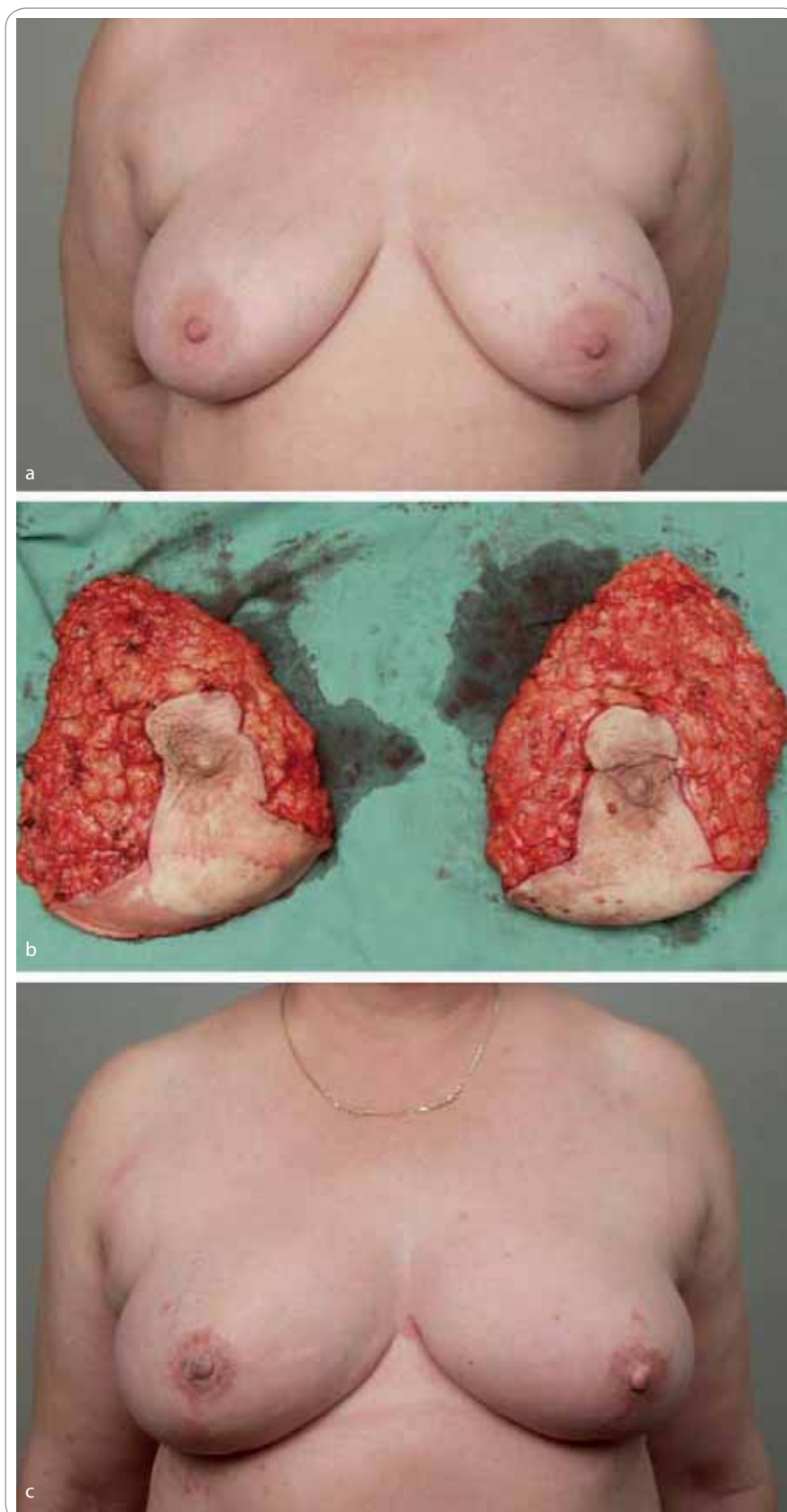


Fig. 3. A. Healthy carrier of *BRCA1* mutation, before surgery, scars after biopsies; B. Skin sparing mastectomies; C. The result of bilateral reconstruction with DIEP, reconstruction of nipples and tattoo.

Tab. 5. Different types of cancer and potential lifetime risks of the disease in Lynch syndrome.

Colorectal (men)	28–75%
Colorectal (women)	24–52%
Endometrial	27–71%
Ovarian	3–13%
Gastric	2–13%
Urological	1–12%
Small intestine	4–7%
Brain	1–4%
Hepatobiliary tract	2%

prophylactic mastectomy, the reconstruction methods and the importance for cancer prevention are provided to all of them. As a consequence of these consultations 84 women, carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutation, underwent prophylactic mastectomy with immediate reconstruction. From those 84 women forty were healthy carriers without any previous surgery for breast cancer. Eighty prophylactic mastectomies were performed, 46 skin sparing and 34 subcutaneous mastectomies. The other women were patients treated before for unilateral (40 patients) or bilateral (4 patients) breast cancer. Among those patients 34 prophylactic skin sparing mastectomies and 6 prophylactic subcutaneous mastectomies on healthy breasts were performed. On the other previously treated breast mastectomy was completed in 15 cases and the scar excision and reconstruction in 25 cases.

In all 83 cases the reconstruction was performed in one time with prophylactic mastectomy. In 63 patients 126 DIEP with own tissue reconstruction was used, in 20 patients the reconstruction with the use of silicon implants was done (Fig. 3). One woman decided for the delay of the reconstruction after the prophylactic surgery.

According to previous investigation [41] 88% of patients were evaluating the result of prophylactic mastectomy and tissue reconstruction as nice and satisfactory, 96% would be willing to undergo the surgery again on the basis of their own experience.

The efficacy of the prophylactic mastectomy with reconstruction and the

psychological significance is the issue of the grant project of the Ministry of Health of the Czech Republic NS/10401-3.

Hereditary nonpolyposis colorectal cancer, Lynch syndrome

Highly penetrant DNA repair genes *MLH1* (OMIM #120436), *MSH2* (OMIM #609309), and *MSH6* (OMIM#600678) are responsible for the majority of hereditary colorectal cancer in families with several cases of colorectal and/or endometrial cancer. These three genes are tested when there is a very young patient with colorectal cancer (below 40), or a family with at least two cases of colorectal cancer in close relatives, one younger than 50. Predictive testing is offered to all relatives at risk starting at the age of 18 [42,43]).

In all patients with colorectal cancer below 50 *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* and *PMS2* proteins are tested at MMCI by immunohistochemistry in the tumor. In case of a pathology result, the genetic counseling is recommended in the pathology report. But oncologists, gastroenterologists or other physicians refer most of the patients.

In 310 tested families (at 2nd MF of CHU, Prague or MMCI) the pathogenic mutation was found in 39 (12,6%). In 24 families the mutation was in *MLH1* gene (14 different mutations), in 13 families in *MSH2* gene (10 mutations) and in 2 families in *MSH6* gene (2 mutations). The most frequent mutation was *MLH1*/c.1489dup.C, which was seen in 8 families. By the use of MLPA four different intragenic rearrangements were found in five families, three large deletions causing loss of at least half of the coding regions of the gene (*MLH1*, del 1–13, *MSH2* del 1–8 and 9–16), and one large duplication. No large rearrangement was found in *MSH6* gene. In 29 families variants of unknown clinical significance (UVs) were found. If the predictive testing is offered in these families with UV, it is for segregation analysis and research purposes. In those families both carriers and non-carriers of UVs are advised to have colonoscopy every 2–3 years together with other preventions.

Prevention

The lifetime risk of different cancers in carriers of pathogenic mutations is

described in Tab. 5. The complex prevention is offered mostly in the oncology centers and the oncologist is seeing the carrier with Lynch syndrome regularly checking all the results of examinations they have to go through. The oncologist and a specialized nurse are keeping these individuals within the prevention system by telephone calls and invitations for visits. The colonoscopy is starting at the age of 20 (or earlier if very young family members had colorectal cancer). The whole spectrum of examinations was published [44]. Early prevention may be very successful in people with Lynch syndrome. Unfortunately we are still counseling families, where the Lynch syndrome was clinically detectable, but no clinician was referring the patient for testing early enough.

Li-Fraumeni syndrome – LFS

Li-Fraumeni syndrome is caused in many families by *TP53* (OMIM #191170) germline mutations. LFS is considered to be one of the most severe hereditary cancer syndromes where cancer may occur in young individuals and spectrum of cancers is very broad, mostly adrenocortical cancer, breast cancer, leukemia, brain tumors, sarcomas [45–47]. The prevention of cancer is very complicated and predictive testing is not offered to children until the age of 18. Children who have a parent with LFS should be followed regularly by oncologist or informed pediatrician. There are several reasons for not providing predictive testing to healthy children, predominantly because the prevention of cancers related to LFS is not satisfactory.

Genetic testing

Genetic testing is done by direct sequencing of all coding exons of *TP53* gene and by MLPA for large deletions and duplications. So far 85 families with certain probability of having LFS were tested (50 in MMCI, 35 in Prague 2nd MF CHU) and in 8 of them *TP53* mutation was detected. In 7 families LFS was caused by 6 different missense mutations (p.Gly-245Ser, p.Arg248Trp, p.Ile254Val, p.Arg-267Gln, p.Cys275Phe, p.Glu286Lys,) and one splice site mutation c.375G>A. In one family large deletion encompassing

exon 2–12 was discovered. The proband is a patient with malignant melanoma at 24, bilateral breast cancer at 31, her daughter had brain tumor at 3, her brother had lymphoma at 18, his daughter histiocytoma, her father liposarcoma at 39, her grandmother bilateral breast cancer and died at 46 (Fig. 4). She is followed regularly as a clinical LFS. She had both breasts completely removed and reconstructed by implants. She was offered to have yearly PET examination but refused.

In seven families with clinical suspicion to LFS germline mutation in *CHEK2* gene was found, del 9–10 three times, p.Thr387Asn, p.Ile157Thr four times, but no c.1100delC mutation.

Prevention

The prevention should be complex, including ultrasound of breasts, stomach, MRI of breasts and brain, colonoscopy, gastroscopy, regular gynecological exam with transvaginal ultrasound, tumor markers, blood and urine analysis etc. [48]. Since 2007 the regular examination by positron emission tomography PET/LD CT (the whole body and brain) is used at MMCI yearly not only for follow-up of cancer patients with LFS, but also for healthy adult carriers starting at 18. In one patient there was a gastric cancer diagnosed early by PET examination (Fig. 5). It was estimated by radiologists that the radiation exposure is around 7mSv from ¹⁸F-fluoro-deoxy-glucose (FDG) and 1 mSv from LD CT (for comparison the yearly exposure limit for medical professionals is 50 mSv and there is no limit for patient exposure). The use of PET/CT may be of a great importance for early detection of many cancers in different body sites, but the use of other detection methods without radiation exposure is preferred.

Familial (atypical multiple mole) melanoma syndrome FAMMM

In some families the risk of melanoma is very high, melanomas occur in family members at a young age, with or without multiple moles. Germline mutations in *CDKN2A* (OMIM# 600160) gene may be responsible for some of the familial melanoma cases. So far we have tested 34 families with early

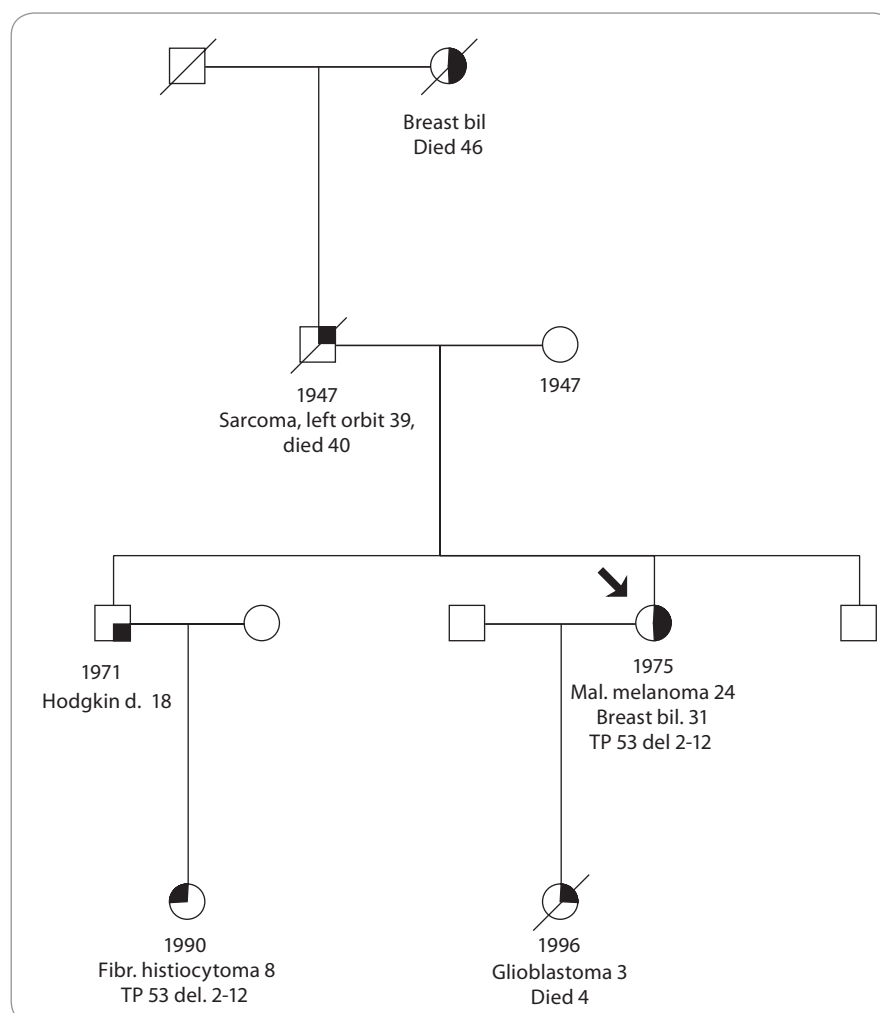


Fig. 4. Family with *TP 53* large deletion of exon 2–12. The same mutation was seen in a proband and her niece.

onset or familial occurrence of melanomas and discovered pathogenic mutation, c.15–20del6insC, in one family. Both the mother and daughter had malignant melanoma at the age of 31 and 38, respectively. The mothers' sister is also a carrier and is healthy at the age of 65 without any sign of melanoma or multiple moles. Her daughter is a healthy carrier too at the age of 41 (Fig. 6). There may be a high variability of clinical symptoms within a family. In some families higher risk of breast or pancreatic cancer can be seen in *CDKN2A* carriers. In this syndrome the primary prevention is very important and all of the carriers should be well informed. Clinical examinations should start early, from the age of 10, be done regularly with the fotodocumentation of risk moles [49].

Hereditary diffuse gastric cancer

Diffuse gastric cancer is not so frequently seen as intestinal type. In young patients with diffuse gastric cancer or patients with a positive family history of gastric cancer the genetic testing of *CDH1* (OMIM #192090) gene should be offered.

Eighteen young patients with sporadic diffuse gastric cancer or patients with other family members with gastric cancer were tested at MMCI and the pathogenic mutation was not found yet. Only a variant of unknown significance was detected in one family.

It is expected that about 30% of patients with diffuse gastric cancer and positive family history may have a germline mutation in *CDH1* gene but it is very rare in sporadic cases.

In carriers the risk of gastric cancer is very high, reaching 67% and 83% in

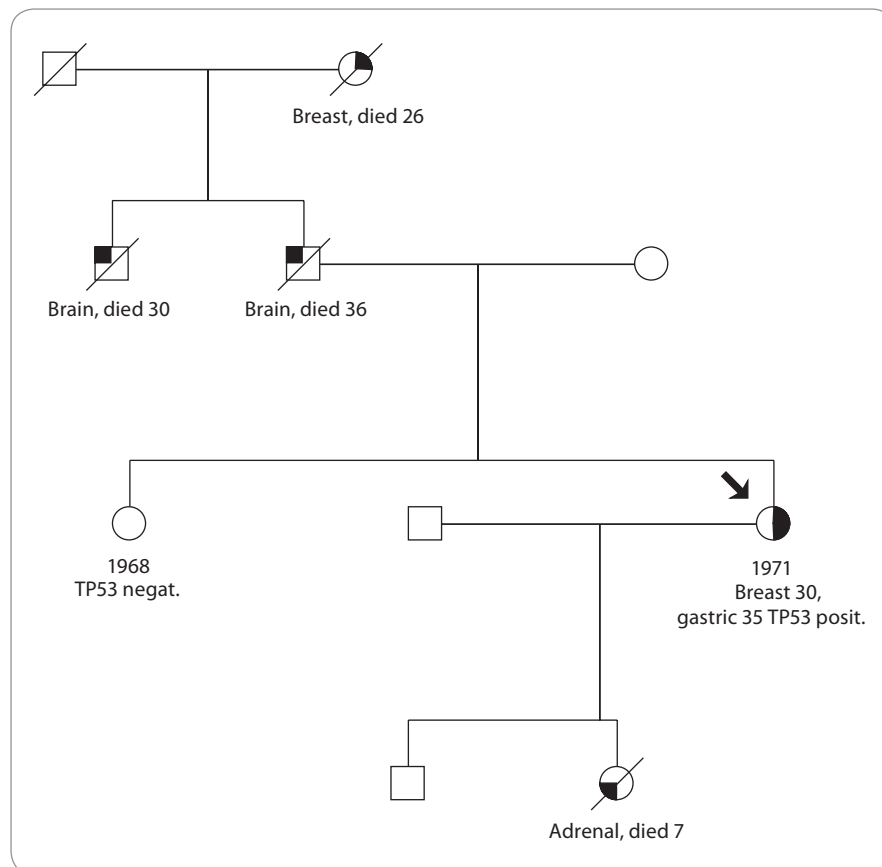


Fig. 5. Family with Li-Fraumeni syndrome, missense mutation in *TP53* p.Cys275Phe. By the regular use of PET gastric cancer was diagnosed at the early stage.

men and women respectively at the age of 80 [50].

Gastric cancer screening is problematic with the need of chromoendoscopic methods. In some cases prophylactic gastrectomy should be offered. In women carriers of *CDH1* mutation the risk of lobular carcinoma of breast may be increased. Gastric cancer can be frequently seen also as part of the Lynch syndrome, Li-Fraumeni syndrome and in *BRCA2* carriers.

Differential diagnoses of polyposis

Familial adenomatous polyposis coli (FAP) is a severe syndrome in many cases with thousands of polyps in colon, small intestine but also in stomach. The situation may be complicated by desmoids, benign tumors that are frequently growing very progressively threatening the patient's life. According to the mutation location at the *APC* gene (OMIM# 175100) the type of polyposis,

severity and possible complications can be predicted (genotype-phenotype correlation) [51,52]. In many cases the polyposis is not seen in any parent and the mutation in *APC* gene occurs de novo (in a germ cell).

So far 35 patients with polyposis were tested (1st MF CHU Prague) and the mutation in *APC* gene was found in 27 patients.

In many cases the pathology report may help us to differentiate between FAP and other polyposis syndromes. In case of hamartomas other syndromes should be tested. Hamartomas are seen in Cowden syndrome (*PTEN* gene OMIM #601728), juvenile polyposis (*SMAD4/BMPR1A* genes, OMIM #600993/6012999) or Peutz-Jeghers syndrome (*STK11* gene, OMIM #602216) [53,54]. Genetic testing may diagnose the right syndrome and specify the potential risk of cancerous diseases and other complications. Biallelic recessive germline mutations in *MYH/MUTYH* gene (OMIM #604933) are causing mild polyposis in latter age [55]. This type of

genetic predisposition is only rarely seen in the Czech population.

Other syndromes are tested in specialized laboratories like neurofibromatosis 1/2, MEN1/2, von-Hippel Lindau syndrome, MEN1/2, tuberous sclerosis, Gorlin syndrome, Birt-Hogg Dubé syndrome and other [50].

Discussion

Genetic testing is highly recommended to patients and families with a possibility of inherited predisposition to cancer. The developments of positional cloning enabled the discoveries of several cancer predisposition genes for common diseases, especially for breast, ovarian and colorectal cancer. This was a great success of cancer genetics, which provided a lot of information on biology of hereditary cancer.

In 1997 genetic clinic was established at MMCI and since that time more than 6 000 probands and their relatives were counseled. Molecular genetic laboratory at MMCI covers the need for genetic testing of substantial part of oncology patients and their relatives not only from Brno, but also from other parts of the Czech Republic. Methods used for mutation detection improved moving from heteroduplex analysis, protein truncation test to high resolution melting analysis, MLPA and much more reliable sequencing. The laboratory completes international quality control tests (EMQN) yearly for *BRCA1/2* genes, *MLH1*, *MSH2* and *TP53* with an excellent result, which is an important quality assurance of the laboratory work.

The clinical usefulness and limitations of genetic testing depend on many factors. The clinical utility may be characterized as an additional value, which can be used by the patient and doctors in the management of cancer. In some cancer syndromes the additional value does not have to be high enough in order to justify the testing itself.

So far the additional value of *BRCA1* and *BRCA2* genetic testing for hereditary breast and ovarian cancer, or *MLH1*, *MSH2* and *MSH6* for Lynch syndrome is considered to be very high and the testing should be highly recommended in all families which fulfill the testing crite-

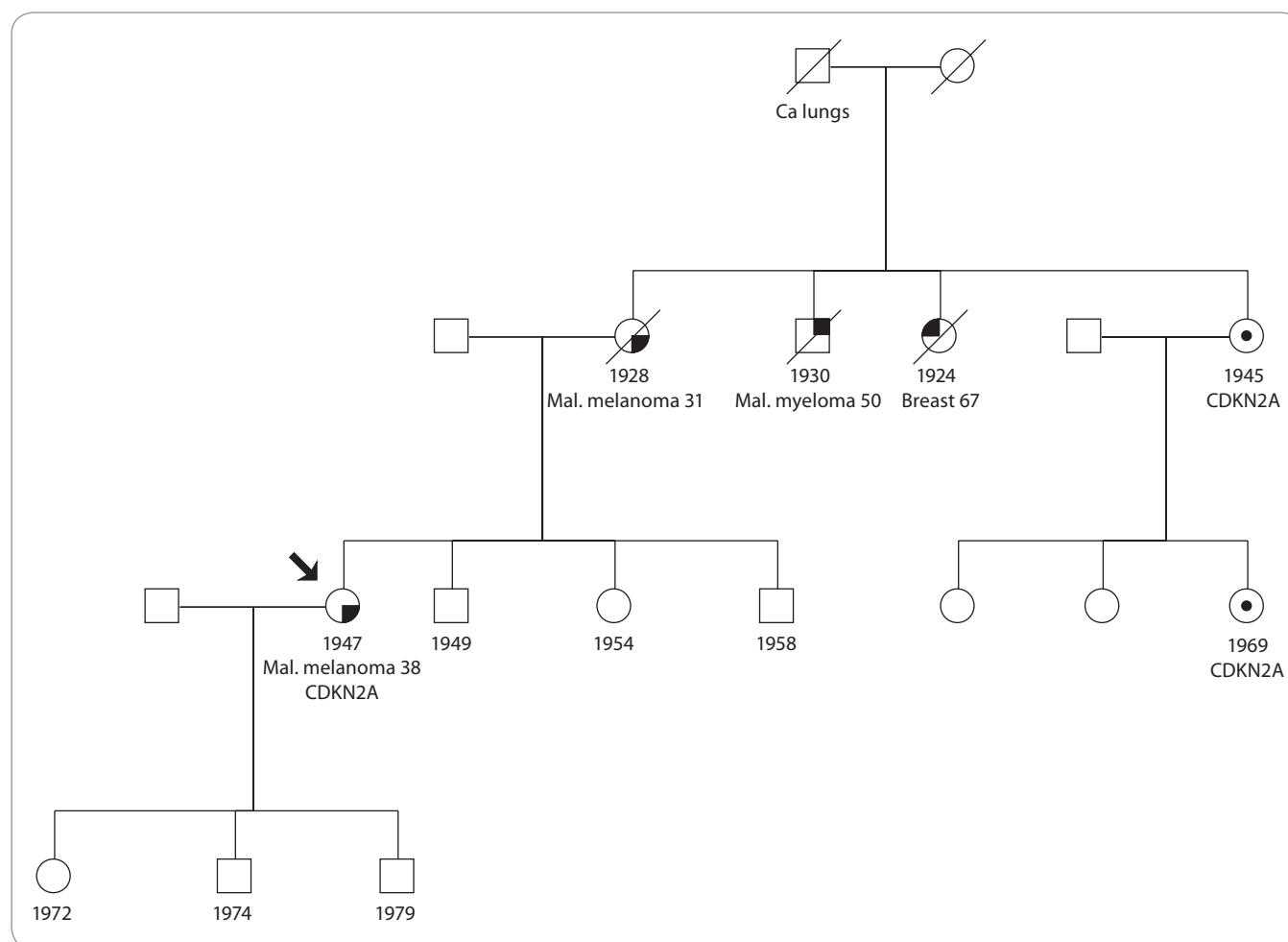


Fig. 6. Family with hereditary malignant melanoma syndrome, *CDKN2A* mutation. The aunt and her daughter are also carriers, the aunt is healthy at the age of 65. The penetrance of the mutation may be variable within the family.

ria. Clinical geneticist should counsel all tested individuals before and after the testing. In those families' not only healthy carriers but also patients should be managed differently for example by the use of more radical surgical therapy.

Genetic testing of germline mutations is important mostly for prevention of disease but not for the evaluation of prognosis or the response to treatment. Some clinical studies are evaluating new options of treatment in hereditary cancer.

The use of cisplatin, carboplatin and targeted agents to treat triple-negative breast cancers carrying dysfunction of *BRCA1* or *BRCA2* pathways is currently being assessed in clinical trials. At this time, the most interesting clinical target in triple-negative breast cancer is the enzyme poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase (PARP), which is invol-

ved in base-excision repair after DNA damage [18].

PARP1 is an enzyme that has an important function in the repair of DNA single-strand breaks (SSB) as a part of the base excision repair pathway [18,19]. In this pathway, PARP1 binds to the exposed ends of the corrupted DNA strand and recruits essential enzymes needed to repair SSBs. When PARP1 is inhibited, the base excision repair pathway fails, which leads to accumulation of SSBs. In a replicating cell entering the S-phase, replication is arrested at a SSB site, leading to a DNA double-strand break (DSB). In the absence of *BRCA1*, DSBs cannot be repaired by homologous recombination, and cells activate an alternative repair pathway termed non-homologous (see above). Thus, in *BRCA1*-deficient cells, the damage executed by PARP in-

hibitors leads to accumulation of structural DNA lesions, which results in genomic instability and finally apoptotic cell death. Since *BRCA2* operates in the same pathway like *BRCA1*, deficiency of this protein renders the cell vulnerable to PARP inhibitors as well [19].

PARP inhibitors (olaparib, iniparib) have recently shown very encouraging clinical activity in early trials of tumors arising in *BRCA* mutation carriers and in sporadic triple-negative cancers [18,19]. One of these inhibitors, iniparib (BSI-201), was recently used in a randomized phase 2 trial involving patients with triple-negative cancer. When the inhibitor was added to a chemotherapy combination of gemcitabine and carboplatin, there were significant improvements in the rate of tumor regression (48% vs 16%, $P = 0.002$), median progression-free sur-

vival (6.9 months vs 3.3 months; hazard ratio, 0.34; $P < 0.001$), and median overall survival (9.2 months vs 5.7 months; hazard ratio, 0.35; $P < 0.001$). An updated analysis showed a median overall survival rate of 12.2 months versus 7.2 months (hazard ratio, 0.5; $P = 0.005$). PARP inhibitors and other targeted agents are now at the forefront of clinical research on the treatment of triple-negative breast cancer [18].

Rare highly penetrant genes are the cause of the predisposition to cancer in a small but a significant proportion of cases. The polygenic inheritance may be more frequently characteristic for the cancer heritability. Genome wide association studies are discovering multiple germline variants in susceptibility loci for different cancer types. The effect of these variants on cancer prediction is mostly low, not exceeding 1,5, and the biological role of them is usually unknown. Over 100 low-penetrance cancer susceptibility loci causing mild increase of cancer risk have been identified [56]. These common variants may explain only about 8% of breast, 20% of prostate and 6% of colorectal cancer predisposition. The role of less frequent (frequencies less than 10%) low-penetrance variants starts to be investigated. Other genetic variants such as large insertions, deletions, copy number variations, translocations and inversions should be also explored. The use of new technologies like whole genome/exome sequencing will help in discovering more moderate or high-risk predisposition loci [57].

Literature

1. Dusek L et al. Czech Cancer Care in Numbers 2009–2009. Praha: Grada 2009; 153.
2. Lynch HT, de la Chapelle A. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 1999; 36(11): 801–818.
3. Lynch HT, Lynch J. Lynch syndrome: genetics, natural history, genetic counseling, and prevention. *J Clin Oncol* 2000; 18 (Suppl): 19S–31S.
4. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P et al. Genetics, natural history, tumor spectrum and pathology of hereditary non-polyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology* 1993; 104: 1535–1549.
5. Lynch HT, Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Eng J Med* 2003; 348(10): 919–932.
6. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene. *Science* 1994; 266(5182): 66–71.
7. Wooster R, Bignell G, Lancaster J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene *BRCA2*. *Nature* 1995; 378(6559): 789–792.
8. Friend SH, Bernards R, Rogelj S. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 1986; 323(6089): 643–646.
9. Li FP, Correa P, Fraumeni JF jr. Testing for germline p53 mutations in cancer families. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1991; 1: 91–94.
10. Srivastava S, Zou Z, Pirrollo K et al. Germ-line transmission of a mutated p53 gene in a cancer-prone family with Li-Fraumeni syndrome. *Nature* 1990; 348(6303): 747–749.
11. Goetz P, Foretova L, Puchmajerova A. Hereditary aetiology of cancer diseases and the importance of genetic counselling and testing in oncology. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl): 44–48.
12. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol* 2005; 23(2): 276–292.
13. Foretová L, Petráková K, Palácová M et al. Genetic and preventive services for hereditary breast and ovarian cancer in the Czech Republic. *Hereditary Cancer in Clinical Practice* 2006; 4(1): 3–6.
14. Ford D, Easton DF, Stratton M et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998; 62(3): 676–689.
15. Shulman LP. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): Clinical features and Counseling for *BRCA1* and *BRCA2*, Lynch syndrome, Cowden syndrome, and Li-Fraumeni. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2010; 37(1): 109–133.
16. Bosch A, Eroles P, Zaragoza R et al. Triple-negative breast cancer: Molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research. *Cancer Treatment Reviews* 2010; 36(3): 206–215.
17. Stead LA, Lash TL, Sobieraj JE et al. Triple-negative breast cancers are increased in black women regardless of age or body mass index. *Breast Cancer Research* 2009; 11: R18.
18. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(20): 1938–1948.
19. de Ruijter TC, Veeck J, de Hoon JP et al. Characteristics of triple-negative breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010 [Epub ahead of print].
20. Bartoňková H, Foretová L, Helmichová E et al. The recommendation of clinical care for patients with breast and ovarian cancer and for healthy people with germline mutations in *BRCA1* and *BRCA2* genes. *Klin Onkol* 2003; 16(1): 28–34.
21. Plevová P, Novotný J, Petráková K et al. Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovarií. *Klin Onkol* 2009 (Suppl S1): S6–S11.
22. Mateju J, Stribna M, Zikan M et al. Population based study of *BRCA1/2* mutations: family history based criteria identify minority of mutation carriers. *Neoplasma* 2010; 57(3): 280–285.
23. Cybulski C, Górski T, Huzarski T et al. *CHEK2* is a multiorgan cancer susceptibility gene. *Am J Hum Genet* 2004; 75(6): 1131–1135.
24. The *CHEK2* Breast Cancer Case-Control Consortium. *CHEK2* 1100delC and susceptibility to breast cancer: a collaborative analysis involving 10,860 breast cancer cases and 9,065 controls from 10 studies. *Am J Hum Genet* 2004; 74(6): 1175–1182.
25. Walsh T, Casadei S, Coats KH et al. Spectrum of mutations in *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, and *TP53* in families at high risk of breast cancer. *JAMA* 2006; 295(12): 1379–1388.
26. Machackova E, Foretova L, Lukesova M et al. Spectrum and characterisation of *BRCA1* and *BRCA2* deleterious mutations in high-risk Czech patients with breast and/or ovarian cancer. *BMC Cancer* 2008; 8(140): 12.
27. Stoop N, Paridon Ch, Janssens T et al. Diagnostic guidelines for High-Resolution Melting curve (HRM) analysis: A validation of *BRCA1* mutation scanning using the 96-well LightScanner. *Human Mutation* 2009; 30(6): 899–909.
28. Foretova L, Machackova E, Navratilova M et al. *BRCA1* and *BRCA2* mutations in women with familial or early-onset breast/ovarian cancer in the Czech Republic. *Human Mutation* 2004; 23(4): 397–398.
29. Vasicikova P, Machackova E, Lukesova M et al. High occurrence of *BRCA1* intragenic rearrangements in hereditary breast and ovarian cancer syndrome in the Czech Republic. *BMC Med Genet* 2007; 8: 32.
30. Hucl T, Rago C, Gallmeier E et al. A syngeneic variance library for functional annotation of human variation: application to *BRCA2*. *Cancer Res* 2008; 68(13): 5023–5030.
31. Kleibl Z, Novotny J, Bezdicikova D et al. The *CHEK2* c.1100delC germline mutation rarely contributes to breast cancer development in the Czech Republic. *Breast Cancer Research and Treatment* 2005; 90(2): 165–167.
32. Schneiderova M, Belanova R, Lidakova J et al. Magnetic resonance of breast as a screening method in women with high risk of breast cancer. *Educational Proceedings. BOD* 2009; 91–92.
33. Schneiderova M, Bartonkova H. Breast magnetic resonance imaging in surveillance of women at high risk for breast cancer. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl): 91–96.
34. Evans DG, Shenton A, Woodward E. Penetrance estimated for *BRCA1* and *BRCA2* based on genetic testing in a clinical cancer genetics service setting: Risk of breast/ovarian cancer quoted should reflect the cancer burden in the family. *BMC Cancer* 2008; 8: 155.
35. Blanchard DK, Hartmann LC. Prophylactic surgery for women at high risk for breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2000; 1(2): 127–134.
36. Eisen A, Rebbeck TR, Wood WC et al. Prophylactic Surgery in Women With a Hereditary Predisposition to Breast and Ovarian Cancer 2000; *J Clin Oncol* 2000; 18(9): 1980–1995.
37. Hughes KS, Papa MZ, Whitney T et al. Prophylactic mastectomy and inherited predisposition to breast carcinoma. *Cancer Supplement* 1999; 86: 2502–2515.
38. Meijers-Heijboer EJ, Verhoeg LC, Brekelmans CTM et al. Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *Lancet* 2000; 355(9220): 2015–2020.
39. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WLJ et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *N Engl J Med* 2001; 345: 159–163.
40. Drazan L. Prophylactic mastectomy and its indications in high-risk women *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl): 97–100.
41. Dražan L, Hýža P, Stupka I et al. Oboustranná rekonstrukce prsů dvěma DIEP laloky: Jak ji hodnotí pacientky? *Praktický lékař* 2009; 89(6): 306–311.
42. Ivanovich JL, Reed TE, Ciske DJ et al. A practical approach to familial and hereditary colorectal cancer. *Am J Med* 1999; 107(1): 68–77.
43. Křepelová A, Pavlíková K, Plevová P. Diagnostika Lynchova syndromu – nové geny a metody. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl): 76–81.
44. Plevová P, Novotný J, Šachlová M et al. Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC, Lynchův syndrom). *Klin Onkol* 2009; (Suppl S1): S12–S15.
45. Hisada M, Garber JE, Fung CY et al. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(8): 606–611.
46. Krutílková V, Trková M, Kodet R et al. Syndrom Li-Fraumeni. *Čs pediatrie* 2003; 58(9): 552–555.
47. Foretová L, Navrátilová M, Petráková K. Kasuistiky Li-Fraumeni syndromu: diagnostické a preventivní možnosti. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl): 85–87.
48. Plevová P, Krutílková V, Petráková K et al. Syndrom Li-Fraumeni. *Klin Onkol* 2009; (Suppl S1): S20–S22.

49. Foretová L, Macháčková E, Šachlová M et al. Syndrom familiárního melanomu (s dysplastickými naevy či bez nich). *Klin Onkol* 2009; (Suppl S1): S32–S33.

50. Hodgson SV, Foulkes WD, Eng CH et al. A practical guide to human cancer genetics. 3rd ed. Cambridge University Press, 2007.

51. Fearnhead NS, Britton MP, Bodmer WF. The ABC of APC. *Human Molecular Genetics* 2001; 10(7): 721–733.

52. Plevová P, Štekrová J, Kohoutová M et al. Familiární adenomatózní polypóza. *Klin Onkol* 2009 (Suppl S1): S16–S19.

53. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmett AC et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119(6): 1447–1453.

54. Ivanovich JF, Whelan AJ. Cancer and Peutz-Jeghers Syndrome: a Review. *Journal of Genetic Counseling* 1997; 6(2): 193–206.

55. Morak M, Laner A, Bacher U et al. MUTYH-associated polyposis-variability of the clinical phenotype in patients with biallelic and monoallelic MUTYH mutations and report on novel mutations. *Clin Genet* 2010; 78(4): 353–363.

56. Stadler ZK, Vijai J, Thom P et al. Genome-wide association studies of cancer predisposition. *Hematol Oncol Clin N Am* 2010; 24: 973–996.

57. Robson M, Offit K. Inherited predisposition to cancer. Introduction and overview. *Hematol Oncol Clin N Am* 2010; 24(5): 793–797.

58. Ripperger T, Gadzicki D, Meindl A et al. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counselling. *Eur J Hum Genet* 2009; 17(6): 722–731.

**Redakce časopisu Klinická onkologie
vypisuje soutěž**

Finanční podpora publikační aktivity autorů

**Do soutěže se mohou přihlásit autoři, kteří doloží,
že od 1. 12. 2010 do 1. 12. 2011 publikovali v zahraničním
časopise s IF (Impact Factor) práci, ve které citovali článek
z časopisu Klinická onkologie.**

**Za publikované práce se považují i práce přijaté do tisku.
Přihlášky se přijímají na adrese redakce časopisu
do 2. 12. 2011. Redakce ocení tři vybrané práce
částkou 10 000 Kč.**

**Redakce chce tímto způsobem podpořit autory, kteří citují ve svých
publikacích články z časopisu Klinická onkologie, a částečně jim
kompenzovat náklady, které jim mohou při publikování v zahraničních
časopisech vznikat.**

Akútna myeloblastová leukémia s alteráciami *MLL* protoonkogénu (11q23/*MLL*+ AML)

Acute Myeloblastic Leukaemia with Alternations of *MLL* Proto-Oncogene Protein (11q23/*MLL*+ AML)

Mikulášová Z.¹, Ilencíková D.^{1,2}, Slamka T.¹, Ďurovčíková D.²

¹ Oddelenie onkologickej genetiky, Národný onkologický ústav, Bratislava, Slovenská republika

² Katedra lekárskej genetiky SZU-FZŠŠ, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

U akútnej myeloblastovej leukémie je chromozómový prúžok 11q23 jedným z najčastejších zlomových regiónov. Analýza tejto oblasti viedla k objavu mimoriadne promiskuitného génu *MLL*, u ktorého bolo dodnes popísaných viac ako 60 *MLL* translokačných partnerov. Medzi najčastejšie patria t(9;11)(p21–22;q23)/*MLL-AF9*, t(10;11)(p13;q23)/*MLL-AF10*, t(11;19)(q23;p13)/*MLL-ELL*, *ENL* a t(6;11)(q27;q23)/*MLL-AF6*. Predložená práca poskytuje prehľad o molekulárnych mechanizmoch, pri ktorých sa *MLL* proto-onkogén môže zmeniť na onkogén. Genetické zmeny *MLL* protoonkogénu predstavujú okrem translokácií aj komplexné chromozómové prestavby, deľcie, inzercie, parciálne tandemové duplikácie, amplifikácie a zisky. V práci sú opísané z hľadiska diagnostického a prognostického. Abnormality *MLL* protoonkogénu sa obvykle spájajú so zlou prognózou. Z tohto dôvodu sa v onkologickej praxi venuje mimoriadna pozornosť zavádzaniu genetických metód na ich identifikáciu. Uvedená práca prehľadne informuje o rozličných typoch a výsledkoch genetických testov, ktoré môžu pomôcť onkológom predikovať prognózu, monitorovať minimálnu reziduálnu chorobu a modifikovať liečbu onkologického pacienta.

Kľúčové slová

akútna myeloblastová leukémia – *MLL* protoonkogén – chromozómové translokácie

Summary

One of the most common chromosomal breakpoint regions in acute myeloid leukaemia is the chromosome band 11q23. The analysis of this region led to the discovery of the extremely promiscuous *MLL* gene, in which more than 60 *MLL* translocation partner genes have been described. Among the most frequent are t(9;11)(p21–22;q23)/*MLL-AF9*, t(10;11)(p13;q23)/*MLL-AF10*, t(11;19)(q23;p13)/*MLL-ELL*, *ENL* and t(6;11)(q27;q23)/*MLL-AF6*. The presented work provides an overview of the molecular mechanisms by means of which *MLL* proto-oncogene can be converted into oncogene. Genetic alternations of the *MLL* Proto-Oncogene Protein besides translocation are also represented by complex chromosomal rearrangements, deletions, insertions, partial tandem duplications, amplifications and gains. These genetic alterations are described in the work from the diagnostic and prognostic point of view. Abnormalities of the *MLL* Proto-Oncogene Protein are usually connected with bad prognosis. For that reason, in oncological practice, particular attention is paid to introducing new genetic methods for their identification. The above work gives well arranged information about different types of genetic tests and their outcomes, which can help oncologists in predicting the prognosis, in minimal residual disease monitoring and in modifying oncological patient treatment.

Key words

acute myeloid leukaemia – *MLL* Proto-Oncogene Protein – chromosomal translocations

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. Denisa Ilencíková, PhD.
Klinika lekárskej genetiky SZU a FNŠP
Limbová 5
833 05
Bratislava
e-mail:
denisa.ilencikova9@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 4. 1. 2010

Přijato/Accepted: 10. 3. 2010

Úvod

Akútna myeloblastová leukémia (AML) je charakterizovaná malígnou transformáciou myeloidnej bunky, pri ktorej dochádza k vzniku patologického klonu buniek – myeloblastov. Tieto strácajú schopnosť diferenciácie, maturácie, nepodliehajú regulačným mechanizmom a potláčajú ostatné zložky normálnej hemopoézy.

AML nie je jednou nozologickou jednotkou, ale zahŕňa množstvo podtypov, ktoré je možné ďalej klasifikovať podľa FAB a SZO klasifikácie, imunofenotypu a genetického nálezu.

Incidencia ochorenia

Vo všeobecnosti je incidencia AML 2,7 na 100 000 obyvateľov [1]. AML je častejšia u mužov a celkovo v európskej populácii. Vyššia incidencia AML sa vyskytuje u pacientov trpiacich dedičnými ochoreniami asociovanými s fragilitou chromatinu, ako je napr. Bloomov syndróm, Fanconiho anémia, Kostmannov syndróm, Wiskott-Aldrichov syndróm alebo Ataxia teleangiectasia. Zvýšený výskyt AML bol zaznamenaný aj u niektorých častých, konštitučne podmienených numerických chromozómových anomálií, ako sú Downov (trizómia 21. chromozómu) a Klinefelterov (XXY a varianty) syndrom [2].

AML s alteráciami *MLL* protoonkogénu, tzv. 11q23/*MLL*+ AML, predstavuje 3–4 % zo všetkých AML prípadov a častejšie sa vyskytuje u mladých ľudí s de novo AML (5–7 %) a u terapiou indukovaných AML pacientov t-AML (10–15 %). U starších pacientov (60 a viac-ročných) sa pozoruje zriedkavo [3]. AML s prestavbami *MLL* protoonkogénu sa častejšie vyskytuje u dojčiat ako u dospelých a zvyčajne sa prejavuje AML M4M5 fenotypom [4]. Celkovo sa incidencia prestavieb *MLL* protoonkogénu u detí s AML pohybuje v rozmedzí 35–50 % [5]. Percentuálne zastúpenie sa u jednotlivých štúdií mierne odlišuje, pretože zastúpenie 11q23/*MLL*+

Tab. 1. Časté génové fúzie zapríčinené chromozómovými abnormalitami a asociované s akútnou myeloblastovou leukémiou a myelodysplastickým syndrómom (MDS) [21].

Chromozómová abnormalita	FAB podtyp AML	*Frekvencia	**Fúzny gén
t(8;21) (q22;q22)	AML– M2	18 % (30 %)	<i>AML1– ETO</i>
t(15;17) (q21–q11–22)	AML– M3	10 % (98 %)	<i>PML– RARα</i>
t(11;17) (q23;q21)	AML– M3	zriedkavý	<i>PLZF– RARα</i>
Inv(16) alebo t(16;16)	AML– M4Eo	8 % (~100 %)	<i>CBFβ– MYH11</i>
t(9;11) (p22;q23)	AML– M4	11 % (30 %)	<i>MLL– AF9</i>
t(6;11) t(10;11) t(11;17) t(11;19) t(4;11)	AML– M5	~ 35 % AML	<i>MLL–AF6/AF6q21</i> <i>MLL–AF10; CALM–AF10</i> <i>MLL–AF17/AF17q25</i> <i>MLL–ENL/ENL/EEN</i> <i>MLL–AF4</i>
t(6;9) (p23;q34)	AML– M1, M2, M4, M5	1 %	<i>DEK– KAN</i>
t(16;21) (p11;q22)	AML	< 1 %	<i>TLS(FUS)– ERG</i>
t(16;21) (q24;q22)	t-AML, MDS	< 1 %	<i>AML1– MTG16</i>
t(3;21)	AML	< 1 %	<i>AML1– EVI1, EAP, MDS1</i>
t(7;11) (p15;p15)	AML– M2, M4	< 1 %	<i>NUP98– HOX49</i>
t(1;11) (q23;p15)	AML– M2	< 1 %	<i>NUP98– PMX1</i>
t(8;16) (p11;p13)	AML– M4, M5	< 1 %	<i>MOZ– CBP</i>
Inv(8) (p11;q13)	AML– M0, M1, M5	< 1 %	<i>MOZ– TIF2</i>
t(8;22) (p11;p13)	AML– M5	< 1 %	<i>MOZ– p300</i>
t(12;22) (p13;q23)	AML– M4, CML	< 1 %	<i>TEL– MN1</i>
t(5;12) (q33;p12)	CMMoL	2–5 %	<i>TEL– PDGFRβ</i>
t(1;19) (q23;p13)	AML– M7	< 1 %	<i>OTT– MAL</i>

* Percentuálne zastúpenie translokácií u podtypov AML. Hodnoty uvedené v zátvorkách udávajú frekvenciu vrámci morfológického alebo imunologického podtypu choroby.

** Percentá sa vzťahujú na frekvenciu recipročných produktov vzniknutých chromozómovou translokáciou.

AML – akútna myeloblastová leukémia; t-AML (therapy-related AML) – s terapiou spojená AML; MDS – myelodysplastický syndróm; CMMoL – chronická myelomonocytová leukémia

AML závisí od metódy detekcie. *MLL* protoonkogén tiež býva relatívne častým cieľom kryptických prestavieb [6].

Etiológia a patogenéza

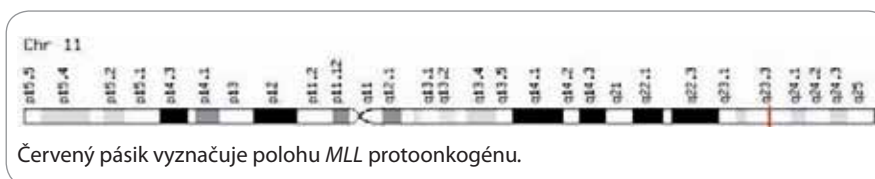
Príčina vzniku 11q23/*MLL*+ AML nie je známa, ale významnú úlohu nepochybne zohráva ionizujúce žiarenie (najvyšší výskyt sa pozoroval päť až sedem rokov po expozícii žiarenia), chemické látky, ako je benzén a rôzne organické rozpúšťadlá, z liekov predovšetkým cytostatiká, z fyzikálnych faktorov elektromagnetické polia a iné. Patogenéza akútnej myeloblastovej leukémie (AML) súvisí i s onkogénnymi fúznymi proteínmi, ktoré vznikajú v dôsledku chromozómových translokácií alebo inverzií [7] (tab. 1).

AML s abnormalitami *MLL* protoonkogénu

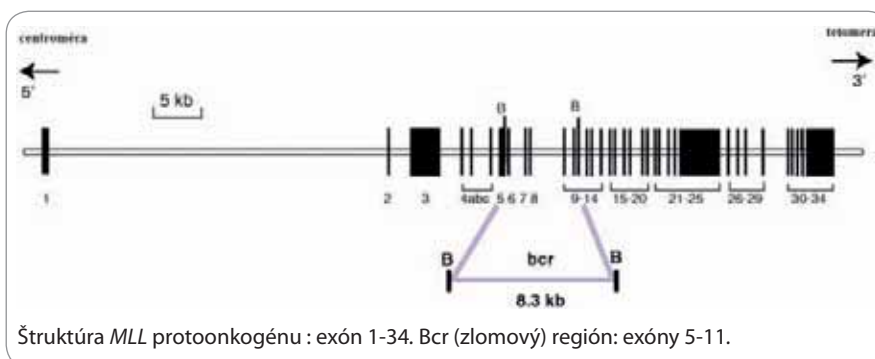
Svetová zdravotnícka organizácia (SZO) navrhla v roku 1999 špecifikovať 11q23/*MLL*+ AML v rámci ALL ako samostatnú jednotku s opakujúcimi sa cytogenetickými translokáciami. Táto myšlienka bola ďalej podporená biologickými štúdiami, microarray analýzami, ktoré ukázali, že 11q23/*MLL*+ AML má osobitý profil génovej expresie a že *MLL*+ leukemické blasty sa podobajú veľmi nezrelým progenitorovým bunkám [8]. AML s prestavbami *MLL* protoonkogénu je charakteristická vysokým stupňom klinickej a imunologickej heterogenity s variabilitou imunofenotypu, zodpovedajúca myeloidnému/monocytovému pôvodu [9]. Prognóza ochorenia je nepriaznivá, premenlivá podľa typu translokácie, fenotypu a veku pacienta s AML. Prognostický efekt 11q23 aberácií môže závisieť od *MLL* partnerských génov. Mnohé štúdie dokázali, že translokácie t(6;11)(q27;q23) a t(10;11)(p12;q23) sú asociované so zlou prognózou, avšak translokácia t(9;11)(p22;q23) je spájaná s výrazne dlhším prežívaním pacientov [9,10]. Priaznivú prognózu však nemá žiadna z horeuvedených zmien.

MLL protoonkogén

MLL protoonkogén bol identifikovaný v roku 1991 a následne o rok kompletne charakterizovaný a klonovaný. Pôvod predchádzajúceho označenia *ALL1* siaha až do roku 1970, kedy van den Bergh



Obr. 1. Chromozóm č. 11 [22].



Obr. 2. Štruktúra *MLL* protoonkogénu.

prvkrát opísal prestavbu jeho oblasti u pacienta s lymfoblastickou leukémiou [9]. Neskôr vedci charakteristiku tohto génu skompletizovali a na základe translokácie 11q23 pozorovanej u myeloblastových i lymfoblastových leukémií dostal názov *MLL* (mixed-lineage leukemia). Má ďalšie synonymá: *HRX* (human trithorax) a *Htrx1* vyjadrujúce jeho homológiu s trithorax (*trx*) génom u *Drosophila melanogaster*.

MLL (*ALL1*, *HRX*, *Htrx*) gén je lokalizovaný na dlhom ramienku 11. chromozómu (11q23) telomericky k *PLFZ* génu a centromericky od *RCK* génu (obr. 1).

Pozostáva z 36 exónov zaberajúcich veľkosť vyše 100 kb. Produktom 12kb mRNA je proteín s 3 968 aminokyselinami a molekulovou hmotnosťou cca 430 kD. Jeho transkripcia prebieha od centroméry k teloméru. Väčšina, ale nie všetky zlomy *MLL* protoonkogénu sú lokalizované v 8,3 kb zlomovom regióne (bcr – breakpoint cluster region). Bcr región môže byť rozdelený na centromerickú a telomerickú časť. Zlomy *MLL* protoonkogénu u kojeneckej a t-AML leukémie sa vyskytujú prevažne v telomerickej oblasti, kým zlomy u pacientov s de novo AML smerujú do blízkosti centroméry [11] (obr. 2).

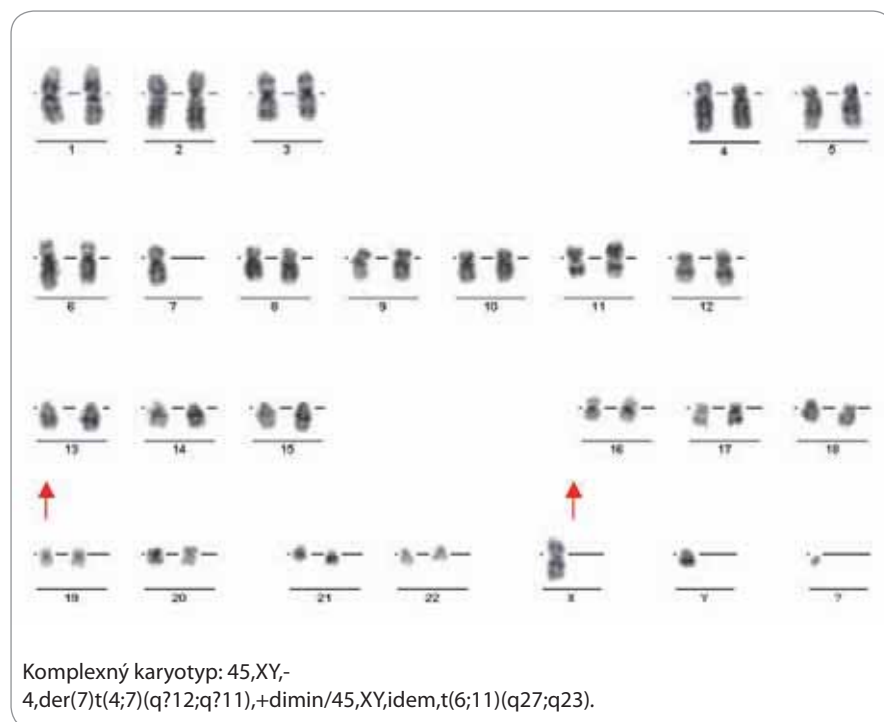
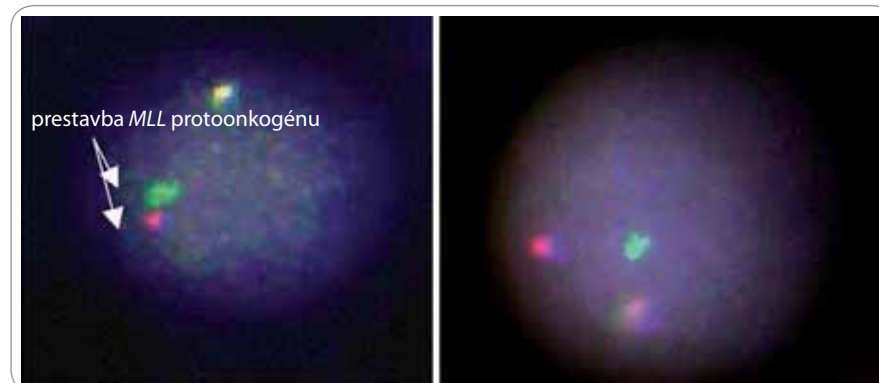
MLL proteín

Produktom *MLL* protoonkogénu je veľký multidoménový jadrový proteín s obsa-

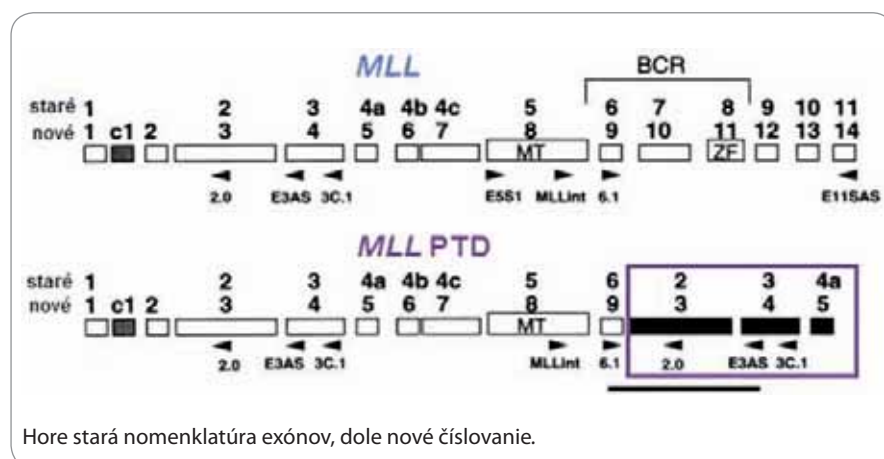
hom 3 968 aminokyselin s predpokladanou molekulovou hmotnosťou 430 kD. *MLL* proteín sa exprimuje v rôznych tkanivách, napr. v mozgu, v hrubom čreve, v pečeni, v slezine, v týmuse, v obličkách, v mandliach, v srdci, v pľúcach, v testes a v štítnej žľaze. Tento proteín patrí do skupiny tzv. trithorax (*trx*-G) proteínov, ktoré sú zodpovedné za udržiavanie expresie génov počas vývinu. Predpokladá sa, že *MLL* proteín kontroluje expresiu *HOX* génov. Viaceré *HOX* gény sa podieľajú na regulácii normálnej i leukemickej hemopoézy. Produkty *HOX* génov sú lokalizované v jadre a reprezentujú hlavnú triedu transkripcných faktorov kontrolujúcich bunkovú proliferáciu/diferenciáciu počas skorého embryonálneho vývinu [12].

Mechanizmy premeny *MLL* proto-onkogénu na onkogén

Rozsiahle cytogenetické a molekulové štúdie odhalili, že 11q23/*MLL* je vysoko promiskuitný lokus. Na základe výsledkov súčasného a predchádzajúceho výskumu bolo doposiaľ charakterizovaných 64 *MLL* translokačných partnerských génov a ich špecifických zlomových regiónov, z čoho 35 chromozómových translokácií *MLL* protoonkogénu bolo špecifikovaných iba na cytogenetickej úrovni. Nedávno Meyer et al sekvenovaním odhalili 5 nových *MLL* partnerských

Obr. 3. Komplexný karyotyp s translokáciou *MLL/AF6*.

Obr. 4. Výsledok fluorescenčnej analýzy interfázneho jadra, získaný zosnímaním CCD kamerou vo fluorescenčnom mikroskope.

Obr. 5. *MLL* protoonkogén a *MLL* PTD [18].

lokusov [13]. Tieto lokusy však neobsahovali žiadny doposiaľ známy gén. *MLL* „rekombinóm“ v súčasnosti pozostáva zo 104 rôznych fúzných oblastí, otázkou zostáva, koľko ich ešte nepoznáme?

***MLL* proto-onkogén sa môže zmeniť na onkogén viacerými mechanizmami, ako sú:**

- chromozómové translokácie
- komplexné chromozómové prestavby, delécie, inverzie v oblasti 11q, inzercie *MLL* protoonkogénu do iných chromozómov alebo inzercia chromatinového materiálu do *MLL* protoonkogénu
- parciálne tandemové duplikácie
- amplifikácie a zisky (gainy)

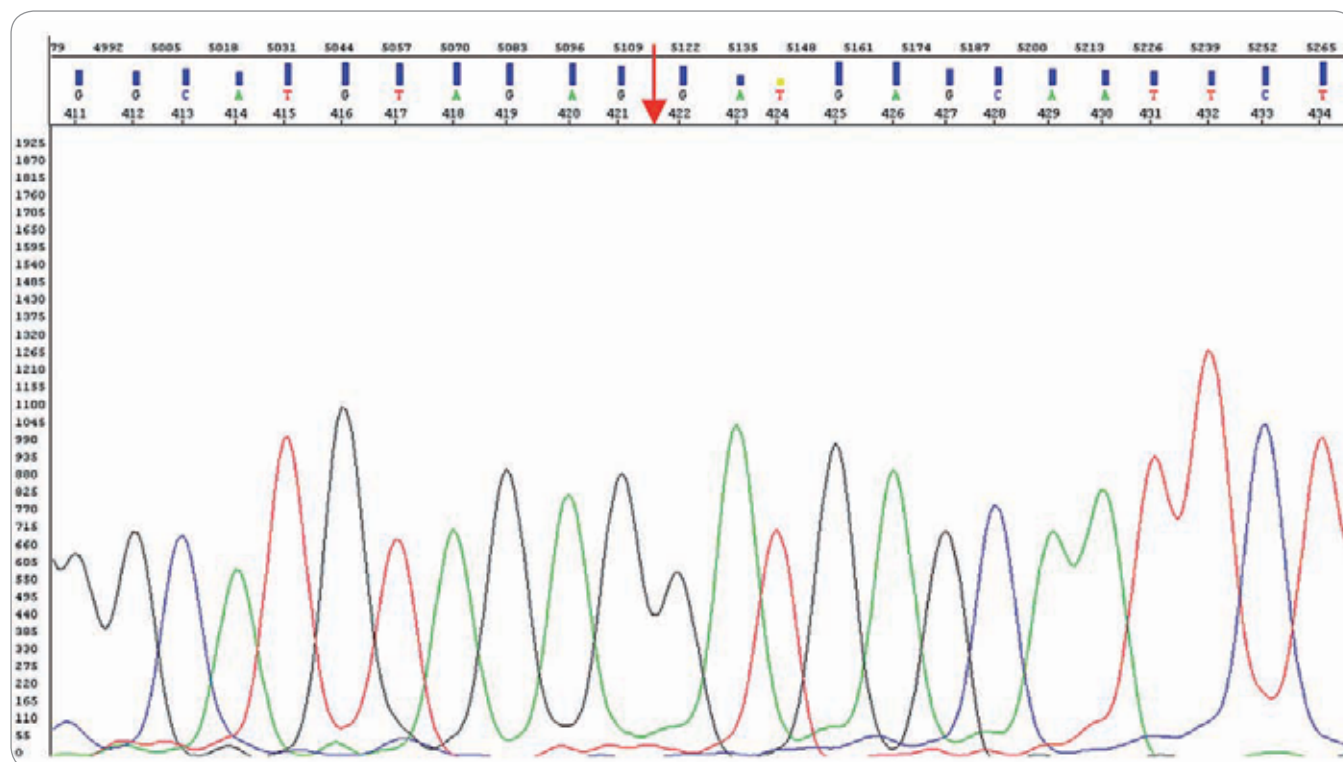
A. Translokácie: *MLL* protoonkogén sa často zapája do chromozómových translokácií s inými génmi, ktoré vedú k zlomu v lokuse *MLL* a partnerskom géne so vznikom nového fúzneho génu. *MLL* fúzne proteíny (produkty týchto fúzných génov) sú často asociované s vývojom akútnych myeloblastových leukémií a ich onkogénne charakteristiky boli rozsiahle študované *in vitro* aj *in vivo* na myších modeloch [14].

Najčastejšie translokácie u 11q23/*MLL*+ AML sú:

- t(9;11)(p22;q23)/*MLL*-AF9
- t(10;11)(p12;q23)/*MLL*-AF10
- t(6;11)(q27;q23)/*MLL*-AF6
- t(11;19)(q23;p13)/*MLL*-ELL, ENL (obr. 3, 4)

B. Parciálna tandemová duplikácia (PTD) a amplifikácia *MLL* protoonkogénu

Okolo 7,5 % AML pacientov s normálnym karyotypom ukrýva PTD *MLL* protoonkogénu. *MLL* PTD je jedinečne odlišená od ostatných prestavieb *MLL* protoonkogénu, ktoré majú za následok chimérické génové fúzie. Pri *MLL* PTD sa zachovávajú všetky proteínové domény kódované *MLL* protoonkogénom [15]. *MLL* parciálna tandemová duplikácia je častá u dospelých, ale nie u detských pacientov s AML. Na nízkej úrovni bola tak tiež identifikovaná i u zdravých ľudí [16]. Frekvencia *MLL* PTD u kojencov s AML, rovnako ako aj u starších detí s AML nie je dostatočne objasnená. U dospelých pacientov s *de novo* AML a normál-



Obr. 6. Sekvenčný elektroforegram *MLL* PTD znázorňujúci zlom exón8/exón2 (exón3/exón11). exón 8 exón 2.

ným karyotypom sa prítomnosť *MLL* PTD oproti jej chýbaniu spája so zlou prognózou (kratšia doba remisie) [17] (obr. 5, 6).

Predchádzajúce štúdie spájali *MLL* PTD s AML podtypom M1 a M2. V súčasnosti podľa FAB (najčastejšie používaná klasifikácia AML pochádzajúcej od francúzsko-americko-britskej skupiny z roku 1976) sa asociácia *MLL* PTD nepotvrdila so žiadnym špecifickým FAB podtypom AML. Naopak translokácie *MLL* sa vyskytujú prevažne u myelomonocytového (M4) a monocytového (M5) podtypu AML [18] (obr. 7).

Pre niektorých AML pacientov je charakteristický zvýšený počet kópií *MLL* protoonkogénu v podobe tzv. „double minute“ chromozómov alebo homogénne sa farbiacich regiónov. Amplifikácia *MLL* protoonkogénu môže vznikáť preskokovými translokáciami, pri ktorých sa amplikón z 11. chromozómu integruje do jedného alebo viacerých iných chromozómov, čím vznikajú mnohonásobné kópie *MLL* protoonkogénu. Vo všeobecnosti pod amplifikáciou génu rozumieme zmnženie štruktúrne normálnych kópií génu, ktoré spôsobia nadprodukcii onkogénneho stimulačného proteínu. Tieto

nadbytočné kópie protoonkogénu zvyšujú v bunke množstvo génového produktu, čím indukujú neobmedzenú bunkovú proliferáciu. Amplifikácia génu sa cytogeneticky zväčša manifestuje buď intrachromozomálne ako homogénne sa farbiaci región (homogeneously staining region – hsr), alebo extrachromozomálne ako tzv. „double minute“ chromozómy (dmin). Identifikáciu génov v amplifikovanom regióne nám umožňuje fluorescenčná in situ hybridizácia.

Amplifikácia génov, častá u širokého spektra tumorov, je u akútnych leukémií pozorovaná zriedkavo. Cytogenetickou analýzou sa v podobe dmin (oblasť *MLL* protoonkogénu) zistí približne u 1 % pacientov s AML [19].

Zistilo sa, že pacienti s amplifikáciou *MLL* protoonkogénu zdieľajú viacero spoločných charakteristík: sú starší ako 60 rokov, majú de novo AML, komplexný karyotyp, krátku dobu prežívania a 90 % z nich aj deléciu 5q (obr. 8).

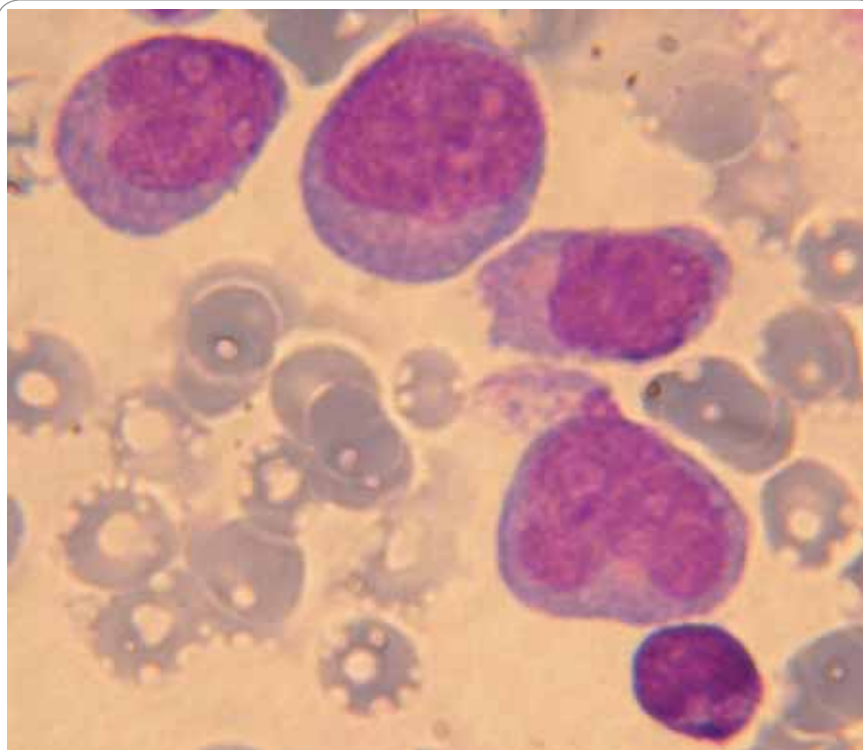
Metódy detekcie prestavieb *MLL* protoonkogénu

V súčasnej dobe cielenej protinádorovej terapie pacienta sa identifikácia genetic-

kých aberácií u leukémie stáva čím ďalej významnejšou. Výsledky genetických testov slúžia pre zatriedenie jednotlivých pacientov do príslušných prognostických skupín a umožnia modulovať špecifitu a intenzitu ich terapie. V diagnostike sa na identifikáciu rôznych preskupení *MLL* protoonkogénu rutinne používa cytogenetická analýza, fluorescenčná *in situ* hybridizácia (FISH) a reverzne-transkriptázová polymerázová reťazová reakcia (RT-PCR). Spektrum metód plánujeme v blízkej dobe rozšíriť o LDI-PCR (long-distance inverse PCR), ktorá slúži na detekciu všetkých preusporiadaní *MLL* protoonkogénu na molekulovej úrovni.

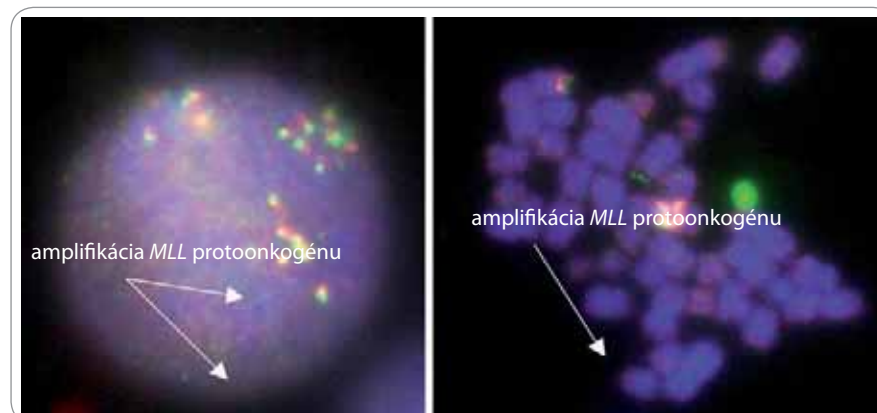
Klasická cytogenetika slúži na stanovenie celkového karyotypového obrazu ochorenia a monitorovanie priebehu ochorenia. Poskytuje celkový prehľad o kvalitatívnych a kvantitatívnych odchýlkach karyotypu a odhaľuje primárne a sekundárne klonálne zmeny.

Fluorescenčná in situ hybridizácia (FISH) patrí k metódam molekulovej cytogenetiky a umožňuje detegovať špecifické nukleotidové sekvencie s rozsahom od jednej po niekoľko sto kilobáz. Princíp tejto metódy spočíva v schop-



Morfológia pacienta s AML-M4 vyšetreného na Oddelení detskej hematológie DFNSP, v Bratislave pod vedením primárky MUDr. Zuzany Striežencovej.

Obr. 7. Morfológia pacienta s AML-M4.



Obr. 8. Výsledok fluorescenčnej analýzy získaný CCD kamerou. Vľavo interfázne jadro, vpravo mitóza. Amplifikácia *MLL* (9 kópií) u pacienta s karyotypom 44, XY, -5, hsr(11)(q23), -18, +21, +mar (C).

nosti jednoreťazcovej DNA sondy viazať sa s komplementárnym úsekom vyšetrovanej jednovláknovej DNA pacienta. Pomocou špecifických sond možno identifikovať počet chromozómov, odlíšiť jednotlivé alebo identifikovať špecifické chromozómové oblasti (lokusy). Tým, že je FISH metóda aplikovateľná na metafázne i interfázne bunky, prekonal sa jeden z najväčších problémov klasickej cytoge-

netickej analýzy. Na detekciu prestavieb, amplifikácií a delícií *MLL* protoonkogénu sa využíva prestavbová sonda **LSI® *MLL* Dual Color, Break Apart Rearrangement Probe** (Vysis).

RT-PCR (reverzne transkriptázová PCR) je vhodná, hlavne ak sa nepozná vnútorná organizácia exónov a intrónov v géne. Prvý krok predstavuje izolácia mRNA príslušného génu z tkaniva.

Z mRNA sa za pomoci enzýmu reverznej transkriptázy a oligo dT primeru vytvorí komplementárna DNA (cDNA), ktorá slúži ako templát pre PCR. S využitím vhodných primerov sa potom špecifická sekvencia cDNA amplifikuje prostredníctvom PCR. Výsledný produkt sa následne vizualizuje na agarózovom géli.

MRT-PCR (multiplexná reverzne transkriptázová PCR)

Andersson et al vyvinuli túto rýchlu a presnú metódu na identifikáciu šiestich najčastejších translokácií *MLL* protoonkogénu: *MLL/AF4* (akútna lymfoblastová leukémia), *MLL/AF6*, *MLL/AF9*, *MLL/AF10*, *MLL/ENL*, *MLL/ELL* [20]. PMRT-PCR je založená na dvoch individuálnych krokoch. V prvom kroku sa využíva mix vonkajších („out“) primerov a v druhom kroku mix vnútorných („in“) primerov, čím sa umožňuje detekcia šiestich fúzných génov v dvoch multiplex PCR reakciách. Teda každá vzorka je testovaná na prítomnosť príslušného fúzneho génu hneď dvakrát. Primery sú navrhnuté tak, že v prvom kroku vzniká významne väčší produkt ako v druhom, čo zvyšuje špecifitu tejto metódy. V prípade potreby sa PMRT-PCR analýza môže rozšíriť o vyšetrenie ďalších fúzných génov [20].

Záver

Pri AML sa doposiaľ identifikovalo množstvo štruktúrových a numerických chromozómových aberácií. Slúžia nielen ako diagnostické markery pre špecifické podtypy AML, ale predstavujú dôležité prognostické faktory pre dosiahnutie kompletnej remisie, rizika relapsu a celkového prežívania pacienta. Aberácie *MLL* protoonkogénu u pacientov s AML predikujú nepriaznivú prognózu, čím sa ich identifikácia horeuvedenými molekulovo-genetickými vyšetřovacími metódami stala klinicky mimoriadne významnou.

Na Slovensku sa ich detekcii venuje Oddelenie onkologickej genetiky Národného onkologického ústavu v Bratislave. V rámci medzinárodnej spolupráce s Diagnostickým centrom akútnej leukémie Inštitútu farmaceutickej biológie vo Frankfurte zabezpečuje pre detských a dospelých AML pacientov na Slovensku vyšetrenie *MLL* protoonkogénu v celej šírke uvedených diagnostických metód.

Takáto komplexná diagnostika *MLL* protoonkogénu upresňuje diagnostiku podtypu AML, predikuje prognózu a umožňuje monitorovať liečbu pacienta.

Literatúra

- Jabbour EJ, Estey E, Kantarjian HM et al. Adult Acute Myeloid Leukemia. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(2): 247–260.
- Pedersen-Bjergaard J, Christiansen DH, Andersen MK et al. Causality of myelodysplasia and acute myeloid leukemia and their genetic abnormalities. *Leukemia* 2002; 16(11): 2177–2184.
- Schoch C, Schnittger S, Klaus M et al. AML with 11q23/*MLL* abnormalities as defined by the WHO classification: incidence, partner chromosomes, FAB subtype, age distribution, and prognostic impact in an unselected series of 1897 cytogenetically analyzed AML cases. *Blood* 2003; 102(7): 2395–2402.
- Haferlach T, Schoch C, Schnittger S et al. Distinct genetic patterns can be identified in acute monoblastic and acute monocytic leukaemia (FAB AML M5a and M5b): a study of 124 patients. *Br J Haematol* 2002; 118(2): 426–431.
- Arnaud B, Douet-Guilbert N, Morel F et al. Screening by fluorescent in situ hybridization for *MLL* status at diagnosis in 239 unselected patients with acute myeloblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2005; 161(2): 110–115.
- Cox MC, Panetta P, Lo-Coco F et al. Chromosomal Aberration of the 11q23 Locus in Acute Leukemia and Frequency of *MLL* Gene Translocation: results in 378 adult patients. *Am J Clin Pathol* 2004; 122(2): 298–306.
- Alcalay M, Meani N, Gelmetti V et al. Acute myeloid leukemia fusion proteins deregulate genes involved in stem cell maintenance and DNA repair. *J Clin Invest* 2003; 112(11): 1751–1761.
- Armstrong SA, Staunton JE, Silverman LB et al. *MLL* translocations specify a distinct gene expression profile that distinguishes a unique leukemia. *Nat Genet* 2002; 30(1): 41–47.
- Cimino G, Rapanotti MC, Sprovieri T et al. *ALL1* gene alterations in Acute leukemia: biological and clinical aspects. *Haematologica* 1998; 83(4): 350–357.
- Wakui M, Kuriyama K, Miyazaki Y et al. Diagnosis of acute myeloid leukemia according to the WHO classification in the Japan Adult Leukemia Study Group AML-97 protocol. *Int J Hematol* 2008; 87(2): 144–151.
- Broeker PL, Super HG, Thirman MJ et al. Distribution of 11q23 breakpoints within the *MLL* breakpoint cluster region in de novo acute leukemia and in treatment-related acute myeloid leukemia: correlation with scaffold attachment regions and topoisomerase II consensus binding sites. *Blood* 1996; 87(5): 1912–1922.
- Giampaolo A, Felli N, Diverio D et al. Expression pattern of *HOXB6* homeobox gene in myelomonocytic differentiation and acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2002; 16(7): 1293–1301.
- Meyer C, Kowarz E, Hofmann J et al. New insights to the *MLL* recombinome of acute leukemias. *Leukemia* 2009; 23(8): 1490–1499.
- Ayton PM, Cleary ML. Molecular mechanisms of leukemogenesis mediated by *MLL* fusion proteins. *Oncogene* 2001; 20(40): 5695–5707.
- Whitman SP, Liu S, Vukosavljevic T et al. The *MLL* partial tandem duplication: evidence for recessive gain-of-function in acute myeloid leukemia identifies a novel patient subgroup for molecular-targeted therapy. *Blood* 2005; 106(1): 345–352.
- Libura M, Asnafi V, Tu A et al. *FLT3* and *MLL* intragenic abnormalities in AML reflect a common category of genotoxic stress. *Blood* 2003; 102(6): 2198–2204.
- Caligiuri MA, Strout M, Lawrence D et al. Rearrangement of *ALL1 (MLL)* in acute myeloid leukemia with normal cytogenetics. *Cancer Res* 1998; 58(1): 55–59.
- Schnittger S, Kinkelin U, Schoch C et al. Screening for *MLL* tandem duplication in 387 unselected patients with AML identify a prognostically unfavorable subset of AML. *Leukemia* 2000; 14(5): 796–804.
- Tanaka K, Takechi M, Nishimura S. et al. Amplification of the c-MYC oncogene and point mutation of N-RAS oncogene in acute myelocytic leukemia with double minute chromosomes. *Leukemia* 1993; 7(3): 469–473.
- Andersson A, Höglund M, Johansson B et al. Paired multiplex reverse-transcriptase polymerase chain reaction (PMRT-PCR) analysis as a rapid and accurate diagnostic tool for the detection of *MLL* fusion genes in hematologic malignancies. *Leukemia* 2001; 15(8): 1293–1300.
- Rego EM. Molecular basis of Acute myelogenous Leukemia. *Rev bras hematol hemoter* 2002; 24(3): 163.
- Gene Cards. The Human Gene Compendium. *MLL* Gene. Dostupné z <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MLL&search=MLL>.

Aktuálne problémy štruktúry a orientácie komplexných národných programov boja proti zhubným nádorom

Actual Problems in Structure and Orientation of Concise National Cancer Control Programs

Pleško I.

Ústav experimentálnej onkológie SAV, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Významný a rastúci podiel zhubných nádorov na celkovom počte úmrtí obyvateľov vyspelých a postupne i rozvojových krajín viedol už od polovice minulého storočia k formulovaniu preventívnych programov proti týmto ochoreniam. Deklaratívny charakter programov, ich zameranie na rozsiahle spektrum lokalizácií, nerešpektovanie lokálnych priorít, rýchle očakávanie pozitívnych výsledkov pri súčasnom nedostatku materiálnych a personálnych zdrojov viedlo k ich zlyhaniu. Navyše tvorba a implementácia onkologických programov nutne zaostávala za dramatickým a pritom dlhodobo podceňovaným vzostupom onkologických ochorení. Pri formulovaní onkologických programov v súčasnosti sa zdôrazňuje predovšetkým ich komplexný a reálny charakter. Vychádzajú zo všeobecne akceptovaného faktu poznania príčin zhruba 40 % všetkých nádorov, čím sú určené a ohraničené možnosti ich primárnej prevencie. Akceptované možnosti liečby asi 33 % sú východiskom pre aplikáciu metód sekundárnej prevencie, zlepšenia diagnostiky a následnej úspešnejšej liečby ranných štádií ochorenia. Všetky uvedené zásady spĺňa metóda surveillance osvedčená pri prevencii infekčných chorôb. Ide o sústavný zber detailných údajov o aktuálnom a budúcom rozsahu a vývoji zhubných nádorov, ako aj diagnostike, liečbe a celkovej starostlivosti o onkologických pacientov. Takéto poznatky môžu poskytnúť iba populačné onkologické registre, a to nielen pri formulovaní a smerovaní komplexných programov, ale i hodnotení ich výsledkov.

Kľúčové slová

zhubné nádory – plány – prevencia – komplexná starostlivosť

Summary

Important and increasing contribution of malignant tumours on the total number of deaths in developed and later also in developing countries led in the middle of previous century to the formulation of preventive cancer control programs. Eroneous interpretation of epidemiological as well as results obtained on laboratory animals, the general acceptance that the etiology of nearly all human malignant tumours is known, declarative character of these programs, orientation on large scale of cancer sites, ignorance of local priorities, awaiting the positive results in short time together with limited material and personal resources led to the failure of majority of cancer control programs. Moreover, the formation and implementation of these programs remained all the time behind dramatic increase of cancer. Actually cancer control programs are based on generally accepted fact that the causes of about 40% of cancers are known and therefore preventable. Possibilities of treatment roughly 33% of cancer cases provide the aims of secondary prevention. The essential basis of the performance of cancer control programs is their surveillance which was successfully used in prevention of infectious diseases. In oncology surveillance encompasses the systematic collection of detailed data on actual and future burden and development of cancer incidence and mortality in given population, as well as on diagnostic, treatment and overall care of cancer patients. Information of this kind could be derived only from population based cancer registries which are also valuable for the evaluation and monitoring of the results of national cancer control programs.

Key words

cancer – health planning – prevention – Comprehensive Health Care

Autor deklaruje, že v súvislosti s predmetom studie nemá žiadne komerčné zájmy.

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

Redakčná rada potvrdzuje, 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. Ivan Pleško, DrSc.
Ústav experimentálnej onkológie
SAV
Vlárska ul. 7
83391 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: plesko@adamsoft.sk

Obdrženo/Submitted: 21. 3. 2010
Přijato/Accepted: 1. 7. 2010

Úvod

V porovnaní s úspechmi, ktoré zaznamenalo použitie epidemiologických prístupov a metód pri prevencii infekčných ochorení, predstavovalo samotné získanie základných poznatkov o rozsahu výskytu ochorení spôsobených zhubnými nádormi ako nutných východísk pre štúdium ich epidemiológie a následne i prevencie, pomerne dlhý a zložitý proces. Rastúci počet správ o ich výskyte v minulosti vychádzal výhradne z absolútnych počtov prípadov zistených pri pitve a z poznatkov o prevalencii – počtov všetkých žijúcich onkologických pacientov k určenému dátumu. V správach však chýbali údaje o veľkosti a vekovej štruktúre sledovanej populácie [1–3]. Významný prelom pri určovaní rozsahu a vývoja onkologických ochorení sa zaznamenal pri hodnotení údajov o mortalite v definovanej populácii koncom 19. a v prvej polovici 20. storočia. V období medzi prvou a druhou svetovou vojnou nebol sekulárny a stabilizovaný vývoj mortality na zhubné nádory s trvale vyšším postihnutím žien považovaný za významný zdravotný problém. Rôzne lokálne iniciatívy upozorňujúce na rastúci výskyt zhubných nádorov ako významnej až prioritnej položky zdravotníctva vyspelých krajín nemali medzinárodný ohlas [1]. Podobne ani dramatický rast úmrtnosti na zhubné nádory pľúc u mužov signalizovaný z viacerých krajín neakceptovali ani mnohí významní odborníci a ešte okolo roku 1940 sa pripisoval zlepšenej diagnostike [4].

V plnej miere sa však vzostup mortality na zhubné nádory a jej podiel a vplyv na štruktúru celkovej mortality prejavil a medzinárodne akceptoval až po druhej svetovej vojne. Už v septembri 1946 prebehla v Kodani konferencia, ktorá v záveroch poukázala na potrebu rozsiahleho monitorovania mortality na zhubné nádory, potrebu postupného získavania údajov o ich incidencii, spolu s používaním jednotnej klasifikácie ako aj koordinácie týchto aktivít v medzinárodnom stredisku [5].

Druhá polovica minulého storočia sa vyznačovala viac alebo menej výrazným, ale všeobecným vzostupom úmrtnosti na jednotlivé orgánové lokalizácie zhubných nádorov vo vyspelých a po-

stupne i v rozvojových krajinách. V celkovej úmrtnosti zaujali popri dominantnom postavení kardiovaskulárnych ochorení druhé miesto úmrtia spôsobené zhubnými nádormi. Ich podiel na celkových počtoch úmrtí vo vyspelých štátoch stúpol zo 14–17 % v roku 1960 postupne na 21–24 % v roku 1980 [3]. V súčasnosti dosahuje v rôznych regiónoch Európy 24 až 27 % u mužov a 21 až 28 % u žien [6].

Postupne sa však akceptoval fakt, že jediným indikátorom rozsahu a dynamiky trendov výskytu zhubných nádorov sú počty nových prípadov ochorení za jeden rok v ohraničenej populácii so známym vekovým zložením, teda hodnoty incidencie [1,7]. Údaje o hodnotách a trendoch incidencie jednotlivých lokalizácií a typov zhubných nádorov poskytli prvé alebo práve vznikajúce populačné onkologické registre v USA, Dánsku, Anglicku, Nemecku, Nórsku a postupne i v ďalších krajinách a regiónoch sveta [1,7]. Keďže zhubné nádory prichádzajú predovšetkým vo vyššom veku, významnú úlohu pri exaktnejšom hodnotení trendov a geografickej distribúcie incidencie a mortality nádorových ochorení zohralo i zavedenie vekovo-štar-dizovaných hodnôt oboch ukazovateľov, pri ktorých bol do značnej miery vylúčený vplyv rozdielnej vekovej štruktúry populácie pri porovnávaní hodnôt incidencie a mortality v priestore i čase [8].

Veľký záujem o hodnoty mortality a incidencie zhubných nádorov nebol daný iba ich prudkým nárastom, hrozi-vým priebehom a zlou prognózou, ale zrejme skutočnosťou, že v rámci chronických neinfekčných ochorení ide o jedinou dobre ohraničenú skupinu, klasifikovanú z hľadiska orgánovej lokalizácie, morfológie i klinického štádia, čo pripomínalo presnú identifikáciu a klasifikáciu infekčných chorôb [1,2,9]. Zhubné nádory sa tak stali základom pre programy boja proti rozsiahlej skupine neinfekčných chronických ochorení, na ktoré sa musela v povojnových rokoch pohotovo zamerať Svetová zdravotnícka organizácia (ďalej SZO).

Vývoj komplexných programov boja proti zhubným nádorom

Práve vyššie spomínaný vzostup podielu úmrtí na zhubné nádory na celko-

vom počte zomretých považovala SZO za hlavnú výzvu na vytvorenie komplexných programov boja proti zhubným nádorom. Aktivita v jednotlivých krajinách, celoeurópske alebo globálne v rámci SZO nutne zaostávali za dramaticky sa zvyšujúcim výskytom a tým i významom zhubných nádorov ako vysoko prioritného zdravotného problému. Už v roku 1963 definovali experti SZO program boja proti zhubným nádorom („cancer control“) ako „sériu opatrení vychádzajúcich zo súčasných medicínskych poznatkov v oblasti prevencie, detekcie, diagnostiky, liečby, rehabilitácie a celkovej starostlivosti o onkologických pacientov, zameraných na významnú redukciu počtu nových prípadov ochorenia, rozšírenie diagnostických a liečebných postupov a zníženie invalidity a mortality spôsobenej zhubnými nádormi“ [10]. Medzinárodná konferencia venovaná komplexnému boju proti zhubným nádorom v európskom merítku v júli 1977 v sídle Regionálneho úradu SZO pre Európu reagovala predovšetkým na dramatický rast incidencie a prevalence jednotlivých lokalizácií zhubných nádorov, signalizovaný z niekoľkých populačných onkologických registrov, a na veľký podiel nádorových ochorení na celkovej mortalite. Ďalším dôvodom podporujúcim vznik a etablovanie preventívnych programov bola rastúca cena diagnostiky a liečby onkologických ochorení, pričom ani veľké a odborné úsilie, podporované enormnými finančnými nákladmi, sa neprejavili ani na zlepšení prežívania onkologických pacientov. Závery z uvedenej konferencie zdôraznili nižšiu účinnosť preventívnych opatrení v porovnaní s dobrými výsledkami prevencie iných chorôb. Táto skutočnosť sa pripísala nielen samotnej inherentnej, špecifickej biologickej komplexnosti vzniku a vývoja onkologických ochorení, ale i nedostatočným preventívnym aktivitám a malej pozornosti venovanej problematike onkologických ochorení v mnohých štátoch, a to i napriek početným priamym aj nepriamym poznatkom o možnostiach prevencie aspoň niektorých zhubných nádorov [11].

Približne v tom istom období, najmä koncom sedemdesiatych rokov minulého storočia, boli publikované i prvé od-

hady o percentuálnych podieloch niektorých rizikových faktorov prostredia a životného štýlu na vznik zhubných nádorov u mužov a žien [12]. Najznámejšie odhady vychádzali z údajov o incidencii zhubných nádorov získaných v regionálnych onkologických registroch v Anglicku [12] a v USA [13]. V oboch prácach súčet podielov jednotlivých rizikových faktorov dosahoval skoro 100%. Na druhej strane sa už v tom čase kritizoval prehnaný optimizmus v očakávaní zásadných zmien vo výskyte zhubných nádorov od v tom čase uskutočňovaných alebo plánovaných preventívnych zásahov [14].

Vznik a formulovanie uvedených programov bolo však markantne ovplyvnené po roku 1981 veľkým, celosvetovým ohlasom práce anglických autorov Dolla a Peta zameranej na vplyv širokej škály rizikových faktorov na mortalitu zhubných nádorov v USA [15]. Vplyv jednotlivých faktorov vonkajšieho prostredia a životného štýlu s možným karcinogénnym účinkom bol prezentovaný v tabuľke, kde sa uvádzali jednak najnižšie i najvyššie akceptovateľné hodnoty podielov a zároveň ich priemer považovaný za najlepší odhad. Súčet stredných, resp. priemerných hodnôt jednotlivých podielov karcinogénnych faktorov, ktorý dosahoval opäť skoro 100%, bol zdrojom mnohých omylov a nepochopení, ktoré sa prejavili najmä v náhľadoch na primárnu prevenciu zhubných nádorov. Nielen bulvárna tlač, ale i mnohí významní odborníci považovali niektoré závery vychádzajúce z epidemiologických poznatkov a podporené výsledkami odvodenými z pokusov na laboratórnych zvieratách za dôkaz expozície ľudí karcinogénom. Mechanická aplikácia uvedených poznatkov viedla k optimistickým názorom, že pre skoro všetky zhubné nádory u ľudí poznáme príčiny. Ich odstránenie môže viesť k ich markantnému zníženiu behom krátkeho času. Prevládal názor, že už na začiatku 21. storočia nebudú zhubné nádory predstavovať závažnú hrozbu a do popredia sa vo vyspelých štátoch dostanú hlavne psychiatrické a prípadne i kardiovaskulárne ochorenia. Je však treba uviesť, že uvedení anglickí autori i ďalší odborníci sa proti takémuto zjednodušovaniu ohrad-

Tab. 1. Odhadované podiely počtov úmrtí na zhubné nádory pripisované rôznym faktorom (v %).

Faktor	USA 1981 Doll a Peto (1989)	Vyspelé štáty 2000 Adami et al (2001)	Holandsko 2000 Schaapveld a Cleton (1989)
tabak	30 (25–40)	30	30
alkohol	3	3	3
výživa	35 (10–70)	30	1
prípravky do stravy	1 (5–2)	1	–
obezita	–	–	2
sexuálne a reprodukčné faktory	7 (1–13)	3	1
profesionálna expozícia	4 (2–8)	5	1
znečistenie prostredia	2 (1–5)	2	1
priemyselné produkty	1 (1–2)	1	–
medicínske procedúry	1 (0,5–3)	1	1
geofyzikálne faktory	3 (2–4)	–	–
infekcie	10? (1–?)	5	–
slnko a UV žiarenie	–	2	1
ionizačné žiarenie	–	–	–
sedací život	–	3	–
perinatálne faktory	–	5	–
spolu	97	91	41

zovali [14–16]. Na tab. 1 uvádzame v percentách podiely úmrtí na zhubné nádory pripisované jednotlivým rizikovým faktorom prostredia a životného štýlu v USA [15], vo vyspelých krajinách [17] a podstatne nižšie v Holandsku [18]. V tab. 2 uvádzame prehľad podielov rizikových faktorov, ktorých vylúčenie zo životného a pracovného prostredia by sa prejavilo celkovým poklesom vzniku zhubných nádorov vo Švédsku [19], v USA a UK [20] a v celej Škandinávii [21]. Z údajov v uvedených tabuľkách vyplýva aj postupný pokles hodnotenia vplyvu rizikových faktorov prostredia a životného štýlu na mortalitu a incidenciu zhubných nádorov.

Pod vplyvom týchto informácií vzniká v Európe množstvo národných alebo regionálnych programov boja proti zhubným nádorom. Uvedené programy

mali rozdielny efekt, ale i osud. Väčšina mala skôr charakter nereálnej deklarácie alebo manifestu, nikdy sa nezaviedli do praxe a postupne sa na ne zabudlo. Hlavným problémom, prípadne nedostatkom uvedených programov bolo ich široké zameranie skoro na celé spektrum zhubných nádorov bez ohľadu na postavenie a rozsah jednotlivých lokalizácií a typov z hľadiska výskytu, závažnosti a prognózy. Nerešpektovali lokálne priority, materiálne a odborné možnosti a sledovanie dopadov programov nebolo zaistené a ani možné. V mnohých prípadoch sa očakával, podobne ako pri prevencii infekčných ochorení, pomerne rýchly efekt. Na druhej strane ani obmedzené zdroje určené na prevenciu nádorov neboli vždy použité na daný účel a pod rúškom boja proti nádorom a výskumu v oblasti onkológie sa riešili

Tab. 2. Odhadované podiely rizikových faktorov zodpovedných za výskyt ochorení spôsobených zhubnými nádormi (v %).

Faktor	USA a Spojené kráľovstvo 1981(Peto, 1985)	Švédsko 1984 (Einhorn, 1989)	Škandinávia 1998 (Olsen, 1999)
tabak	30	15 (12–20)	14,3
alkohol	3	–	1,1
výživa	–	30	–
obezita	2	–	0,6
profesionálna expozícia	1	2	1,7
znečistené prostredie	1	1	1
medicínske procedúry	1	–	–
infekcie	–	2	2,6
slnečné a UV žiarenie	1	5	4,2
ionizačné žiarenie	–	3	2,1
spolu	39	58	27,6

všeobecne biologické a onkológii dost vzdialené projekty [22]. Tak napr. v USA Národný onkologický ústav (NCI) poskytol na prevenciu z celkového rozpočtu iba 1 % (19 miliónov dolárov z celkovej sumy 2 miliárd) [23].

Optimistické závery z interpretácie výsledkov práce Dolla a Peta korigovali nielen samotní autori, ale viacerí experti. Na pravú mieru celú problematiku však uviedli až nemeckí autori v roku 1989. Dôkaz vychádzal z analýzy úmrtnosti na 12 hlavných lokalizácií zhubných nádorov, ktoré predstavovali až 70 % z celkovej úmrtnosti na zhubné nádory v Nemeckej spolkovej republike v roku 1985. Konfrontáciou počtov osôb, ktoré podľahli zhubným nádorom s dokázanými a akceptovanými etiologickými faktormi, došli k záveru, že zatiaľ poznáme príčiny asi tretiny všetkých zhubných nádorov u ľudí a iba pre takýto podiel vieme uplatniť preventívne zásahy [24].

Výrazne sa na mortalite spôsobenej zhubnými nádormi odrazili výsledky programov zameraných na prevenciu kardiovaskulárnych ochorení (KVO). Viedli nečakane rýchlo, behom niekoľkých rokov, k markantnému zní-

ženiu ich mortality v USA, Japonsku, Anglicku a Walese i v Nemeckej spolkovej republike a v Austrálii. V niektorých krajinách viedlo markantné zlepšenie prevencie a liečby KVO k ich presunu na druhé miesto v celkovom počte zomretých a na prvé miesto sa dostali zhubné nádory [25]. Paralelný rast mortality na zhubné nádory s poklesom mortality na kardiovaskulárne choroby nemožno pripísať náhode, i keď v tom istom čase došlo k poklesu mortality na nepresne určené príčiny, ktoré sa dodatočne pripisujú neinfekčným chronickým ochoreniam. Z faktu, že každý človek musí zomrieť, je jasné, že časť z osôb, ktoré predtým podľahli kardiovaskulárnym ochoreniam, zomiera v súčasnosti aj na zhubné nádory. Táto skutočnosť nie je na prvý pohľad veľmi vítaná. Na druhej strane bolo exaktne dokázané, že napríklad u mužov v USA v rokoch 1955–1965 sa kardiovaskulárne ochorenia podieľali celou tretinou na celkovej úmrtnosti mužov, kým v roku 1986 podiel mortality na ischemickú chorobu srdca klesol na štvrtinu a na mozgovú krvácanie z 10 na 5 %. V tom istom čase podiel zomretých na zhubné nádory stúpol zo 14,5 na 22,7 %. Na druhej strane

priemerný vek mužov zomierajúcich na zhubné nádory sa z očakávaného veku dožitia – 64,4 v roku 1955 – zvýšil na 68,7 v roku 1986. Pritom značný podiel predstavovali zhubné nádory pľúc, pre ktoré poznáme etiológiu a tým aj účinnú prevenciu [26].

Súčasná možnosť prevencie zhubných nádorov

Pripomeňme si ešte, že pre prevenciu zhubných nádorov možno použiť širokú škálu metód primárnej a sekundárnej prevencie, prípadne kombináciu oboch metód.

Primárna prevencia

Cieľ primárnej prevencie možno definovať ako „zamedzenie efektívneho kontaktu karcinogénu s vnímavým terčom v ľudskom tele, tak aby následnosť udalostí, ktoré kulminujú vznikom zhubného nádoru, bola prerušená alebo zastavená“ [17]. Zásadným východiskom pre stanovenie aktivít v oblasti primárnej prevencie je rešpektovanie všeobecne akceptovaného poznatku, že poznáme etiológiu asi 40 % zhubných nádorov, teda že pre 40 % môžeme očakávať pozitívne výsledky od aplikovania metód primárnej prevencie [24,27,28].

1. Hlavným, detailne dokumentovaným a plne zdôvodneným zásahom v oblasti primárnej prevencie je boj proti fajčeniu. Je exaktne dokázané, že fajčenie je plne zodpovedné za 90 % zhubných nádorov pľúc, pričom máme presné poznatky i o vplyve tohto faktoru na úrovni sublokalizácií a histologických typov [29,30]. Takisto je dokázaná úloha fajčenia pri vzniku zhubných nádorov močového mechúra, i keď v menšom rozsahu a pri dlhodobejšej expozícii. Dávnejšie je známa tiež úloha fajčenia pri vzniku zhubných nádorov ďalších lokalizácií, hlavne postihnutie orgánov priamo exponovaných tabakovému dymu – ústna dutina, príslušná časť hltanu a hrtan, a to často v spojitosti s iným faktorom, hlavne koncentrovaným alkoholom [31]. V posledných desaťročiach narastajú poznatky o vplyve tabaku na vznik nádorov v orgánoch, ktoré nie sú priamo exponované tabakovému dymu, napr. kolorekta, pe-

čene, pažeráku, pankreasu, obličiek (hlavne panvičky a močovodov), ale i krčka maternice a možno i prsníka u žien [32]. Plne možno súhlasiť s názorom, že prinajmenšom jeden zo siedmych prípadov zhubných nádorov je spôsobený fajčením [33]. Je viac ako zrejmé, že intenzívny boj proti fajčeniu predstavuje základný a plne zdôvodnený článok primárnej prevencie a patrí mu i najvýznamnejšie miesto v národných programoch proti zhubným nádorom [33].

2. Významným faktorom primárnej prevencie sú i opatrenia zamerané na zníženie konzumu alkoholu. Je dokázané, že nadmerný konzum alkoholických nápojov zvyšuje riziko vzniku nádorov ústnej dutiny, hltana, hrtana, pažeráka, prsníkov a veľmi pravdepodobne i hrubého čreva s konečníkom [34]. Upozorňuje sa aj na úlohu alkoholu pri vzniku zhubných nádorov ženských pohlavných orgánov, konkrétne krčka maternice, vulvy a vagíny [35] a nádorov pľúc u belochov [36]. Je pozoruhodné, že i nízky trvalý príjem alkoholu sa prejavil miernym, asi 10% vzostupom rizika vzniku nádorov prsníkov u žien [34]. Všeobecne je akceptovaný poznatok, že skoro všetky primárne karcinómy pečene vo vyspelých štátoch sú dôsledkom alkoholického cirhózy. Riziko spojené s pitím alkoholu je dané samotným alkoholom a je bez vzťahu k forme, v akej sa konzumuje [37]. Karcinogénny efekt alkoholu je v prípade nádorov ústnej dutiny, hltana, pažeráka a hrtana potencionovaný tabakovým dymom, pričom alkohol zvyšuje permeabilitu tkanív pre toxické, resp. karcinogénne zložky tabakového dymu [31,32,38].
3. V priebehu posledných desaťročí vzrástol význam infekcie pri vzniku zhubných nádorov. Chronické infekcie vírusmi hepatitídy typu B (HBV) a C (HCV) sa spájajú so vznikom 80 % všetkých hepatocelulárnych karcinómov v globálnom merítku. Vakcína proti HBV prináša pozitívne výsledky. Známa je i úloha ľudských papiloma vírusov (HPV) pri vzniku zhubných nádorov krčka maternice, vulvy, vagíny, konečníka, penisu, kože ano-genitálnej oblasti a orofaryngu. Určenie vysoko rizi-

kových typov HPV a ich inkorporácia do vakcín predstavuje už v súčasnosti veľmi významný krok a možnosť úplne nového zamerania primárnej prevencie zhubných nádorov krčka maternice, prípadne i ďalších lokalizácií. V prípade zhubných nádorov krčka maternice však je i u vakcinovaných žien plne zdôvodnený pravidelný screening tohto ochorenia pomocou cytologického vyšetrenia sterov z tohto orgánu. Známy je i vzťah vírusu ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV) pri vzniku non-Hodgkinových lymfómov, Kaposiho sarkómu a ďalších malígnych nádorov, Epstein-Barrovej vírusu (EBV) k non-Hodgkinovým lymfómom, Hodgkinovej chorobe a ku karcinómu nosohltanu [37–39]. Využitie poznatkov o úlohe *Helicobacter pylori* (HP) pri vzniku zhubných nádorov žalúdka, prípadne gastro-ezofageálneho spojenia pomocou vakcíny zatiaľ neprekročili rámec experimentálnych a epidemiologických dôkazov [40]. Na význam vzťahu chronických ochorení pri vzniku zhubných nádorov upozornili v posledných rokoch americkí autori. Ide o úlohu chronickej bronchitídy, obštrukčnej choroby pľúc a pneumokoniózy pri vzniku nádorov pľúc, vzťah Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy ku vzniku zhubných nádorov kolorekta, chronickej cholecystitídy ku karcinómom žlčníka, zápalovej atrofie a fokálnej hyperplázie ku karcinómom prostaty, ako aj gastro-ezofageálneho refluxu ku vzniku karcinómov lokalizovaných v dolnej časti pažeráka a v kardii žalúdka [40].

Význam parazitov v etiológii zhubných nádorov je obmedzený na niektoré endemické oblasti sveta a môže sa uplatniť v niektorých regionálnych programoch rozvojových krajín [32,38]. Pôvodný odhad britských autorov prisudzoval infekcii úlohu pri vzniku 1 až 10 % nádorov [15]. V súčasnosti sa infekciám pripisuje 20 až 25% podiel pri vzniku zhubných nádorov v rozvojových krajinách a 7 až 10% i vyšší a stúpajúci vo vyspelých štátoch [38–40]. Možnosti zvyšovania odolnosti pomocou vakcinácie otvárajú nový prístup k primárnej prevencii niektorých nádorov.

4. Opakovane doporučovanú a diskutovanú primárnu prevenciu pomocou **zmeny stravovacích návykov**, najmä zloženia stravy, nemožno zatiaľ považovať za zdôvodnenú. I samotní britskí autori považujú vysoký podiel úmrtí na zhubné nádory pripisovaný strave – až 35% a jeho veľký rozsah uvádzaný jednotlivými autormi – s rozdielmi od 10 do 70 % za vysoko špekulatívny a týkajúci sa zatiaľ nie úplne dokázaných zložiek stravy [15]. Možno plne súhlasiť so závermi viacerých autorov, podľa ktorých súčasné poznatky nedovoľujú navrhnúť taký stravovací režim, ktorý by vylúčil potraviny obsahujúce karcinogény alebo identifikoval zložky stravy poskytujúce ochranu pred vznikom zhubných nádorov [32,41,42].

5. V posledných rokoch sa úloha výživy pri vzniku, ale i prevencii zhubných nádorov dostáva do oblasti vyváženia príjmu a výdaja energie a tým boja proti obezite. Z tohto hľadiska sa doporučuje adekvátne množstvo a rozumné zloženie stravy (s dostatkom ovocia a zeleniny) a primeraná fyzická aktivita [43]. Obezita spolu so sedavým spôsobom života je zodpovedná za vznik zhubných nádorov endometria, post-menopauzálného karcinómu prsníka, obličiek, žlčníka, pankreasu, dolnej tretiny pažeráka a kardie žalúdka, ako aj kolorekta a pravdepodobne i prostaty, pečene, štítnej žľazy a mnohopočetného myelómu [44,45]. Prevalencia obezity vo vyspelých krajinách trvale narastá. Podľa údajov z USA 15–20 % úmrtí žien a 10–14 % úmrtí mužov na zhubné nádory možno pripísať nadváhe až obezite [32,44]. Zdá sa zdôvodnený predpoklad, že eliminácia fajčenia (spolu s vylúčením expozície k tabakovému dymu v prostredí), mierny konzum alkoholu a zastavenie rastu obezity môže viesť až k 50% poklesu mortality na zhubné nádory [38].

Podľa doporučení WHO sa majú (nielen) rozvojové krajiny sústrediť na prevenciu najčastejších nádorov, ale i na orgánové lokalizácie s vysokým potenciálom pre úspešnú liečbu. Významný je predovšetkým boj proti fajčeniu a ochrana pred parazitárnymi

a vírusovými infekciami, ako ukázala úspešná vakcinácia proti hepatitíde spôsobenej HBV v endemických oblastiach a následný pokles hepatocelulárneho karcinómu. Pre krajiny so strednými finančnými a odbornými zdrojmi sa doporučuje etablovať ambulancie na pomoc fajčiarom, ktorí chcú prestať s týmto zlozvykom, realizovať intenzívnu zdravotnú výchovu v školách a na pracoviskách, prípadne vypracovať i integrovaný preventívny program proti ostatným chronickým neinfekčným ochoreniam. Pre bohaté krajiny sú otvorené všetky oblasti prevencie bez obmedzenia [37].

Sekundárna prevencia

Sekundárna prevencia je zameraná na zisťovanie ranných, bezpríznakových štádií onkologických ochorení, pri ktorých možno očakávať nielen lepšie terapeutické výsledky, ale i úplné vyliečenie. Môže ísť o zisťovanie premaligných lézií, napr. polypov hrubého čreva, dysplázií, nádorov v štádiu in situ krčka maternice a iných orgánov. Sekundárna prevencia sa realizuje individuálnym vyšetrovaním jedincov alebo screeningom pokrývajúcim vybrané vekové skupiny populácie [17,37,46,47]. Je ešte potrebné dodať, že aplikácia metód sekundárnej prevencie je pomerne nákladná, a preto sa vždy hodnotí pomer nákladov k jej skutočným prínosom. Z tohto dôvodu SZO odporúča pri zavádzaní sekundárnej prevencie brať do úvahy ekonomické, technické a odborné možnosti danej krajiny.

1. Do úvahy prichádza predovšetkým a zatiaľ skoro výhradne vyhľadávanie prekanceróz a ranných foriem nádorov krčka maternice s predpokladaným znížením úmrtnosti až o 50 % a oveľa vyššou efektivitou pri kombinácii cytologického testovania s dôkazom HPV [17,37,47,48]. Pre krajiny s obmedzenými zdrojmi sa v prípade existencie cytologickej infraštruktúry doporučuje prevádzať screening u 35 až 40-ročných žien raz počas života, prípadne každých 10 rokov u 30 až 60-ročných žien. V krajinách so strednými zdrojmi sa doporučuje aplikovať cytologický screening nádorov krčka maternice každých 5 rokov u 30–60-ročných žien.

2. Krajiny s vysokými zdrojmi môžu markantne vylepšiť screening karcinómov krčka maternice a zaviesť i screening nádorov prsníkov. Pri screeningu nádorov prsníka očakávame pokles mortality asi o 30 %. Nedoporučuje sa zavádzať mamografiu do screeningu, ak odborné a ekonomické zdroje neumožňujú prevádzať efektívny screening aspoň u 70 % 50-ročných a starších žien [38].

3. V prípade screeningu nádorov kolorekta zisťovaním okultného krvácania v stolici (a následným doriešením, resp. liečbou zistených prípadov) môžeme po desiatich rokoch očakávať pokles vzniku nádorov v tomto orgáne o 20 % [17,38,47]. Významná je i skutočnosť, že pri prevádzaní kolonoskopie sa odstraňujú polypy, v ktorých vznikajú karcinómy a tým sa nepriamo znižuje i incidencia kolorektálnych tumorov.

4. Screening ďalších lokalizácií zhubných nádorov nie je zatiaľ doriešený a závisí od lokálnych priorít – napr. screening zameraný na včasné štádia karcinómov žalúdka v Japonsku, prostaty v niektorých vyspelých krajinách a pod.

5. Problém predstavujú i nežiadúce vedľajšie dopady sekundárnej prevencie. V prípade screeningu nádorov prsníka môžu výsledky mamografie indikovať potrebu biopsie až u polovice vyšetrených žien. Na druhej strane nálezy malígnych buniek v prostate môžu viesť k prostatektómii u značného počtu mužov, u ktorých by počas ich života nedošlo k vzniku invazívneho karcinómu [17].

Všeobecne sa najvyššie hodnotí primárna prevencia, pretože zabraňuje vzniku ochorenia a znižuje incidencia a následne mortalitu. Zároveň pri jej zlyhaní zostáva voľný a nezmenený priestor pre aplikáciu sekundárnej prevencie a liečby. Nevýhodou je, že jej pozitívne dopady sa prejavajú až o niekoľko desaťročí, pričom určenie akcie alebo faktora, ktorý viedol k poklesu výskytu a tým i mortality určitých zhubných nádorov s vylúčením iných faktorov, ktoré sa mohli na poklese výskytu podieľať, je zložité [17]. Na druhej strane však dobré

výsledky liečby ranných foriem zhubných nádorov sa prejavujú v krátkom čase a majú podstatne širšiu odozvu v populácii [17]. Primárna prevencia je z dlhodobého hľadiska najvyššie hodnotená a SZO a Medzinárodná agentúra pre výskum rakoviny (IARC) doporučujú v poslednej správe zamerať výskum predovšetkým na rozšírenie primárnej prevencie zistením ďalších príčinných alebo sprievodných faktorov vzniku nádorov [49]. Význam primárnej prevencie podstatne vzrástol po zistení vplyvu úspešných preventívnych programov zameraných proti KVO na zvýšený výskyt zhubných nádorov, ako sme uviedli vyššie.

V posledných desaťročiach sa používa i termín terciárna prevencia, ktorá zahŕňa diagnostiku, liečenie, rehabilitáciu a celkovú starostlivosť o onkologického pacienta. Nejde teda o prevenciu v pravom slova zmysle. Adekvátna diagnostika, liečba a dlhodobé, celoživotné sledovanie onkologického pacienta patrí nevyhnutne k hlavným častiam moderných komplexných onkologických programov. V prípade diagnostiky a liečby ide o bezodkladný nástup liečby po diagnostike ochorenia. Pripomeňme si, že podľa posledných zistení WHO je liečiteľných až 33 % nádorov [43]. Z tohto hľadiska si dovoľujeme poukázať na zistenie, že v prípade zhubných nádorov prsníkov u žien sa dosiahol napriek prudko stúpajúcej incidencii pokles mortality u žien v krajinách, kde nebol prevádzaný plošný screening pomocou mamografie. Tento výsledok sa pripisuje kvalitnej liečbe spolu so zachytením ochorení v relatívne priaznivých klinických štádiách [50]. V súčasnosti sa hodne používa i termín intervencia, čo je preventívna aktivita zameraná na vybranú skupinu osôb a prípadne i časovo ohraničená.

Súčasné zameranie a štruktúra komplexných programov boja proti zhubným nádorom

Moderné programy boja proti zhubným nádorom, ich štruktúra a orientácia vychádzajú zo súčasných poznatkov a skúseností v onkológii i iných oblastiach medicíny. Veľmi vhodné je inkorporovanie národných onkologických programov do celkového programu boja proti ne-

infekčným chronickým ochoreniam. Ide o kardiovaskulárny program, prípadne i o program zameraný proti chronickým ochoreniam pľúc. Mnohé rizikové faktory podmieňujúce vznik zhubných nádorov majú významnú úlohu i pri vzniku iných chronických neinfekčných ochorení [48,49,51,52]. Zásadným východiskom je všeobecne akceptovaná skutočnosť, že pre 40 % zhubných nádorov poznáme etiológiu, čo umožňuje uplatnenie metód primárnej prevencie. Ďalších 33 % prípadov možno s úspechom vylicit a u zbývajúcего podielu je potrebné zamerať sa na efektívne potláčanie bolesti a zlepšenie kvality života [27,48,49].

Všeobecné požiadavky na formulovanie onkologických programov možno zhrnúť do nasledujúcich bodov:

1. Musia v plnej miere rešpektovať lokálne priority vo výskyte onkologických ochorení, ich súčasné postavenie a predpokladaný vývoj v budúcnosti. Východiskom pre štruktúru a orientovanie komplexných programov boja proti zhubným nádorom sú údaje o incidencii ochorení spôsobených zhubnými nádormi, získané z populačných registrov, ktoré zároveň spolu s údajmi o mortalite umožňujú i komplexné sledovanie a monitorovanie ich dopadu [8,37,49,53].
2. Nároky kladené na primárnu a sekundárnu prevenciu musia byť realistické, vychádzajúce z bežných a všeobecne akceptovaných poznatkov o vzniku zhubných nádorov. Nemôžu byť futuristické, napr. vychádzajúce z poznatkov o manipulácii telemerázy, apoptózy buniek, signálnej transdukcie a iných procesov na úrovni molekulárnej biológie [17].
3. Zásadným rysom ich štruktúry musí byť ich komplexnosť, to znamená, že majú byť zamerané nielen na sekundárnu a primárnu prevenciu, ale i na sústavné zlepšovanie diagnostiky, kuratívnej liečby, ako aj na komplexnú starostlivosť a dlhodobé sledovanie onkologických pacientov [49].
4. Vysoko sa hodnotí predovšetkým stručnosť a reálnosť plnenia jednotlivých úloh onkologických programov. Nemajú mať charakter politického manifestu, ani uvádzať, čo chceme dokázať v širokej spolupráci mnohých

vládných rezortov, prípadne podmieňovať plnenie jednotlivých bodov získaním ďalších finančných prostriedkov. To znamená, že sa musia vytyčovať úlohy, ktoré sú dosiahnuteľné z hľadiska súčasných ekonomických a odborných možností danej krajiny vo vymedzenom čase. Z tohto hľadiska je potrebné rešpektovať pokyny WHO určujúce rozsah a smery primárnej i sekundárnej prevencie z hľadiska materiálnych i odborných zdrojov danej krajiny [37].

5. Splnenie jednotlivých úloh programu musí byť termínované a na druhej strane program musí byť flexibilný a prispôbovať sa dosiahnutým výsledkom, novým prioritám v danom štáte alebo regióne, ako aj novým poznatkom, ktoré možno uplatniť pri prevencii.
6. Zvláštna pozornosť sa za posledných 10 rokov venuje paliatívnej a hospicovej liečbe a starostlivosti o nevyliciteľne chorých pacientov. Tento, v mnohých krajinách zanedbávaný a podceňovaný problém, bol nedávno podrobne analyzovaný v časopise Klinická onkologie [54]. Jeho zaradenie do moderných komplexných programov boja proti zhubným nádorom je samozrejme a nevyžaduje si zvlášť zdôvodnenie.
7. Podľa skupiny významných odborníkov sa účinnosť dopadov primárnej a sekundárnej prevencie hodnotí na troch úrovniach [17]. Teoretická účinnosť indikuje, čo by sa mohlo dosiahnuť pri optimálnych teoretických podmienkach. Na druhej strane klinická efektivita opisuje, čo možno dosiahnuť v skupine kultivovaných, vzdelaných ľudí, s neobmedzenými zdrojmi. Pre onkologické programy sa doporučuje vyžadovať od preventívnej zložky programov populačnú efektivitu, to znamená brať do úvahy skutočnosť, že určitá časť populácie je na nižšej intelektuálnej úrovni, nedostatočne informovaná, bezstarostná, nemá záujem alebo možnosť obrátiť sa na adekvátne zdravotné služby alebo je iným spôsobom odolná voči princípom kvalitnej prevencie [17].
8. Žiadny komplexný program zameraný proti zhubným nádorom sa neobíde bez

sústavnej zdravotnej výchovy populácie o význame karcinogénov v prostredí a životnom štýle a o ranných príznakoch vzniku zhubných nádorov. Bez výchovy populácie a jej vedenia k osvojeniu si zdravého spôsobu života nie je možná ani realizácia Európskeho kódexu prevencie zhubných nádorov [55].

V súčasnosti sa všeobecne akceptuje potreba použiť pre základnú orientáciu, trvalé určovanie aktuálnych lokálnych priorít i pre predikciu vývoja a štruktúry zhubných nádorov metódy surveillance [38,43]. Surveillance, ktorá sa plne osvedčila pri prevencii až eradikácii mnohých infekčných chorôb, je definovaná ako kontinuálny zber komplexných údajov o jednotlivých ochoreniach v danej populácii a ich používanie pre usmerňovanie zvládnutia ich prevencie. V prípade zhubných nádorov pôjde o monitorovanie incidencie, prevalencie, mortality, distribúcie klinických štádií a prežívanie, sledovanie vývoja metód diagnostiky a liečby onkologických pacientov. Surveillance môže navyše poskytnúť informácie o závažných rizikových faktoroch a o rozsahu expozície k týmto faktorom v danej populácii. Okrem základnej a flexibilnej orientácie onkologických programov poskytuje dobre riadená surveillance sústavné monitorovanie dopadu onkologických programov na prevenciu, detekciu včasných prípadov ochorenia, informácie o screeningu, pokrokov v diagnostike a liečbe, ako aj o paliácii a starostlivosti o onkologických pacientov [37,47,51]. V priebehu posledných 50 rokov bol rozpracovaný detailný systém surveillance onkologických ochorení, ktorého východisko a základ tvoria populačné onkologické registre [37,53]. Preto je i etablovanie populačných onkologických registrov nutným a základným krokom v krajinách, ktoré chcú zaviesť a rozvíjať lokálne, národné alebo regionálne onkologické programy [8,47,52,53]. Záverom ešte raz zdôrazňujeme, že údaje poskytované onkologickými registrami netvoria v žiadnom prípade „ozdobnú“ zložku, akýsi ornament preventívnych onkologických programov, ale predstavujú východisko pre ich štruktúru a flexibilnú orientáciu.

Literatúra

1. Clemmesen J. Statistics in cancer. In: Zuppinger A, van der Plaats GJ (eds). *Handbuch der medizinischen radiologie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag 1967: 142–242.
2. Lilienfeld AM, Pedersen E, Dowd JE. *Cancer epidemiology: Methods of study*. Baltimore: Johns Hopkins Press 1967.
3. Tomatis L. *Cancer: Causes, occurrence and control* (IARC Scientific publications No. 100). Lyon: IARC 1990.
4. Davis DL, Hoel D, Preface. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 609: IX–XI.
5. Schinz HR. *Kleine internationale Krebskonferenz vom 2–4 September 1946 in Kopenhagen*. Schweiz Med Wschr 1946; 76: 1194–1196.
6. Sancho-Garnier H. Introduction. In: Sancho-Garnier H, Anderson A, Biedermann A et al (eds). *Prevention des cancers: Strategies d'action a l'usage des ONG europeennes*. Geneva: UICC 2005: 11–13.
7. Knowelden J, Mork T, Phillips AJ. *The registry in cancer control*. Geneva: UICC 1970.
8. Doll R, Smith PG. Comparison between registries: age-standardized rates. In: Waterhouse J, Muir C, Shanmugaratnam K et al (eds). *Cancer incidence in five. Continents Vol. IV* (IARC Scientific publications No. 42). Lyon: IARC 1982: 671–674.
9. Hansluwka H. International aspects of cancer statistics. In: *Comprehensive cancer control report on a conference*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe 1978:26–40.
10. WHO Expert Committee on Cancer Control. In: WHO Technical Report Series (No.251). Copenhagen: WHO Regional Office for Europe 1963: 4–8.
11. WHO Regional Office for Europe. *Comprehensive cancer control: report on a conference*, Copenhagen 11–15 July 1977. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe 1978.
12. Higginson J, Muir CS. Determination de l'importance des facteurs environnementaux dans le cancer humain: role de l'epidemiologie. *Bull Cancer* 1974; 64: 365–384.
13. Wynder EL, Gori GB. Contribution of the environment to cancer incidence: an epidemiological exercise. *J Natl Cancer Inst* 1977; 58(4): 825–832.
14. Higginson J, Muir CS. Environmental carcinogenesis: Misconception and limitations to cancer control. *J Natl Cancer Inst* 1979; 63: 1291–1298.
15. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66(6): 1191–1308.
16. Higginson J. Changing concepts in cancer prevention: limitations and implications for future research on environmental carcinogens. *Cancer Res* 1988; 48(6): 1381–1389.
17. Adami HO, Day NE, Trichopoulos D et al. Primary and secondary prevention in reduction of cancer morbidity and mortality. *Eur J Cancer* 2001; 37 (Suppl 8): S118–S127.
18. Schaapveld K, Cleton FJ. Cancer in The Netherlands. From scenarios to health policy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(4): 767–741.
19. Einhorn J. Cancer by the year 2000. Educational requirements for future oncologists. *Acta Oncol* 1989; 28(5): 723–728.
20. Peto R. The preventability of cancer. In: Vessey MP, Gray M (eds). *Cancer risk and prevention*. Oxford: Oxford University Press 1987: 1–14.
21. Olsen JH, Andersen A, Droyers L et al. Avoidable cancer in the Nordic countries. *APMIS Suppl* 1997; 76: 1–146.
22. Pujol H. La prevention des cancers doit-elle devenir un traitement? *Bull Cancer* 1995; 82 (Suppl 3): S149–S150.
23. Epstein SS. Evaluation of the National cancer program and proposed reforms. *Am J Int Med* 1993; 24: 109–133.
24. Schmähl D, Preussmann R, Berger MR. Causes of cancer – an alternative view to Doll and Peto (1981). *Klin Wochenschr* 1989; 67(23): 1169–1173.
25. Ma X, Yu H. Global burden of cancer. *Yale J Biol Med* 2006; 79(3–4): 85–94.
26. Lopez AD. Competing causes of death. A review of recent trends in mortality in industrialized countries with special reference to cancer. *Ann NY Acad Sci* 1990; 609: 58–76.
27. WHO global action plan against cancer. The WHO multistrategy approach to fight cancer. Draft proposal. 2007 (series of slides).
28. WHO. *Cancer control: knowledge's into action*. WHO guide for effective programs. Geneva: WHO 2007.
29. Parkin DM, Sankaranarayanan R. Overview on small cell lung cancer in the world: industrialized countries, Third world and eastern Europe. *Anticancer Res* 1994; 14(1B): 277–282.
30. Plesko I, Severi G, Obsitníková A et al. Lung cancer incidence rates by histologic types: an example of trends in Eastern Europe – Slovakia 1978–1995. *Neoplasma* 2001; 48(4): 247–253.
31. Seitz HK, Cho CH. Contribution of alcohol and tobacco use in gastrointestinal cancer development. In: Verma M (ed.). *Cancer Epidemiology*. Vol. 2. Modifiable factors. New York: Humana Press 2009: 387–396.
32. Schottenfeld D, Beebe-Dimmer J. Alleviating the burden of cancer: a perspective on advances, challenges and future directions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(11): 2049–2055.
33. Parkin DM, Pisani P, Lopez AD et al. At least one in seven cases of cancer is caused by smoking. Global estimates for 1985. *Int J Cancer* 1994; 59(4): 494–504.
34. Muller R, L'alcohol. In: Sancho-Garnier H, Anderson A, Biedermann A et al (eds). *Prevention des cancers: Strategies d'actions a l'usage des ONG europeennes*. Geneva: UICC 2005: 123–134.
35. Weiderpass E, Ye W, Tamimi R et al. Alcoholism and risk of cancer of the cervix uteri, vagina and vulva. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10(8): 899–901.
36. Bandera EV, Freudenheim JL, Graham S et al. Alcohol consumption and lung cancer in white males. *Cancer Causes Control* 1992; 3(4): 361–369.
37. WHO. *National Cancer Control Programmes. Policies and managerial guidelines*. 2nd ed. Geneva: WHO 2003.
38. Schottenfeld D, Beebe-Dimmer JL. Advances in cancer epidemiology: understanding causal mechanisms and the evidence for implementing interventions. *Ann Rev Public Health* 2005; 26: 37–60.
39. Bosch X, Franceschi S, Lambert E et al. Les infections. In: Sancho-Garnier H, Anderson A, Biederman A (eds). *Prévention des cancers : Strategies d'actions a l'usage des ONG europeennes*. Geneva: UICC 2005: 169–182.
40. Schottenfeld DE, Beebe-Dimmer J. Chronic inflammation: a common and important factor in the pathogenesis of neoplasia. *CA Cancer J Clin* 2006; 56(2): 69–83.
41. Faivre J, Couillaud C, Belghiti C. Prévention primaire du cancer colorectal. *Bull Cancer* 1995; 82 (Suppl 3): 172s–177s.
42. Boyle P, Burns HJ, Gray N et al. Epidemiology of colorectal cancer control. In: McArdle KS, Kerr DJ, Boyle P (eds). *Colorectal cancer*. Oxford: Isis Medical Media 2000: 1–31.
43. Fogelholm M. L'activité physique. In: Sancho-Garnier H, Anderson A, Biederman A (eds). *Prevention des cancers: Strategies d'action a l'usage des ONG europeennes*. Geneva: UICC 2005: 115–122.
44. Ceschi M, Gutzwiller F, Moch H et al. Epidemiology and pathophysiology of obesity as a cause of cancer. *Swiss Med Wkly* 2007; 137(3–4): 50–56.
45. Yi Pan S, des Meules M. Energy intake, physical activity, energy balance and cancer: Epidemiologic evidence. In: Verma M (ed.). *Cancer epidemiology*. Vol. 2 – Modifiable factors. New York: Humana Press 2009: 191–216.
46. Segnan N, Armaroli P, Sancho-Garnier H. Le depistage. In: Sancho-Granier H, Anderson A, Biederman A (eds). *Prevention des cancers: Strategies d'action a l'usage des ONG europeennes*. Geneva: UICC 2005: 183–198.
47. Stracci F. Cancer screening, diagnostic technology evolution, and cancer control. In: Verma M (ed.). *Cancer epidemiology*. Vol. 1. Host susceptibility factors. New York: Humana Press 2009: 107–136.
48. WHO. *Cancer control. Knowledge into action*. Guide for effective progress. WHO: Copenhagen 2007.
49. WHO. *Fight against cancer. Strategies that prevent, cure and care*. WHO: Copenhagen 2007.
50. Botha JL, Bray F, Sankila R et al. Breast cancer incidence and mortality in 16 European countries. *Eur J Cancer* 2003; 39(12): 1718–1729.
51. WHO. 2008–2013 Action plan for the global strategy for the prevention of noncommunicable diseases. Geneva 2008.
52. Parkin DM, Wagner G, Muir CS. The role of the registry in cancer control. IARC Scientific Publications No. 66. Lyon: IARC 1985.
53. Sankila R, Démaret E, Hakama M et al. Evaluation and monitoring of screening programmes. Brussels-Luxembourg: European Network of Cancer Registries 2000.
54. Sláma O. Paliativní a hospicová péče v České republice a v Evropě. *Klin Onkol* 2009; 22(4): 183–185.
55. Boyle P, Autier P, Bartelink H et al. European code against cancer and scientific justification: third version (2003). *Ann Oncol* 2003; 14(7): 973–1005.

Problematika originálních léčiv, generických přípravků a biosimilars – záměny léků dnes a zítra s hlavním zacílením na rizika spojená s biotechnologiemi

The Problematic of Original and Generic Drugs and Biosimilars – Switching of Drugs Today and Tomorrow with the Main Targeting on Biotechnologies-Associated Risks

Svoboda T.

KOC FN Plzeň

Souhrn

V onkologii i ostatních oborech klinické medicíny se v poslední dekádě stále více uplatňují poněkud levnější formy léků, jejichž výrobu umožnilo skončení patentové ochrany původně používaných originálních přípravků. Nejdůležitější otázkou je tedy dnes účinnost a spolehlivost generik a především léků vyráběných biotechnologicky, tzv. biosimilars. Právě s jejich podáváním je spojena řada dosud nevyřešených problémů. Následující přehled shrnuje současné poznatky týkající se bezpečnosti biosimilars a s nimi spojenými možnými riziky.

Klíčová slova

originální léky – generika – biosimilars – biotechnologie – farmakokinetika – farmakodynamika – imunogenicitu

Summary

Cheaper drug forms have been administered more and more in the last decade in oncology and in other fields of clinical medicine, too. Their production was enabled by the end of patent protection of the original drugs used previously. The efficacy and reliability of generic drugs and primarily medicaments produced by biotechnology -so-called biosimilars – is the most important question today. There are still some unresolved problems associated with their administration. The current knowledge concerning the safety of biosimilars and possible risks associated with their use is summarised in this review.

Key words

original drugs – generics – biosimilars – biotechnology – pharmacokinetics – pharmacodynamics – immunogenicity

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

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

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

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



MUDr. Tomáš Svoboda

KOC FN Plzeň

Doudlevecká 69

301 33 Plzeň

e-mail: svobodat@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 11. 3. 2010

Přijato/Accepted: 3. 8. 2010

Úvod

V posledních letech došlo k významnému rozšíření portfolia nejen onkologických přípravků. Příčinou tohoto jevu jsou dvě skutečnosti: zavádění cílené biologické terapie (i když zatím jen u některých diagnóz a v limitovaném počtu, ale s perspektivou dalších 1 500–2 000 nových léčiv, která zatím procházejí preklinickým testováním a základním klinickým výzkumem), ale hlavně rozšíření dosavadní nabídky originálních preparátů o jejich lékové ekvivalenty, generika, po vypršení ochranného patentu. Generika by měla představovat kvalitativní a kvantitativní obdobu originální látky, obsahují stejnou účinnou substanci, mají shodnou lékovou formu a jejich efektivitu by měly doložit bioekvivalenční studie.

Cílem pro zavádění generických přípravků bylo díky jejich výrazně nižší ceně (např. ve Španělsku se u některých léčiv pohybuje na úrovni 30 % ceny originálu) dosažení zvýšené dostupnosti těchto léčiv v méně ekonomicky vyspělých zemích a ve státech vyspělých pak snížení nákladů a udržení široké dostupnosti lékařské péče. Problémem zůstává, že zatímco originální léčiva procházejí dlouhým, náročným a nákladným (miliardy dolarů) klinickým zkoušením ve studiích zahrnujících minimálně 3 fáze na tisících pacientů, k potvrzení podobné účinnosti generika postačuje uvedená bioekvivalenční studie (testování stejné dávky a lékové formy se stejnou indikací a aplikací u těžce skupiny nemocných) se třemi desítkami zdravých dobrovolníků. Nezodpovězenou otázkou také zůstává, zda se lze zcela spokojit s požadovanou účinností v rozmezí 80–125 % originálního léku (platné i pro biosimilars), pokud je z aplikace např. cytostatik a jejich kombinací v léčbě nádorových onemocnění známo, že podání dávky pod 85 % plánované účinnosti má účinnost podobnou placebo či ponechání bez léčby [1], což vede k významnému zhoršení přežití bez relapsu i celkového (jednoznačně doloženo na příkladu karcinomu prsu nebo NHL) [2,3], zatímco aplikace dávek standardních je naopak často na hranici tolerability a dávka o čtvrtinu vyšší by tudíž mohla způsobit velmi vážné kompli-

kace nebo nemocné ohrozit. Efektivita generik by se tak teoreticky mohla pohybovat od úrovně látek prakticky neúčinných až po léky s extrémní toxicitou. Přesto je generická záměna ve většině případů poměrně dobře proveditelná, bezpečná a někdy může představovat nejjednodušší řešení intolerance léčby, která může mít souvislost s reakcí na použité vehikulum a při podání stejné účinné látky odlišně připravené se neprojeví, takže lze pokračovat v podávání prakticky stejného preparátu.

Odlišnou kapitolou jsou z mnoha důvodů tzv. biosimilars (v americké literatuře uváděné jako FOB's – Follow-on Biologics), tedy látky připravované většinou generickými firmami biotechnologicky. Právě biotechnologickým léčivům bývá odbornou veřejností přisuzována obrovská budoucnost s tím, že by v brzké době měla nahradit léky vyráběné chemicky, výdaje na ně by měly předpokládaně narůstat o 15–30 % ročně [4] a jejich podíl na finančním trhu by tak mohl již v příštích letech přesáhnout 50 % [5,6]. Biotechnologické léky, tj. originální přípravky i jim podobné biosimilars, jsou vyráběny pomocí živých, často geneticky modifikovaných buněčných a speciálních tkáňových kultur (typicky náhradou nebo doplněním přirozeného tělesného proteinu), jejich struktura bývá velice heterogenní a tím jsou poměrně nestabilní, s možností vzniku odlišné charakteristiky v závislosti na změnách okolního prostředí. Jejich molekuly jsou velké (mnohonásobně vyšší molekulová hmotnost proti malým molekulám chemicky syntetizovaných léčiv) a tím dosti fragilní a mechanismus jejich účinku může být zajišťován molekulami jinými, jako jsou buněčné receptory nebo nukleové kyseliny. Možnosti standardizace výrobního procesu jsou při rizicích odlišné glykosylace, kontaminace nebo změny 3D struktury jen velmi obtížně zajištělné. Např. glykosylace rekombinantních proteinů může ovlivnit jejich degradaci, solubilitu a vystavení antigenním vlivům se vznikem nových antigenních epitopů odlišných od mateřské molekuly způsobí potenciální nárůst imunogenicity a může ovlivnit biologickou aktivitu a metabolický poločas. Zdrojem znečištění mohou být che-

mikálie nebo antibiotika užitá v průběhu výrobního procesu, stejně jako kontaminace mikrobiální nebo virové etiologie. Tyto signály následně aktivují prostřednictvím T- a B-buněk po podání léku imunitní odpověď. Příčinou změn ve 3D konfiguraci proteinu mohou být jejich agregace vlivem rozpouštědel, teploty, povrchových interakcí a dalších manipulací [7]; oxidativním procesům, které mohou být vyvolány expozicí světlu; nebo deaminací v průběhu výroby [8]. Může však dojít i k metylaci, acetylaci a dalším změnám v terciární a kvartérní struktuře bílkoviny. Již z vlastního názvu vyplývá, že na rozdíl od chemicky definované stejné struktury generik se v případě biosimilars jedná o látky pouze podobné (molekule originálu, podané ve stejné indikaci a dávce), jejichž unikátnost se navíc může v průběhu času měnit [9]. K doposud známým 120 přípravkům je nutno připočítat dalších 400, u kterých probíhá intenzivní výzkum, přičemž největší zájem je zatím o oblast onkologie, infekčních a autoimunitních onemocnění a poškození dýchacího traktu.

Výhodou biotechnologické výroby, probíhající většinou při tělesné teplotě, je její energetická nenáročnost, šetrnost k životnímu prostředí a bezodpadovost, je tedy ekologická. Nevýhodou je naopak obtížná schopnost dodržení vysokých požadavků na kvalitu a reprodukovatelnost výrobního procesu (jen u interferonu alfa představuje téměř 250 postupných kroků) u odlišných buněčných linií jednotlivých výrobců při jejich extrémní citlivosti vůči okolí, kdy i jeho sebemenší změna může vést ke vzniku velkých rozdílů ve složení a kvalitě výsledného produktu.

Jelikož jsou vzniklé látky bílkovinné povahy, mají samozřejmě imunogenní účinky jako reakci na cizorodou nebo zkrříženě i na endogenní bílkovinu, což nelze odhalit v rámci preklinického výzkumu [10,11]. Během klinických hodnocení pak lze imunogenní vlastnosti léčiva odhalit pouze tehdy, jedná-li se o dlouhou dobu testování na dostatečném souboru pacientů, jak zaručují klinické studie s léčivy originálními. Do popředí se tak dostává daleko naléhavější problematika postmarketingového sle-

dování bezpečnosti biosimilars [12]. Nežádoucí imunogenicitu se může projevit ve formě alergické až anafylaktické reakce, snížení účinnosti (někteří pacienti si dokáží vytvořit protilátky neutralizující biologickou aktivitu léčiva, u jiných se protilátky vazbou na produkt podílejí na zhoršení farmakokinetiky a farmakodynamiky) a někdy i výskytem závažných nežádoucích účinků [13]. Existuje sice řada metod schopných detekovat pacientovy protilátky vzniklé po podání biosimilars, přesto je spolehlivost takového určené populace, u které lze dané léky bez obav podat, omezená, pokud vůbec nějaká je [14,15]. Odborníci se domnívají, že ani veškeré současné metody nemohou plně předpovědět biologické vlastnosti takového produktu, zatímco imunitní systém detekuje sebemenší změnu nezjištěnou analytickými metodami a dokáže na ni někdy pro pacienta závažným způsobem zareagovat.

K závažnému problému došlo např. i u rekombinantně vyráběného originálního epoetinu α , kdy vlivem pouhé změny použitého stabilizátoru (sorbitol namísto albuminu) došlo ke vzniku čisté aplazie červené krevní řady (PRCA) [4]. V případě léčiva pouze podobného může být takové riziko dále navýšeno.

Schvalovacím procesem v EU prošla dvě léčiva na bázi erythropoetinu a čtyři podobná G-CSF, naopak žádost byla stažena u tří preparátů inzulinu.

Některé z dostupných výsledků

Např. A. Singh (Brigham and Women's Hospital, Boston) se ve své práci [16] věnoval srovnání biosimilars erythropoetinu a jejich vztahu k bezpečnosti pacienta. Celkově zhodnotil proti originálním přípravkům 36 různých preparátů vyráběných ve 14 zemích světa. Zjištěné výsledky pro biotechnologická léčiva nevyzněly dobře, protože 32 z nich nesplnilo specifikace stanovené EU pro EPO alfa ve smyslu kvality a síly, část jich byla kontaminována endotoxiny a další obsahovala nadbytek agregátů. Vše představuje riziko pro pacienta, neboť účinnost a bezpečnost podání není předvídatelná.

Na odlišnosti těchto erythropoetinu upozornili již Jelkman et al [17] v roce

2007, když odhalili rozdíly ve struktuře, plazmidech, transformovaných hostitelských buňkách, purifikaci i výrobním procesu (především absence DNA a proteinů hostitelských buněk, nedostatek agregátů a integrity glykanů u původních léčiv), jejichž důsledkem může být u nových přípravků zvýšena imunogenicitu.

U biosimilars filgrastimu se rovněž objevilo několik zajímavých skutečností. Indikací k podávání Neupogenu je celá řada, především pro léčbu chemoterapií navozené neutropenie, dále ale např. i při neutropenii vyvolané myeloablativní chemoterapií s následnou transplantací kostní dřeně nebo při mobilizaci PBPC před transplantací, vzácně u neutropenii kongenitálních, idiopatických či v souvislosti s AIDS, všechny jsou pak podloženy výsledky randomizovaných studií. Indikace u přípravků skupiny biosimilars mají většinu dat získaných pouze u pacientů s neutropenií po chemoterapii, u všech ostatních případů se jedná pouze o extrapolaci dat. Chybí data o účinnosti u dětských pacientů (stejně jako u starších nemocných, s renální a jaterní insuficiencí apod.). Při testování byla zdravým dobrovolníkům podána jedna dávka léčiva, zatímco pacienti ve studiích s Neupogenem jich dostali průměrně 9–11 na cyklus. Zkoumané soubory jsou stále poměrně malé a přes možnou shodu ve většině parametrů bylo možno třeba u plicních nádorů doložit statistický benefit v rameni s klasickým filgrastimem proti jeho biosimilars. I nadále tedy panují obavy, zda pouhé farmakovigilanční studie představují dostatečnou oporu, především pro podávání u mobilizace PBPC při nejasné bezpečnosti biosimilars. Všechna klinická data pocházejí od klasického filgrastimu.

Prakticky na základě stejných obav se pak výkonný výbor Evropské komise pro transplantaci kostní dřeně postavil proti užívání biosimilars G-CSF u zdravých dárců kostní dřeně, dokud nebudou jednoznačně doložena data ohledně jejich bezpečnosti a účinnosti.

Práce Korena et al [18] je věnována nejproblematictější vlastnosti biosimilars, jejich imunogenicitě, která může vznikem protilátek působit mírné i vážnější nežádoucí účinky a ovlivnit i účin-

nost léčiva [19,20]. I když bývá udáváno, že se jedná o komplikace související se zhoršenou imunokompetencí pacienta, právě ta je v onkologii vlivem základního onemocnění a jeho léčby přítomna prakticky vždy. Protilátky jsou vytvářeny proti většině léčiv a jejich projevy jsou rozmanité, od hematologických (trombopenie u anti-TPO 1. generace, PRCA u epoetinu α – Eprexu) [21,22] přes kožní projevy (exantém) u monoklonálních protilátek až k anafylaxi. Je tedy nutné některou z vhodných metod testovat hladiny protilátek, stejně jako hlavních imunoglobulinů IgG, IgM a IgA.

Pozice, vyjádření a doporučení jednotlivých institucí

EMA např. v nedávné době odmítla schválit biosimilars k interferonu A z důvodu nízké validace výrobního procesu, horších výsledků, průkazu nečistot, horší stability a většího množství nežádoucích účinků.

Přestože se EMA začala věnovat regulační politice u biosimilars již v roce 2004, dodnes nejsou definovány jasné mantinely, nicméně přesto lze říci, že má před americkým FDA řádný náskok. V roce 2008 však schválila k používání 4 léčiva skupiny biosimilars – 2 analoga růstového hormonu a 2 látky na bázi ESP (erythropoezu stimulujících proteinů), ačkoliv proti originálním přípravkům byly zdokumentovány některé odlišnosti v účinnosti a konzistenci. Lze tedy spekulovat o tom, zda tento náskok v procesu schvalování EMA nepředstavuje spíše jakousi zbytečně aktivní až ukvapenou politiku této organizace, kterou se svými posledními kroky snaží kompenzovat.

Např. při zavádění nových biotechnologických látek odvozených od erythropoetinu definovala EMA v rámci schvalovacího procesu doporučený postup požadovaných studií. Mezi ně patří základní studie farmakodynamické (*in vitro*), *in vivo* testování na zvířecích modelech, toxikologické s opakovaným podáním stanovené dávky léku po dobu alespoň 4 týdnů a se zvláštním zaměřením na riziko imunogenní odpovědi, v klinickém hodnocení pak standardní studie farmakokinetické a farmakodynamické, studie zaměřené na porovnání účinnosti proti látce referenční – ales-

poň 2 randomizované, paralelní s dostatečnou silou, nejlépe dvojité zaslepené s dobou sledování nejméně 3, lépe alespoň 6 měsíců. Touto cestou prochází již Binocrit (Sandoz) s dokončenými studiemi III. fáze s aplikací i.v. i s.c. u nemocných s renálním selháním a u anémie v souvislosti s protinádorovou chemoterapií (již probíhá i studie fáze IV [23]).

Před podáním žádosti o schválení by měla být k dispozici komparativní bezpečnostní data po alespoň 12 měsících. I po této době se může objevit řada komplikací, proto bylo rovněž doporučeno zcela rutinní absolvování farmakovigilančních programů se záměrem sledování dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti biosimilars po jejich schválení. EMEA povoluje generickou záměnu na základě stejné účinné látky, nikoli však možnost nahrazovat jakýkoliv lék za jemu biotechnologicky podobný [24]. Podle doporučení nelze schvalovat biotechnologicky podobná léčiva na bázi režimu obvyklého pro chemicky definovaná generika [25,26]. Biologické léčivo musí být definováno ve vztahu k charakteristice své molekuly a výrobnímu procesu, který musí být výrobcem zajištěn na trvale dostatečně konzistentní a robustní úrovni. Testy musejí potvrdit jeho fyzikálně-chemické vlastnosti, biologickou aktivitu a výslednou nepřítomnost jakýchkoliv nečistot.

Z výše uvedeného vychází také stanovisko ČOS z konce minulého roku, podle kterého pro chybějící klinické zkušenosti, nedostatek dat a riziko špatně předvídatelné imunogenicity a nižší účinnost nelze biosimilars v žádném případě považovat za zaměnitelné s originálními přípravky a o jejich event. podání musí rozhodnout pouze odborný a dostatečně informovaný lékař. Jde tedy o prakticky stejný názor, jaký již v roce 2008 vyslovalo jak naše ministerstvo zdravotnictví, tak i vedení České nefrologické společnosti, protože jedny z prvních biosimilars s očekávaným časným vstupem na náš trh by měly představovat náhradu erythropoetinu alfa. Shodné bylo i doporučení Evropské federace farmaceutického průmyslu a asociací již z roku 2006.

V současnosti je automatická substituce biosimilars již zakázána zákonem ve

většině zemí Evropy – v Německu, Nizozemí, Francii, Španělsku, Norsku, Švédsku, Finsku, Velké Británii, Maďarsku i na sousedním Slovensku [27,28].

Diskuze

Bezpochyby lze polemizovat nad skutečností, zda by s ohledem na současné podmínky, za kterých probíhá originálními farmaceutickými společnostmi prováděné klinické zkoušení nových přípravků, nebylo vhodné prodloužit patentovou ochranu nových léků. Výzkum těchto léků je stále nákladnější, což je způsobeno mnohem delšími a náročnějšími studiemi na větších souborech nemocných, jejich povinným pojištěním, náročným dlouhodobým sledováním, opakovaným hodnocením materiálů, včetně nezávislých komisí apod. V dnešní době, kdy je trh již zaplaven mnohými generiky a očekává se i nástup biosimilars, pak byly originálními firmami některé studie předčasně zastaveny nebo nebyly vůbec dokončeny, protože nelze předpokládat pokračování v jejich financování a čekání, než jejich data uzrají, pokud jsou z prodeje daného léku prakticky vytěsněny. Jelikož i některá cílená biologická léčiva jsou na trhu řadu let, lze očekávat, že stejný problém brzy postihne i tuto finančně nákladnou skupinu léčivých přípravků.

Nevýhodou firmy zabývající se vývojem originálních léčiv je také fakt, že se finanční prostředky vložené do výzkumu nemusejí vrátit, protože lék neprokáže svoji účinnost nebo bude později z jakéhokoliv důvodu stažen z trhu (např. rofecoxib, tacrin). Proti tomu generický lék již má ustavenou jasnou pozici po nesrovnatelně kratším a jednodušším zkoušení a s vynaložením zlomku nákladů.

Problémem dnešní doby může být v některých případech velký počet generických přípravků na bázi jedné účinné látky, který znesnadňuje přehlednost, navíc je poměrně obvyklé, že i mezi samotnými generiky existují např. odlišnosti v jejich SPC schválených SÚKL (jako je tomu u inhibitorů aromatázy u karcinomu prsu).

Je nasnadě, že zavádění biosimilars na trh se musí řídit jinými pravidly, než je tomu u generik. Není tomu tak pouze ze samotné obavy z léčebného výsledku

u daného pacienta, ale je nutno přihlídnout i k právní zodpovědnosti lékařů. Snad nikdo by u svých nemocných neriskoval podání nedostatečně ověřených léčivých přípravků. Za správný průběh léčby a podání odpovídajících léků a jejich dávkování je zodpovědný lékař [29]. Podle mého názoru by měl farmaceut v lékárně k tomu takto přistupovat a jednotlivé přípravky bez souhlasu lékaře nezaměňovat, a to ani tehdy, jde-li o náhradu originálního přípravku za generikum. V klinické praxi je řada případů, kdy pacient na stejný lék od jiné firmy zareaguje odlišným způsobem, a pouze lékař by měl vědět, kdy a co přepsat. Nepochopitelná je tedy také absence zpětné vazby, kdy lékárník vydá jiné léčivo, než na jaké je vypsán recept, a nemá povinnost o tomto lékaře informovat. Ten potom v případě např. vedlejších projevů nebo intolerance nemá informaci, po jakém preparátu se objevila, a má tak okleštěné možnosti adekvátní změny terapie.

U léčiv ze skupiny biosimilars nelze alespoň zatím záměnu ani v případě přání pacienta, nižšího doplatku ani z jiného důvodu povolit vůbec. Z tohoto pohledu je poněkud nepochopitelné stanovisko SÚKL a ostatních institucí přesouvajících část rozhodovacích pravomocí na farmaceuta, který nemůže být důkladně informován o předchozí léčbě, komorbiditách pacienta a dalších skutečnostech včetně anamnézy, nebo dokonce na samotného pacienta, který je jen zřídka odborníkem natolik zdatným, aby o své léčbě mohl odpovědně rozhodnout, a spíše se soustředí jen na její cenu – právě vyšší doplatku.

Závěr

Náhrada řady originálních léků za přípravky generické je proveditelná, neboť přes určité odlišnosti se jedná o podávání stejných základních chemicky definovaných látek s pravděpodobně podobnou účinností, ale zajištěnou kvalitou a stabilitou. Tento koncept je proto odbornou veřejností široce přijímán a i v zemích EU běžně používán, v některých je generická preskripce a zaměnitelnost zakotvena dokonce legislativně. V klinické praxi však každý známe případy, kdy na základě odlišné tolerance

jednotlivých preparátů není záměna ani mezi generiky vhodná, nebo dokonce možná, proto o podaném léčivu by vždy měl rozhodovat indikující lékař.

Proti tomu stojí fakt, zda lze šetřit finanční prostředky – biosimilars by přes vysoké vstupní náklady související se zahájením výroby mohly představovat poněkud levnější alternativu zavedených léků na úkor bezpečnosti pacientů; otázka je, zda si nemocný nechá podat namísto vyzkoušeného léku jeho podobnou náhradu a jestli si tuto aplikaci dovolí na základě svých zkušeností nabídnout i ošetřující lékař. Asi nejvhodnějším postupem se tedy u těchto léčiv jeví absolvování klasických fází klinického zkoušení a dlouhodobých farmakovigilačních hodnocení jejich účinnosti a bezpečnosti, které by měly napomoci v rozhodování. Biologicky připravovaná léčiva jsou ve své struktuře mnohem komplexnější a méně stabilní. Jelikož sebemenší odchylka v některém z mnoha výrobních kroků od buněčných linií po podání pacientovi se může promítnout do různých nežádoucích účinků a nestejné imunogenicity jednotlivých biosimilars, bude třeba být při jejich aplikaci po uvedení na trh velmi obezřetnými [30].

Již se objevily návrhy [31], jak zabránit snadnému zaměňování originálů za generika u chemicky definovaných léků či originálů za biosimilars v případě léčiv vyráběných biotechnologicky. Patří sem např. zavedení povinnosti explicitně používat jiné obchodní názvy, které by nenaznačovaly podobnost s daným originálem nebo jiným biosimilars s obsahem stejné účinné látky, opačné tendence k jednomu souhrnnému názvu by sice přinášely možnost snazší záměny, avšak znemožnily by sledování charakteristik stejných léčiv od různých výrobců. Dalším je doplnění SPC těchto přípravků o varování ohledně možných rizik, zákaz preskripce biologik podle účinné látky nebo označování (léků či pacientů) čá-

rovými kódy [32,33]. Pokud by vyvstala potřeba provedení legislativních změn, měla by být umožněna jejich realizace.

V poslední době vstupovaly do schvalovacích procesů vedle náhrad růstového hormonu a inzulínu také biosimilars v oblasti interferonu, erythropoetinu a kolonie stimulujícího faktoru, v každé z těchto oblastí s až desítkou firem zabývajících se již jejich biosimilárními verzemi.

Literatura

1. Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M et al. 30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. *BMJ* 2005; 330(7485): 217–220.
2. Pettengell R et al. *Haematologica* 2006; 91 (Suppl 1): 69–70. Abstract 0185.
3. Chirivella I et al. *J Clin Oncol* 2006; 24 (part I of II): 44. Abstract 668.
4. Dudzinsky DM, Kesselheim AS. Scientific and Human Viability of Follow-on Protein Drugs. *N Engl J Med* 2008; 358(8): 843–849.
5. Mellstedt H, Niederwasser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Ann Oncol* 2008; 19(3): 411–419.
6. Locatelli F, Goldsmith D. Biosimilars: uncharted territory. *J Nephrol* 2007; 20(3): 265–267.
7. Braun A, Kwee L, Labow MA et al. Protein aggregates seem to play a key role among the parameters influencing the antigenicity of interferon α (IFN- α) in normal and transgenic mice. *Pharm Res* 1997; 14(10): 1472–1478.
8. Li S, Schöneich C, Borchardt RT. Chemical instability of protein pharmaceuticals: mechanisms of oxidation and strategies for stabilization. *Biotechnol Bioeng* 1995; 48(5): 490–500.
9. Schellekens H. The first biosimilar epoetin: but how similar is it? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(1): 174–178.
10. Rosenberg AS. Effects of protein aggregates: an immunologic perspective. *AAPS J* 2006; 8(3): E501–E507.
11. Jenkins N. Modifications of therapeutic proteins: challenges and prospects. *Cytotechnology* 2007; 53(1–3): 121–125.
12. Locatelli F, Roger S. Comparative testing and pharmacovigilance of biosimilars. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (Suppl 5): v13–v16.
13. Koren E, Zuckerman LA, Mire-Sluis AR. Immune responses to therapeutic proteins in humans – clinical significance, assessment and prediction. *Curr Pharm Biotechnol* 2002; 3: 349–360.
14. Wadhwa M, Thorpe R. Unwanted Immunogenicity: Implications for Follow-on Biologicals. *Drug Inf J* 2007; 41: 1–10.
15. Wadhwa M, Bird C, Dilger P et al. Strategies for detection, measurement and characterization of unwanted antibodies induced by therapeutic biologicals. *J Immunol Methods* 2003; 278: 1–17.
16. Singh A. Gaps in the Quality and Potential Safety of Biosimilar Epoetins in the Developing World: An International Survey, ERA-EDTA, Abst. Nr. 409.

17. Jelkman W. Recombinant EPO production – points the nephrologist should know. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(10): 2749–2753.
18. Koren E, Smith HW, Shores E et al. Recommendations on risk-based strategies for detection and characterization of antibodies against biotechnology products. *J Immunol Methods* 2008; 333(1–2): 1–9.
19. Sharma B. Immunogenicity of therapeutic proteins: Part 2. Impact of container closures. *Biotechnol Adv* 2007a; 25(3): 318–324.
20. Sharma B. Immunogenicity of therapeutic proteins: Part 1. Impact of product handling. *Biotechnol Adv* 2007b; 25(3): 310–317.
21. Schellekens H. Erythropoietic proteins and antibody-mediated pure red cell aplasia: a potential role for micelles. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(9): 2422.
22. Casadevall N, Nataf J, Viron B et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002; 346(7): 469–475.
23. Brockmayer C, Seidl A. Binocrit: assessment of quality, safety and efficacy of biopharmaceuticals. *Eur J Hosp Pharm Prac* 2009; 15 (2): 34–40.
24. Covic A, Cannata-Andia J, Cancarini G et al. Biosimilars and Biopharmaceuticals: What the nephrologist need to know – A position paper by the ERA-EDTA Council. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(12): 3731–3737.
25. EMEA Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. London 2006. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf.
26. EMEA Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology derived proteins as active substance: quality issues. London, 2006. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003953.pdf.
27. Legifrance.gouv.fr. Projet de loi portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament. Available at: http://www.legifrance.gouv.fr/html/actualite/actualite_legislative/exp_ddac_medicament.htm.
28. Biosimilar Products. Drug Safety Update 2008; 1(7): 8. Available at <http://www.mhra.gov.uk/mhra/drugsafety-update>.
29. Finek J. Kdy kopie přestává být kopií. *Lék list* 2009; 2: 34.
30. Mellstedt H et al. *Annals of Oncology*. Advance Access published on September 14, 2007; doi:10.1093/annonc/mdm345.
31. Derleck PJ. Biotherapeutics in the Era of Biosimilars. Chat really matters is patient safety. *Drug safety* 2007; 30(12): 1087–1092.
32. European Biopharmaceutical Enterprises. EBE-EFPIA Position paper: inapplicability of automatic substitution rules to biotechnology products, including biosimilar medicinal products: recommendation for addressing unique safety concerns. 31 July 2006. Available at: <http://www.ebe-biopharma.org>.
33. European Biopharmaceutical Enterprises. EBE-EFPIA Position paper: Naming of biosimilar medicinal products: options for addressing unique safety concerns. 7 July 2006. Available at: <http://www.ebe-biopharma.org>.

Hodnocení neoadjuvantní chemoradioterapie u lokálně pokročilého karcinomu rekta srovnáním objemu tumoru před léčbou a po léčbě

Evaluation of Neoadjuvant Chemo-Radiotherapy with Locally Advanced Rectal Cancer by Comparing Tumour Volume before and after Treatment

Diviš P.¹, Vlček P.¹, Čapov I.¹, Divišová K.², Katolická J.², Vaníček J.³, Kotulánová E.³

¹I. chirurgická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

²Oddělení chirurgické onkologie, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

³Klinika zobrazovacích metod, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Souhrn

Východiska: Neoadjuvantní chemoradioterapie je standardním léčebným postupem u lokálně pokročilých adenokarcinomů rekta před vlastní chirurgickou léčbou. Cílem naší práce bylo srovnání redukce objemu nádoru před zahájením onkologické léčby a po jejím ukončení v souvislosti se změnou hodnoty CEA a výsledkem histopatologického hodnocení odpovědi na léčbu. **Soubor pacientů a metody:** V průběhu let 2004–2008 bylo zhodnoceno 274 pacientů s adenokarcinomem rekta, z nichž 64 pacientů prodělalo neoadjuvantní CRT s následným chirurgickým zákrokem a splnilo i další kritéria pro vstup do studie. Byl hodnocen objem tumoru před CRT a po něm, procentuální snížení objemu tumoru a vztah ke změně CEA a histopatologického hodnocení. **Výsledky:** Vzdálenost tumoru od anu byla od 3 do 15 cm, průměrně 8,1 cm. V 5 případech nebyl tumor v resekátu histologicky nalezen. Průměrná hodnota CEA před CRT byla 18,12 ng/ml, rozmezí 0,7–98,1 ng/ml, po proběhlé CRT byla 7,00, rozmezí 0,5–18,7 ng/ml. Průměrná hodnota objemu před CRT byla 32,48, rozmezí 10,3–88,5, po CRT byl průměrný objem 20,13, rozmezí 4,7–55,1. **Závěry:** V hodnoceném souboru byla prokázána statistická souvislost mezi změnou hodnocení T a poklesem objemu tumoru před a po CRT. Tato souvislost však nebyla prokázána v oblasti hodnocení změny N. Pouze u 1/3 hodnocených pacientů nastala současně pozitivní změna T i N klasifikace. V hodnocení nebyla prokázána souvislost hodnoty CEA se změnou objemu tumoru.

Klíčová slova

nádory rekta – objem nádoru – staging – neoadjuvantní léčba – radioterapie – chemoterapie

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. Petr Diviš

I. chirurgická klinika
Fakultní nemocnice u sv. Anny
v Brně

Pekařská 53

656 91 Brno

e-mail: petr.divis@fnusa.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 7. 2010

Přijato/Accepted: 16. 8. 2010

Summary

Backgrounds: Neoadjuvant chemotherapy is a standard preoperative therapeutical procedure with locally advanced rectal adenocarcinoma. The aim of the study was to compare the tumour volume reduction before and after the oncological therapy in relation to the change in the CEA value and to the outcome of the histopathological evaluation of response to the treatment. **Patients and Methods:** In the years 2004–2008, 274 rectal cancer patients were evaluated, of which 64 underwent neoadjuvant CRT with subsequent surgery and had also completed other inclusion criteria. The tumour volume before and after the CRT, percentage reduction in the tumour volume and the relation to the change in the CEA value and the histopathological evaluation were evaluated. **Results:** The distance between the anus and the tumour was from 3 to 15 centimetres, the average value being 8.1 centimetres. In 5 cases the tumour was not histologically found in the resected specimen. Average value of the CEA value before the CRT was 18.12 ng/ml, range 0.7–98.1 ng/ml, after the CRT the average value was 7.00 ng/ml, range 0.5–18.7 ng/ml. The average tumour volume before CRT was 32.48, range 10.3–88.5, after the CRT the average volume was 20.13, range 4.7–55.1. **Conclusion:** A relation between the change in the T value and the volume reduction before and after the CRT of statistical significance has been proven in this group of patients. This relation however has not been proved in the N value change. Only in one-third of the evaluated patients was there a positive change in both T and N classification. No relation between the CEA value and the tumour volume change has been proven.

Key words

rectal cancer – tumor volume – tumor staging – neoadjuvant therapy – radiotherapy – chemotherapy

Úvod

Standardním postupem u pokročilého karcinomu rekta je konkomitantní chemoradioterapie (CRT). Po proběhlé léčbě je možné zaznamenat celou škálu odpovědí, od kompletní remise přes stacionární obraz po progresi onemocnění. Není jednoduché zhodnotit účinnost neoadjuvantní CRT. Možných pohledů je celá škála. Pro onkologa může být hodnotícím faktorem disease-free survival, pro chirurga vyšší procento kurativních resekcí a sfinkter šetřících výkonů. Studie prokázaly po proběhlé CRT více než 80% resekabilitu a kompletní patologickou remisi v 10–20% případů [1–3]. K hodnocení odpovědi na CRT je možné použít mnoho klinicko-patologických faktorů,

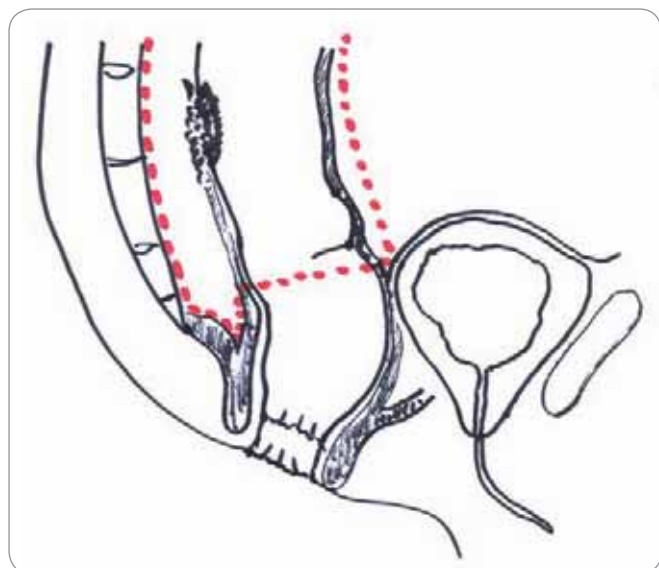
včetně velikosti tumoru, tvaru, buněčné diferenciace, biologického charakteru. Další možností je změna histopatologického hodnocení – downstaging. Ideálním a jednoznačným výsledkem onkologické léčby je kompletní remise nádoru, i když neoadjuvantní léčba není pojata jako radikální, ve všech ostatních případech je však zhodnocení účinnosti léčby velice problematické a popsané faktory nejsou schopny určit pouze podíl jednotlivých částí komplexní léčby CRC. Všechny uvedené a dosud používané metody nejsou v rámci hodnocení jednoznačně objektivní. Je proto důvod k hledání metody hodnocení účinnosti onkologické léčby. Dosažení ideálního postupu v léčbě CRC je cílem lékařů, pro

pacienta znamená určení optimální léčby šanci na kurativní postup.

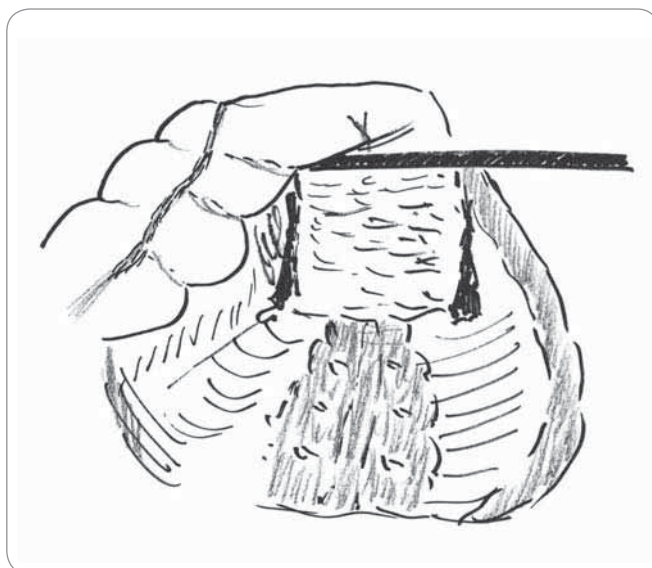
V rámci hodnocení účinnosti neoadjuvantní CRT jsme použili aplikaci volumetrie u CT vyšetření tumoru před ukončením a po ukončení CRT. Provedli jsme srovnání se změnou hodnoty CEA a změnou histopatologického hodnocení tumoru. Cílem studie je objasnit vztah mezi redukcí objemu tumoru, histopatologickým hodnocením a hodnotou CEA, a tak prokázat klinický význam redukce objemu tumoru po proběhlé CRT.

Souhrn pacientů a metody

Ve výběru pacientů jsme stanovili základní kritéria:



Obr. 1. Schematické znázornění linie totální mesorektální excize.



Obr. 2. Schematické znázornění totální mezorektální excize při laparoskopické resekcii.

1. pacient s karcinomem rekta stadia T3,
2. pacient s CT vyšetřením oblasti malé pánve, které proběhlo nejpozději 1 týden před zahájením chemoradioterapie,
3. pacient s odběrem CEA, odběry proběhly nejpozději týden před zahájením chemoradioterapie,
4. pacient, který prodělal neoadjuvantní chemoradioterapii v režimu standardní radioterapie na oblast malé pánve à 1,8 Gy do 45,0 Gy, poté 3krát 1,8 Gy boost na oblast tumoru; konkomitantně byla podávána Xeloda p.o.,
5. pacient s CT vyšetřením oblasti malé pánve, které následovalo 4–6 týdnů po ukončení chemoradioterapie,
6. pacient s odběrem CEA, odběry proběhly 4–6 týdnů po ukončení chemoradioterapie,
7. u pacienta následoval operační zákrok na I. chirurgické klinice FN u sv. Anny v Brně 6–8 týdnů po ukončení CRT.

Pacienti zařazení do studie byli prospektivně vyhodnocováni. Všichni pacienti měli v rámci stagingu provedeny RTG nebo CT plic, CT malé pánve nebo břicha, ultrazvukové vyšetření břicha a TRUS. Někteří pacienti absolvovali i MRI vyšetření, jelikož ale nešlo o všechny pacienty, bylo volumetrické vyšetření hodnoceno z CT scanů. Hodnocení RTG či CT plic a ultrasonografie nebo CT břicha proběhlo v rámci vyloučení diseminace CRC. Zařazení byli pouze pacienti bez nálezu vzdálených metastáz.

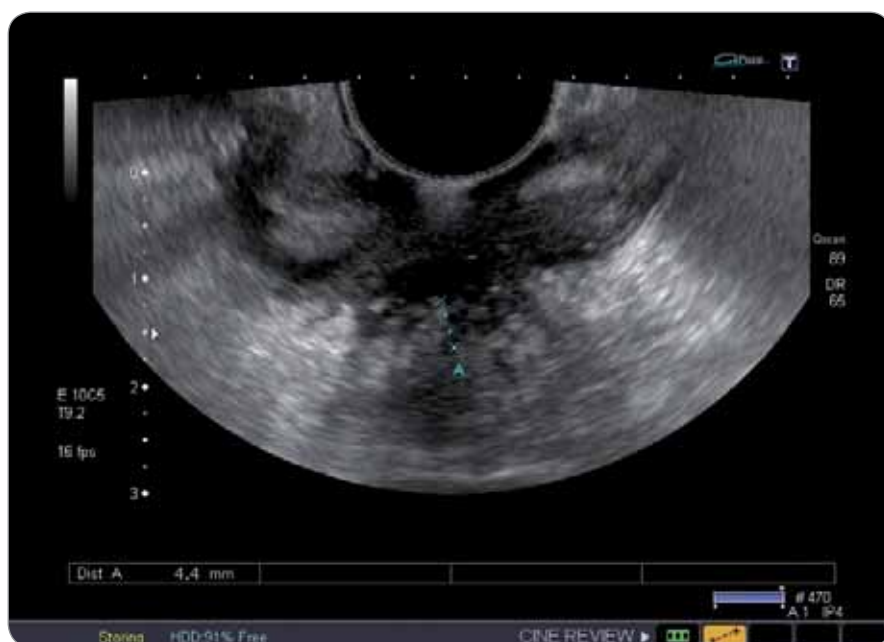
Pacienti prodělali předoperační radioterapii 45 Gy/25 frakcí na oblast malé pánve, následoval boost na primární tumor v dávce 5,4 Gy/3 frakce. Použit byl lineární urychlovač s energií 10 MV. Chemoterapie byla podávána po dobu trvání radioterapie, byl použit preparát capecitabine. Pro plánování radioterapie byla použita 3D technika.

CT volumetrie byla provedena zakreslením obrysů tumoru v jednotlivých scanech a vyhodnocením v programu TomoCon. Vyhodnocení bylo prováděno ve spolupráci s lékařem KZM.

Chirurgická léčba proběhla 4–6 týdnů po ukončení CRT a zahrnovala resekční zákroky „otevřené“ i laparoskopické. Vždy byl kladen důraz na onkologickou radikalitu, tedy na provedení totální



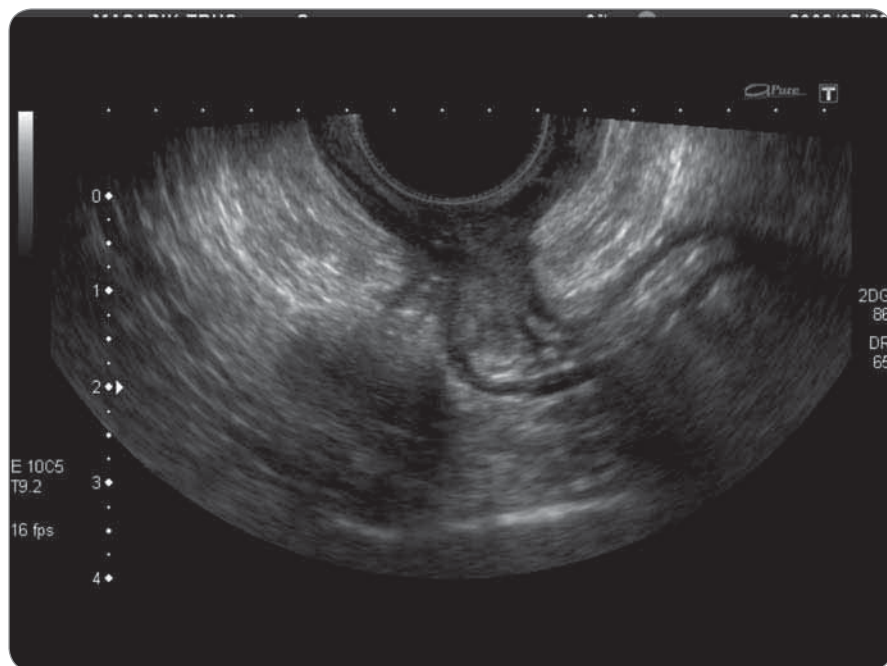
Obr. 3. TRUS obraz tumoru rekta T2.



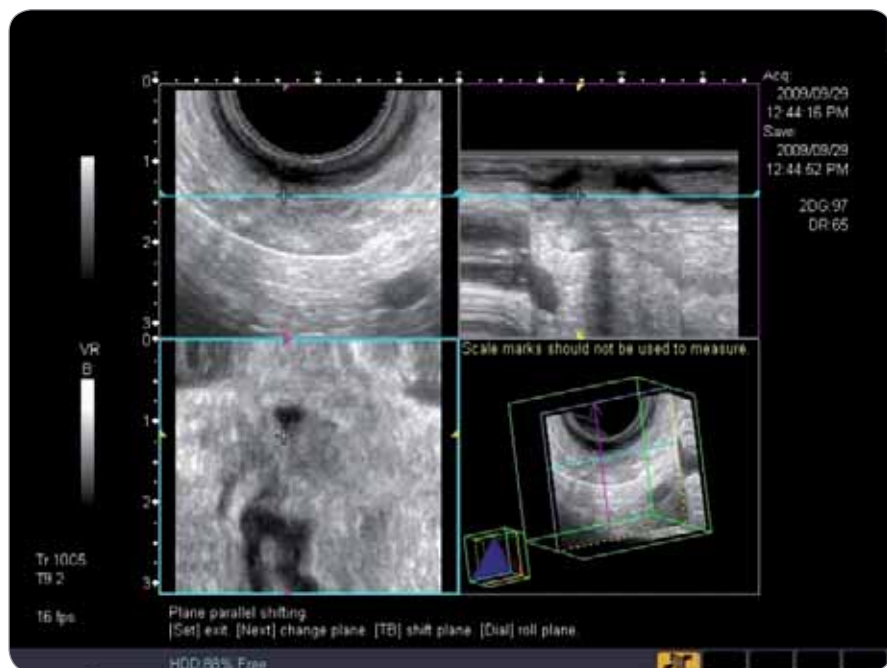
Obr. 4. TRUS obraz tumoru T3.

mezorektální excize (obr. 1,2) a sfinkter šetřící výkony. V několika případech proběhla explorace dutiny břišní s derivačním zákrokem při lokálně neresekabilním nálezu. Pokud nebylo možno provést kontinentní výkon, byla provedena Milesova amputace rekta. V sestavě byly i případy pacientů, u kterých neoadjuvantní léčba umožnila provést lokální transanální výkon (TEM).

TNM klasifikace byla vyhodnocena TRUS vyšetřením se zhodnocením mezorektálních uzlin (obr. 3–6). U části pacientů byla TNM klasifikace hodnocena i z MRI vyšetření. Jelikož se ale nejednalo o všechny pacienty v sestavě, byla hodnoticím vyšetřením TRUS. Za pozitivní výsledek bylo považováno snížení hodnoty T a N při srovnání hodnoty před a po CRT.



Obr. 5. TRUS obraz stenózujícího tumoru.



Obr. 6. TRUS 3D obraz tumoru rekta T3.

Hodnocení objemu tumoru bylo prováděno před a po CRT a bylo uváděno v %. K výpočtu redukce byl použit vzorec: $\text{objem před CRT} - \text{objem po CRT} / \text{objem před CRT} \times 100$. Byly srovnávány výsledky objemu před a po CRT, % redukce objemu u pacientů vykazujících downstaging T N klasifikace s pacienty, u kterých k dané změně nedošlo nebo u nichž byla zaznamenána progresie onemocnění.

Výsledky

Mezi pacienty zařazenými do studie bylo 44 mužů a 20 žen. Průměrný věk mužů byl 64 let (40–82 let), průměrný věk žen byl 62 let (49–77 let) (tab. 1). Vzdálenost tumoru od anu byla od 3 do 15 cm, v průměru 8,1 cm (graf 1). U 55 pacientů byl proveden resekční výkon (12krát laparoskopická resekce), u 6 pacientů byla provedena amputace rekta dle Milese, 6krát downstaging umožnil lokální výkon TEM (transanal endoscopic microsurgery). Ve třech případech proběhla pouze explorace s vyšíáním axiální sigmoideostomie (tab. 2). Průměrná hodnota CEA před CRT byla 18,12 ng/ml, rozmezí 0,7–98,1 ng/ml, po proběhlé CRT byla 7,00, rozmezí 0,5–18,7 ng/ml (graf 2). Průměrná hodnota objemu před CRT byla 32,48, rozmezí 10,3–88,5, po CRT byl průměrný objem 20,13, rozmezí 4,7–55,1 (graf 3).

Statistika: Hodnoty CEA a objemů jsou vyjádřeny jako medián, dolní a horní kvartil.

Významnost rozdílu byla testována pomocí Wilcoxon Matched Pairs Test u proměnných před léčbou a po léčbě, při hodnocení rozdílu mezi skupinami (podle T a N) byl použit Mann-Whitney U Test. Za statisticky významný rozdíl byla považována hodnota $p < 0,05$.

Tab. 1. Počet pacientů, průměrný věk, hodnota CEA a objem před a po CRT.

muži/ženy	44/20
prům. věk muži/prům. věk ženy	64,6 (40–82)/ 62 (49–77)
CEA před, prům./CEA po, prům.	18,1/7,0
objem před, prům./objem po, prům.	32,4/20,1

Tab. 2. Počet a typ operací.

resekce rekta	37	57,81 %
laparoskopická resekce	12	18,74 %
TEM	6	9,38 %
celkem resekce	55	85,94 %
amputace rekta s. Miles	6	9,38 %
explorace + stomie	3	4,69 %

Ke statistickému zpracování dat byl použit software StatSoft, Inc. (2009), STATISTICA (data analysis software system), version 9.0 – viz www.statsoft.com.

Objem před CRT byl (medián, rozpětí kvartilů) 30,4 (22,3–40,6) l, po CRT byl objem 19,5 (12,9–23,6) l, objem poklesl o 39 % (18 %–48 %), $p < 0,001$.

Hodnota CEA před CRT byla (medián, rozpětí kvartilů) 7,1 (4,5–23,1) ng/l a po proběhlé CRT 4,1 (2,2–12,8) ng/l, $p < 0,001$ (tab. 3). V relativním vyjádření CEA pokleslo o 41 % (22 %–73 %) (graf 4).

Kompletní patologická remise byla zaznamenána u 5 pacientů, pozitivní odpověď při hodnocení T nastala u 42 pacientů, beze změny bylo T u 21 pacientů, v jednom případě došlo k progresi onemocnění. Změna N proběhla v pozitivním smyslu v 38 případech, beze změny byla hodnota u 26 pacientů, nebyla zaznamenána negativní změna N (graf 5).

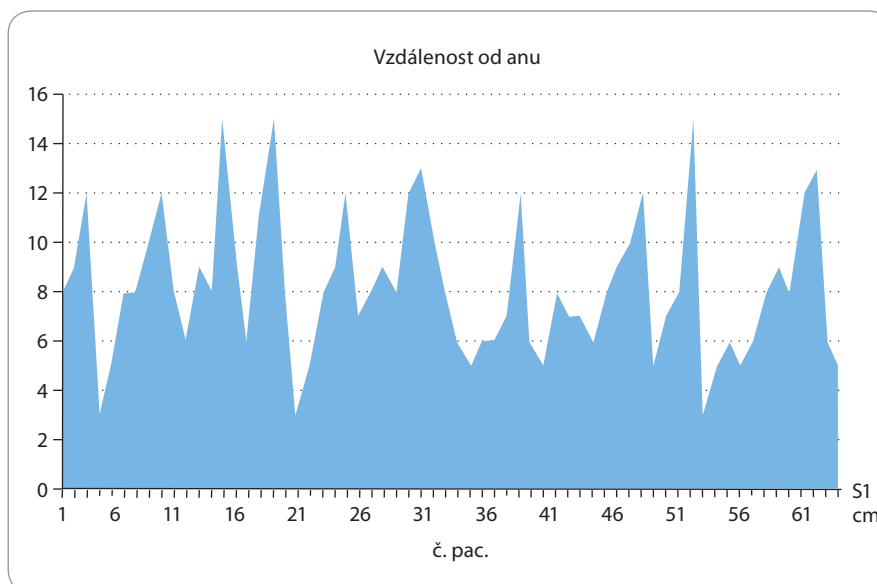
Ve 22 případech došlo k pozitivní odpovědi u **obou ukazatelů**. V těchto případech byl medián snížení objemu tumoru o 42 (26–52) %, bez pozitivní odpovědi v obou ukazatelích 38 (8–46) %, $p = 0,14$. U pozitivní změny T a N kleslo CEA o 26 (16–59) % proti 43 (28–75) % v případě nepřítomnosti změny obou ukazatelů ($p = 0,13$).

Při pozitivní odpovědi v rámci pouze **T hodnocení** (42 pacientů) bylo průměrné snížení objemu 45 (32–55) %, při negativní odpovědi 17 (–4–39) %, $p < 0,001$. V jednom případě došlo ke zvýšení objemu o 97 % přes pozitivní posun v T hodnocení (T3–T2). CEA kleslo o 38 (18–71) % u pacientů s pozitivním T hodnocením proti 48 (24–77) % při negativní odpovědi T ($p = 0,40$).

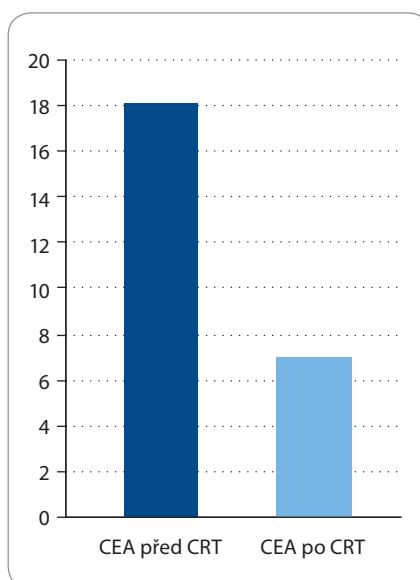
V případech pozitivní odpovědi pouze u **N hodnocení** (38 pacientů) byl medián snížení objemu 38 (9–48) %, v případech negativní odpovědi u N 43 (26–53) %, $p = 0,2$. U pozitivní změny N kleslo CEA o 35 (18–67) % proti 48 (28–75) % u změny negativní ($p = 0,38$) (tab. 4).

Diskuze

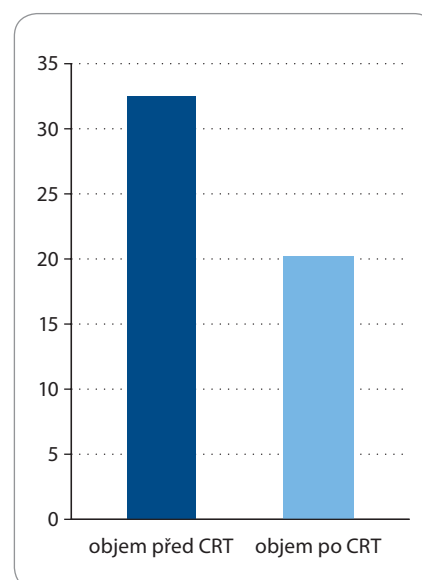
V současné době je neoadjuvantní léčba lokálně pokročilého CRC standardním postupem. Léčba předcházející chirurgický výkon představuje pro pacienta jednoznačný benefit, který zahrnuje vyšší procento radikálních resekcí, sfinkter šetřících



Graf 1. Vzdálenost tumoru od anu.



Graf 2. Hodnota CEA před a po CRT.



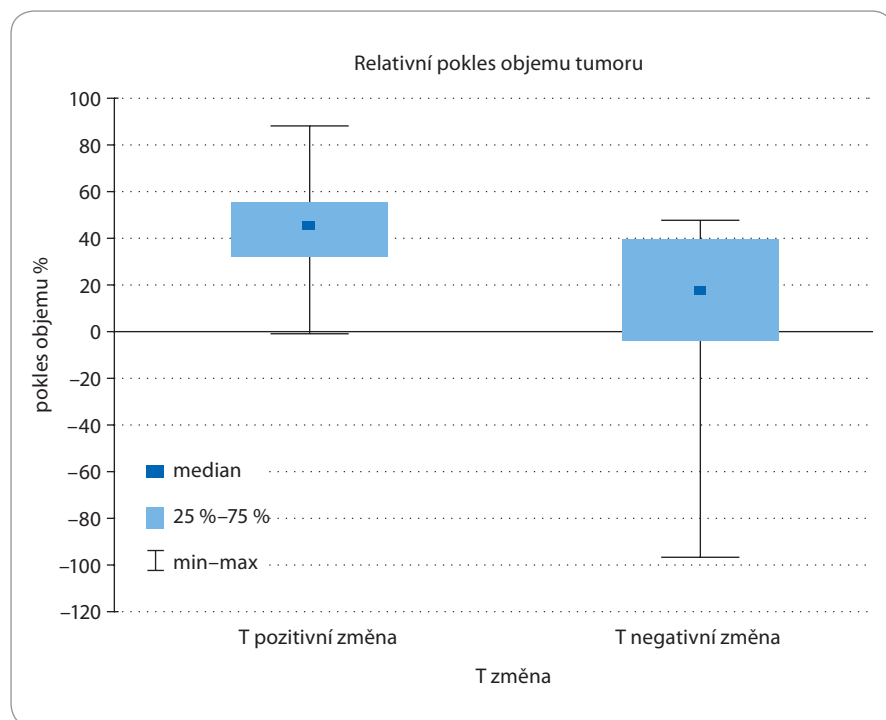
Graf 3. Objem tumoru před a po CRT.

Tab. 3. Hodnoty objemu a CEA před a po CRT.

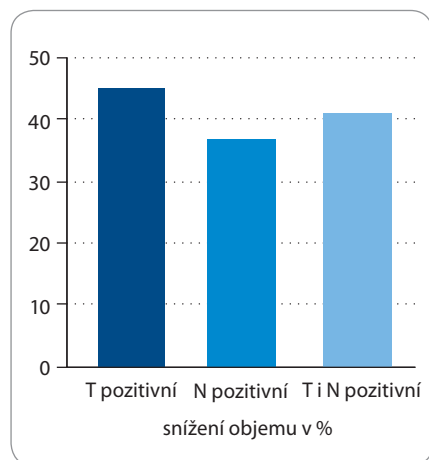
	Valid N	Median	Min	Max	Lower Quartile	Upper Quartile
objem před	64	30,4	10,3	88,5	22,3	40,6
objem po	64	19,5	4,7	55,1	12,9	23,6
CEA před	64	7,1	0,7	98,1	4,5	23,1
CEA po	64	4,1	0,5	18,7	2,2	12,8

zákroků a delší přežití. Po proběhlé předoperační léčbě je možné sledovat celou řadu změn vlastního tumoru. Tyto zahrnují

histopatologický downstaging, redukcí nádorové hmoty, TRG a s tím související ozářením vzniklou fibrózu [4]. Data stu-



Graf 4. Relativní pokles objemu.



Graf 5. Grafické znázornění četnosti změny TN.

die fáze III srovnávající pre- a postoperační chemoradioterapii pro CRC, která proběhla v Německu a zahrnovala údaje více než 800 pacientů, potvrdila jednoznačně zvýšenou lokální kontrolu, sfinkter šetřící postup a lepší toleranci léčby ve prospěch předoperační chemoradioterapie [5]. I další studie se zabývaly stanovením optimálního postupu v léčbě CRC, např. srovnáním předoperační radioterapie s chemoterapií nebo bez ní a s adjuvantní chemoterapií nebo bez adjuvantní chemoterapie. Takto proběhla studie EORTC

Tab. 4. Počet pacientů s kompletní remisí, počet a změna TN.

Kompletní remise	5
T+/T=	42/20/1
N+/N=	38/26/0
TN+	22

zahrnující 22 921 pacientů [6]. Závěry prokázaly signifikantní zvýšení odpovědi v části s chemoterapií. Stejně tak studie prokázala nižší procento lokální recidivy onemocnění v části s chemoterapií než u samostatné radioterapie (8–10% s chemoterapií vs 17% pouze s radioterapií).

Největším problémem tedy zůstává, jak se zachovat v případě lokální kompletní remise onemocnění. Není možné z algoritmu léčby vynechat chirurgii, protože „klinická“ kompletní remise není totéž, co „patologická“ kompletní remise. V současné době nemáme metodu, která by byla schopna jednoznačně potvrdit „patologickou“ kompletní remisí. Navíc lokální remise neříká nic o situaci v uzlinách. Proto vynechání chirurgické léčby nebo lokální výkony zůstávají stále jako rozporuplné postupy [7,3].

Co se týče vlastního hodnocení neoadjuvantní léčby, i ta je velmi problema-

tická. Není totiž jednoduché hodnotit jednotlivé části jinak komplexní léčby CRC. Jako jeden z parametrů hodnocení by mohl sloužit podíl sfinkter záchovných operací. Tento parametr je však velmi závislý na počtu různě „vysoko“ uložených tumorů. Navíc závisí nejenom na zkušenostech operatérů na daném pracovišti, ale i na zvyklostech pracoviště. K dalším rozdílům může dojít v závislosti na technických možnostech, především na možnosti použití roboticky asistovaných výkonů [8]. Je to tedy parametr značně individuální, a proto k hodnocení samotné neoadjuvantní léčby nevhodný. Snížení frekvence relapsů či prodloužené přežívání jsou také značně závislé na skladbě pacientů a zkušenostech pracoviště podobně jako předešlý faktor [9]. I další parametry, jako disease free survival, jsou s těžší použitelné, protože neprokazují pouze podíl neoadjuvantní léčby. Jsou hodnoceny po proběhlé komplexní léčbě s více léčebnými modalitami, i když v literatuře jsou jako hodnocení neoadjuvantní léčby používány [10].

Ideálními parametry proto zůstává downstaging, tedy snížení T při srovnání před neoadjuvantní CRT a po ní, downstaging – v našem případě snížení objemu a TRG [11,12].

Závěr

V rámci hodnocení byli vybráni pacienti s tumorem rekta T3, kteří prodělali neoadjuvantní CRT ve standardním režimu s použitím preparátu Xeloda. Podmínkou bylo provedení CT vyšetření před proběhlou léčbou a po ní. Byla provedena volumetrie tumoru a srovnávána se změnou TN klasifikace a hodnotou CEA.

V hodnoceném souboru byla prokázána statistická souvislost mezi změnou hodnocení T a poklesem objemu tumoru před proběhlou CRT a po ní. Tato souvislost však nebyla prokázána v oblasti hodnocení změny N.

Pouze u 1/3 hodnocených pacientů došlo současně k pozitivní změně T i N klasifikace. V hodnocení nebyla prokázána souvislost hodnoty CEA se změnou objemu tumoru.

Volumetrie jako hodnotící faktor je tedy použitelná v rámci hodnocení účinnosti onkologické léčby s vědomím, že

poskytuje informace o prostém úbytku hmoty tumoru („debulking“). Neposkytuje však zřejmě žádné další informace o biologické aktivitě nádorového procesu. Na tuto skutečnost ukazuje souvislost s hodnocením T klasifikace, která se týká přímo samotného tumoru. Naopak v oblasti N klasifikace a hodnoty onkomarkeru CEA, které lze považovat za faktory spíše prognostické, se statistická souvislost neprokázala.

Literatura

1. Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J et al. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M. D.

Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(5): 1027–1038.

2. Valentini V, Coco C, Cellini N et al. Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response and sphincter preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40(5): 1067–1075.

3. Benzoni E, Terrosu G, Bresadola V et al. Prognostic value of tumour regression grading and depth of neoplastic infiltration within the perirectal fat after combined neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *J Clin Pathol* 2006; 59: 505–512.

4. Kim NK, Baik SH, Min BS et al. A comparative study of volumetric analysis, histopathologic downstaging and tumor regression grade in evaluating tumor response in locally advanced rectal cancer following preoperative chemoradiation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2007; 67(1): 204–210.

5. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. for the German Rectal Cancer Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(17): 1731–1740.

6. Bosset JF, Collette L, Calais G et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(11): 1114–1123.

7. Baxter NN, Garcia-Aguilar J. Organ preservation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(8): 1014–1120.

8. Vlček P, Čapov I, Chalupník Š et al. Robot-Assisted Colorectal Surgery. A Two Years Single Center Experience. *Colorectal Disease* 2008; 10 (Suppl 2). Wiley-Blackwell: 9.

9. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative Chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731–1740.

10. Glynne-Jones R, Mawdsley S, Pearce T et al. Alternative clinical endpoints in Rectal cancer – are we getting closer? *Ann Oncol* 2006; 17(8): 1239–1248.

11. Thomas K. Weber. Preoperative chemoradiation for Rectal Cancer: „Apples and Pears, Tables and Chairs ...“, *Annals of Surgical Oncology* 2002; 9: 532–534.

12. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T et al. Prognostic Significance of Tumor Regression After Preoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(34): 8688–8696.

Hormonálna antikoncepcia a jej vzťah k rakovine prsníka

Hormonal Contraceptives and Their Relationship to Breast Cancer

Habánová M.¹, Švikruhá J.¹, Sláviková E.²

¹ Katedra výživy ľudí, Slovenská poľnohospodárska univerzita v Nitre, Slovenská Republika

² Medicínske centrum, Nitra, Slovenská Republika

Súhrn

Východiska: Incidencia nádorových ochorení prsníka neustále stúpa. Medzi rizikové faktory tohto ochorenia patria okrem iných aj hormonálne a iné faktory, ako sú včasný nástup menarche, neskorá menopauza a hormonálna substitučná liečba. **Soubor pacientov a metódy:** V rámci retrospektívnej štúdie bolo sledovaných 100 náhodne vybraných pacientiek vo vekom rozpätí 28–79 rokov, s pozitívnym nálezom zhubného nádoru prsníka. Na základe analýzy v zdravotnej dokumentácii sme zisťovali vplyv rizika hormonálnej liečby na vznik nádorového ochorenia. Sledovali sme vek pacientiek, v ktorom bolo ochorenie diagnostikované, a dĺžku hormonálnej liečby. **Výsledky:** Zo 100 náhodne vybraných pacientiek s potvrdenou diagnózou rakoviny prsníka tvorili najpočetnejšiu skupinu pacientky v intervale medzi 40.–59. rokom. 69 z nich nikdy neužívalo hormonálnu liečbu. Priemerný vek zistenia ochorenia bol 53,38 roka. Zistili sme, že užívanie HA a HST má vplyv na znižovanie veku, v ktorom bola rakovina prsníka diagnostikovaná. Priemerný vek diagnostikácie ochorenia 16 pacientiek, ktoré užívali HA, bol 51,80 roka a 15 pacientiek s HST 51,25 roka. **Záver:** Napriek tomu, že vek diagnostiky ochorenia pri užívaní HA a HST bol v porovnaní s pacientkami, ktoré túto liečbu nikdy neužívali, nižší, nebol štatisticky významný.

Kľúčové slová

prsia – nádory – antikoncepcia – hormony – substitučná terapia – rizikové faktory

Summary

Backgrounds: The incidence of breast cancer diseases is continuously increasing. Hormonal factors like menarche, menopause and hormone replacement therapy are contributing to breast cancer cases. **Patients and Methods:** Within the retrospective study we monitored one hundred patients between 28 and 79 years old, selected randomly with positive anamnesis of malignant breast cancer. Based on an analysis of their health records, we tried to identify the effect of the risk of hormonal therapy on breast cancer occurrence. The age of patients at which the disease was diagnosed and the length of hormonal treatment were monitored as well. **Results:** Of the one hundred randomly selected patients diagnosed with breast cancer, the majority with positive anamnesis of breast cancer were between 40 and 59 years old. 69 of them have never used any hormonal treatment. The average age of cancer detection in the focused group was 53.38 years old. It was discovered that hormonal contraceptives (HC) and hormone replacement therapy (HRT) decreases the age when breast cancer was first diagnosed. The average age of patients with breast cancer who used HC (n = 16) was 51.80 years old and the average age of patients who used HRT (n = 15) was 51.25 years old. **Conclusion:** Although the age at which patients are diagnosed with breast cancer (being treated with HC and HRT) is lower than the age at which patients were positively diagnosed without using any hormonal treatment, the difference is statistically insignificant.

Key words

breast neoplasms – contraception – hormone replacement therapy – risk factors

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.



Ing. Marta Habánová, PhD.

Katedra výživy ľudí
Slovenská poľnohospodárska
univerzita v Nitre

Tr. A. Hlinku 2

949 76 Nitra

Slovenská Republika

e-mail: marta.habanova@uniag.sk

Obdrženo/Submitted: 24. 2. 2010

Přijato/Accepted: 1. 4. 2010

Úvod

Rakovina prsníka je najčastejšou malígnitou u ženy a v posledných desiatich rokoch sa jeho celosvetová incidencia zvýšila o 33 % [1]. Odhaduje sa, že v roku 1995 bolo v Európe registrovaných približne 321 000 prípadov rakoviny prsníka a asi 124 000 úmrtí, čo zaraďuje toto ochorenie na popredné miesto [2]. Na Slovensku pribudne ročne okolo 1 680 ochorení, pričom nádory prsníka u žien od 45 rokov predstavujú až 85 % z celkového počtu ochorení. Najvyšší výskyt je vo vekovej skupine 50–60-ročných žien [3]. U pacientiek do 35 rokov sú zhubné nádory prsníka charakterizované ako agresívnejšie a v porovnaní s nádormi u starších premenopauzálnych žien sú prognosticky menej priaznivé [4]. S vekom klesá aktivita bunkového delenia, avšak paradoxne stúpa incidencia karcinómov [5]. Príčina karcinómu prsníka nie je známa, je to genetické ochorenie vzniknuté mutáciou rôznych tumor-supresorických génov a protoonkogénov. Na procese malígnej transformácie buniek sa zúčastňujú aj faktory vonkajšieho prostredia a hormonálne faktory [6]. Užívanie hormonálnej antikoncepcie pôsobí preventívne na vznik rakoviny endometria [7]. Otázka rizika rakoviny prsníka v súvislosti s dlhodobým užívaním hormonálnej antikoncepcie však nie je dodnes jednoznačne uzavretá [8]. Cieľom práce bolo zistiť vplyv užívania hormonálnej antikoncepcie (HA) a hormonálnej substitučnej terapie (HST) na vznik rakoviny prsníka, ako aj na znižovanie veku diagnostiky ochorenia vplyvom užívania týchto prípravkov.

Súbor pacientov a metodika

Výskum bol realizovaný v Mamologickej ambulancii medicínskeho centra polikliniky v Nitre v roku 2005. Sledovali sme 100 vybraných pacientiek, u ktorých bol histologickým vyšetrením potvrdený pozitívny nález zhubného nádoru prsníka. Vzorku pacientiek tvorili dospelé ženy vo vekovom rozpätí 29–79 rokov. V tejto vekovej skupine pacientiek sme zisťovali, v ktorom roku života bola rakovina prsníka diagnostikovaná. Sledovaný súbor bol rozdelený do troch skupín, pričom v jednej skupine boli pa-

Tab. 1. Rozdelenie súboru sledovaných žien podľa vekových intervalov.

Sledované ukazovatele	Vekové intervaly (v rokoch)				
	29–39	40–49	50–59	60–69	70–79
počet pacientiek, ktoré užívali HA	2	5	4	4	–
	6	1	1	6	
dĺžka užívania HA (v mesiacoch)	36	36	6	60	
		36	12	48	
		60	36	108	
		192			
počet pacientiek, ktoré užívali HST	1	6	8	1	–
	24	2	3	12	
		24	12		
		60	24		
dĺžka užívania HST (v mesiacoch)		60	24		
		84	48		
		96	60		
			60		
			96		
pacientky bez HA alebo HST	10	19	15	13	12
spolu pacientiek	13	30	27	18	12

cientky, ktoré užívali hormonálnu antikoncepciu (HA), druhú skupinu tvorili pacientky s hormonálnou substitučnou terapiou (HST) a v tretej skupine boli ženy, ktoré uvedenú liečbu nikdy nevyužili. Sledovali sme dĺžku užívania hormonálnej antikoncepcie alebo hormonálnej substitučnej terapie (v mesiacoch), vek diagnostiky ochorenia a vplyv týchto faktorov na možné zníženie veku zistenia prítomnosti karcinómu prsníka. Na vyhodnotenie údajov sme použili intervalové odhady a korelačnú analýzu, ktorá zachytáva a analyzuje súvislosť medzi dvoma premennými. Na začiatku štúdie boli vyslovené hypotézy, ktoré boli formulované na základe poznatkov z odbornej a vedeckej literatúry. Predpokladali sme, že veková hranica, v ktorej bola sledovaným ženám prvýkrát diagnostikovaná rakovina prsníka, sa znižuje a posúva sa pod 55. rok života, že užívanie HST a HA znižuje vek diagnostiky tohto ochorenia v porovnaní so ženami, ktoré HST a HA nikdy neužívali, a dlhšia doba užívania HST a HA znižuje vek zistenia prítomnosti karcinómu prsníka.

Výsledky

Na základe analýzy lekárskej anamnézy sledovaného súboru sme zistili, že zo 100 vybraných pacientiek 69 nikdy neužívalo HST ani HA a 31 z nich využilo možnosť tejto liečby. Z tab. 1 vyplývajú aj informácie o veku, kedy bola diagnostikovaná rakovina prsníka, a o počte pacientiek v jednotlivých vekových kategóriách. Najvyšší počet pacientiek bol vo veku 44–59 rokov, kým v minulosti bol najvyšší výskyt tohto ochorenia okolo 60. roka života. Je teda zrejmé, že postupne klesá priemerný vek, v ktorom je rakovina prsníka diagnostikovaná. Najviac pacientiek s diagnostikovanou rakovinou bolo vo vekovom intervale 40–49 rokov (30), z nich 11 užívalo HST alebo HA s najdlhším použitím tejto terapie. Druhý najpočetnejší vekový interval bol 50–59 rokov, v ktorom sa nachádzalo 27 pacientiek. V tomto vekovom rozpätí najviac žien užívalo HST (8) z dôvodu zmiernenia menopauzálnych príznakov.

Vo vekovej kategórii 29–39 rokov bolo 13 pacientiek, pričom hormonálna liečba bola zistená u 3 pacientiek. V posled-

nej vekovej kategórii 70–79 rokov bolo 12 pacientiek bez hormonálnej liečby.

V tab. 2 je uvedený priemerný vek diagnostiky rakoviny u všetkých sledovaných pacientiek. Z nej vyplýva, že priemerný vek diagnostiky rakoviny prsníka sledovaného súboru bol $53,38 \pm 12,03$ roka. Najmladšia žena, ktorej bola zistená rakovina prsníka, mala 29 a najstaršia 79 rokov.

Priemerný vek diagnostiky rakoviny prsníka u žien, ktoré užívali HST, bol $51,25 \pm 7,06$ roka. Najmladšej žene, ktorá užívala HST, bola diagnostikovaná rakovina prsníka v 38. roku života a u najstaršej ženy, ktorá užívala HST, bola rakovina diagnostikovaná v 64 rokoch. Priemerný vek diagnostiky rakoviny prsníka u žien, ktoré užívali HA, bol $51,80 \pm 10,83$ roka. Najmladšia pacientka s rakovinou prsníka, ktorá užívala HA, mala 33 rokov. Najstaršej pacientke, ktorá užívala HA, bola diagnostikovaná rakovina prsníka v 69 rokoch. Priemerný vek pacientiek, ktoré neužívali HST ani HA, bol $53,57 \pm 12,35$ roka. Najmladšia pacientka, ktorá neužívala HST ani HA a predsa ochorela na rakovinu prsníka, mala 29 rokov. Najstaršej pacientke, ktorá neužívala hormonálne prípravky, bola diagnostikovaná rakovina prsníka v 79 rokoch. Priemerný vek pacientiek s rakovinou prsníka, ktoré užívali HST alebo HA, bol $51,60 \pm 9,07$ roka.

Frekvencia výskytu rakoviny prsníka v sledovanej skupine je znázornená na grafe 1. Najpočetnejšia skupina bola medzi 40.–59. rokom života.

Na základe korelačnej analýzy môžeme konštatovať, že s dĺžkou užívania HST klesá vek zistenia rakoviny prsníka. Tento vzťah bol však štatisticky nepreukazný (graf 2).

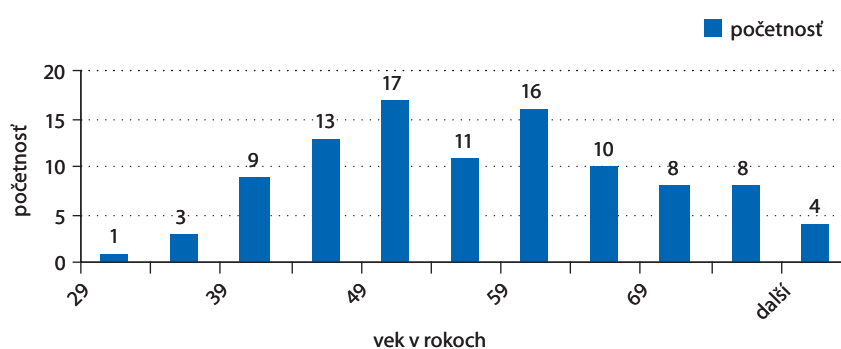
Graf 3 znázorňuje závislosť medzi dĺžkou užívania HA a vekom zistenia rakoviny prsníka. Z neho vyplýva, že čím dlhšie bola HA užívaná, tým nižšie klesal vek diagnostiky rakoviny prsníka. Korelačný koeficient $-0,05128$ poukazuje na slabú závislosť medzi sledovanými ukazovateľmi a ani v tomto prípade nebola potvrdená štatisticky preukazná závislosť medzi sledovanými premennými.

Diskusia

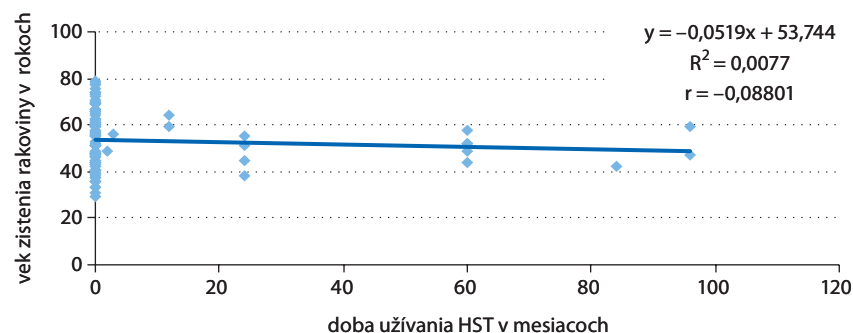
Otázka rizika rakoviny prsníka v súvislosti s užívaním HA nie je dodnes jedno-

Tab. 2. Vyhodnotenie sledovaných ukazovateľov.

Sledované ukazovatele	Počet pacientiek	Priemerný vek	sx	Interval spoľahlivosti
pacientky s HST	16	51,25	7,06	44,19–58,31
pacientky s HA	15	51,80	10,83	40,97–62,63
pacientky s HST a HA	31	51,60	9,07	42,53–60,67
pacientky bez HST a HA	69	53,37	12,35	41,03–65,92
spolu	100	53,38	12,03	41,35–65,41



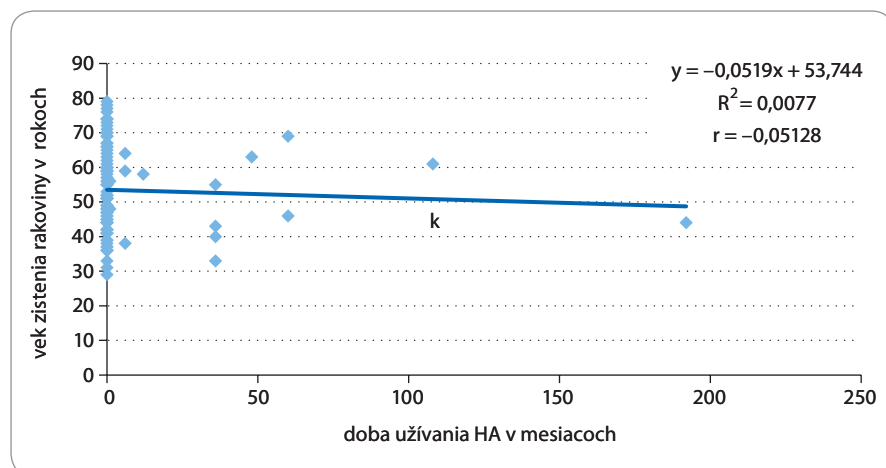
Graf 1. Frekvencia výskytu rakoviny prsníka podľa veku.



Graf 2. Závislosť medzi dĺžkou užívania HST a vekom zistenia rakoviny prsníka.

značne uzavretá. Podľa najnovších údajov dlhodobé užívanie HA v súčasnosti a v minulosti (do 5 rokov od vysadenia) môže o 20 % zvýšiť riziko premenopauzálny rakoviny prsníka. Predpokladá sa, že zvýšenie incidencie môže súvisieť so zvýšeným zachytením ochorenia pri pravidelnom screeningu užívateľiek alebo s akceleráciou rastu už prítomných malígnych zmien v prsnej žľaze. Užívanie HA v minulosti má v neskoršom období života protektívny vplyv na riziko metastatickej rakoviny prsníka a tiež pravdepodobne znižuje ri-

ziko postmenopauzálny karcinómu prsníka [8]. Niektoré štúdie nepreukázali klinicky dôležitý vzťah orálnej antikoncepcie a rizika karcinómu prsníka [9]. Zistilo sa však, že ak sa nádor na prsníku objavil u užívateľiek antikoncepcie, bol zväčša lepšie ohraničený a ľahšie liečiteľný. Väčšinou sa diagnostikuje oveľa skôr, pretože žena užívajúca antikoncepciu chodí na pravidelné prehliadky [10]. Zistenie zhubného nádoru vo včasných štádiu zvyšuje pravdepodobnosť, že zhubný nádor sa trvalo vylieči, okrem toho je liečba menšieho nádoru menej



Graf 3. Závislosť medzi dĺžkou užívania HA a vekom zistenia rakoviny prsníka.

náročná pre pacientky, má menej komplikácií, trvá kratšie a aj náklady na liečenie sú nižšie [11]. V roku 1996 bola publikovaná veľká štúdia o vzťahu medzi užívateľkami HA a rizikom rakoviny prsníka, ktorá realizovala údaje z 54 štúdií z 25 krajín od 53 297 žien s rakovinou prsníka. Štúdia poskytla tieto hlavné závery: relatívne riziko žien užívajúcich HA bolo veľmi nízke – 1,2 v rozpätí 1,15–1,33; po dobu 10 rokov a viac po vysadení HA nebol pozorovaný významný vzostup rizika (RR = 1,01), karcinómy prsníka boli menej pokročilé oproti skupine žien, ktoré HA neužívali, dĺžka užívania HA, vek užívania, dávka a typ používaných hormónov mali len malý vplyv na riziko rakoviny prsníka. Avšak 20 rokov po vysadení už nie je rozdiel medzi užívateľkami HA a ženami nikdy HA neužívajúcimi [1]. Ženy, ktoré užívali HA dlhšie ako 6 rokov alebo ju začali užívať pred 25. rokom života, majú však vyššiu pravdepodobnosť vzniku rakoviny prsníka [12]. Rizikové je užívanie HA pre dievčatá pred 20. rokom a pre ženy, ktoré už prekonal rakovinu prsníka [7]. Väčšina dostupných informácií sa vzťahuje k starším, vysokodávkovým hormonálnym prípravkom, a preto sú potrebné ďalšie štúdie, ktoré zhodnotia efekt moderných nízkoestrogénových kontraceptív. Tieto štúdie osobitne sťažuje fakt, že je dlhá latentná perióda medzi užívaním HA a klinickým prejavom karcinómu. Preto nie sú žiadne dôkazy o tom, že užívanie HA vo včasnom reprodukčnom veku zvyšuje riziko karcinómu po menopauze [13]. Pozitívny vplyv dlhodobého

užívania HST v prevencii niektorých ochorení – ischemickej choroby srdca, osteoporotických fraktúr alebo Alzheimerovej demencie a tým aj zlepšenie kvality života je však stále prehodnocovaný v súvislosti s možným nežiaducim účinkom HST na morbiditu a mortalitu na malígne ochorenia reprodukčných orgánov, predovšetkým karcinómu prsníka a endometria [8]. V minulosti bol karcinóm prsníka považovaný za absolútnu kontraindikáciu HST. Výsledky štúdií však ukázali, že užívanie HST po liečbe karcinómu prsníka pravdepodobne nemá nežiaduci vplyv na recidivu alebo mortalitu [14]. V ďalších štúdiách bolo potvrdené, že s dlhodobým užívaním HST sa zvyšuje riziko karcinómu prsníka o 10–30 %. Riziko karcinómu prsníka sa každým rokom užívania estrogénovej substitučnínej liečby zvyšuje o 2,3 %. Incidencia karcinómu prsníka u žien vo veku 50–70 rokov, ktoré nikdy neužívali HST, je približne 45 prípadov na 1 000 žien. Incidencia karcinómu prsníka diagnostikovaného v tomto veku rozpätí na 1 000 žien, ktoré HST začali užívať vo veku 50 rokov a liečbu užívali 5, 10 a 15 rokov, sa kumulatívne zvyšuje o 2,6, resp. o 12 nových prípadov. Karcinóm prsníka je však u užívateľiek HST diagnostikovaný klinicky v skoršom štádiu a prežívanie pacientiek je dlhšie. Ženy užívajúce HST majú nižšiu incidencia metastáz do lymfatických uzlín v porovnaní s pacientkami bez HST [15]. Užívanie HST pred diagnózou karcinómu prsníka neovplyvňuje negatívne prognózu a biologické cho-

vanie tumoru, naopak karcinómy sa chovajú menej agresívne, dĺžka intervalu bez metastáz a prežitie sú u žien užívajúcich HST dlhšie [1]. Hormonálne prípravky všeobecne (náhradná hormonálna liečba v klimakteriu, hormonálna antikoncepcia) ovplyvňujú priamo metabolizmus steroidných hormónov v ženskom organizme. Štúdie zamerané na analýzu vplyvu užívania hormonálnych prípravkov neprinášajú jednoznačné závery, všeobecne je však možné konštatovať, že u žien užívajúcich tieto prípravky existuje zvýšené riziko karcinómu prsníka. Podstatný je však vek pri začatí užívania a dĺžka obdobia užívania [16–18].

Záver

Na základe retrospektívnej analýzy zdravotníckej dokumentácie sledovaných pacientiek môžeme konštatovať, že najpočetnejšia skupina bola v intervale medzi 40.–59. rokom, čo potvrdzuje trendy postupného znižovania veku diagnostikácie tohto ochorenia z ostatných rokov. Zistili sme, že užívanie HST a HA má vplyv na znižovanie veku, v ktorom bola rakovina prsníka diagnostikovaná. Priemerný vek diagnostikovania rakoviny prsníka sledovaného súboru bol $53,38 \pm 12,03$ roka. Zistili sme, že najnižší priemerný vek diagnostikovania rakoviny je u žien, ktoré užívali HST: $51,25 \pm 7,06$ roka. Pri užívaní HA sa vek posúva vyššie, na $51,80 \pm 10,83$ roka. U žien, ktoré neužívali ani HST ani HA, bola diagnostikovaná rakovina prsníka neskôr, v priemere vo veku $53,57 \pm 12,35$ roka. Na základe korelačnej analýzy závislosti medzi dĺžkou užívania hormonálnej liečby a vekom zistenia rakoviny prsníka však bol potvrdený štatisticky nepreukazný vzťah.

Literatúra

1. Strnad P, Daneš J. Nemoci prsu pro gynekology. Praha: Grada Publishing 2001: 324.
2. Bray F, Sankila R, Ferlay J et al. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. Eur J Canc 2002; 38: 99–165.
3. Valovičová E. Rakovina prsníka – čo o nej vieme? Podpora zdravia 1999; 3: 2–4.
4. Novák J, Palácová M, Foretová L et al. Zhoubná nádorová onemocnění v České Republice 1989–2004. Klin Onkol 2008; 21(1): 35–36.
5. Giacosa A, Filiberto R. Free radicals, oxidative damage and degenerative diseases. Eur J Cancer Prev 1996; 5(5): 307–312.

6. Enger SM, Ross RK, Henderson B et al. Breastfeeding history, pregnancy experience and breast cancer. *Br J Cancer* 1997; 76(1): 11–14.
7. Mishell D. Breast Cancer Risk use of Combined Oral Contraceptives. *Contraception* 1996; 54(3): 24–29.
8. Minarovič I. Riziko rakoviny prsníka pri kombinácii estrogén – progestín vyššie než pri estrogéne samotnom. *Le-kárnicke listy* 2000; 2(5): 21.
9. Casey PM, Cerhan JR, Pruthi S. Oral Contraceptive Use and the Risk of Breast Cancer. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(1): 86–91.
10. Kolláriková E. Antikoncepcia a rakovina prsníka. *Zdravie* 2003; 53(3): 72–73.
11. Kuzma I. Rakovina prsníka. 4. vyd. Bratislava: Liga proti rakovine SR 2001.
12. McTaggart L. The cancer handbook – Wat's really working. 1. vyd. Philadelphia: JAMA 2002: 28.
13. Nižňanská Z. Nízkodávková kombinovaná hormonálna antikoncepcia. *Gynekológia pre prax* 2003; 1(1): 45–50.
14. Borovský M, Sojákova M. Hormonálna substitučná liečba a gynekologické nádorové ochoreia. *Iatrike Techné* 2002; 12(7): 28–32.
15. Fait T. Hormonální substituční terapie a riziko karcinomu prsu. *Iatrike Techné* 2002; 7(2): 38–41.
16. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer-epidemiology, risk factors and genetics. *BMJ* 2000; 321(7261): 624–628.
17. Sharier C, Gail M, Bryne C et al. Estrogen replacement therapy and breast cancer survival in a large screening study. *J Natl Vancer Inst* 1999; 91(3): 264–270.
18. Svobodník A, Abrahámová J, Kubala E et al. Predikce rizika vzniku karcinomu prsu u žen v České Republice – metodika sběru dat pro validaci matematického prediktivního modelu. *Klin Onkol* 2001; 14(4): 135–141.

Pooperačná akcelerovaná parciálna rádioterapia karcinómu prsníka

Postoperative Accelerated Partial Radiotherapy for Breast Cancer

Molnárová A., Bezák L.

Odd. brachyterapie, Klinika radiačnej onkológie, Onkologický ústav sv. Alžbety, s.r.o., Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Východiska: Pooperačná akcelerovaná parciálna intersticiálna brachyterapia ako monoterapia včasného štádia karcinómu prsníka je limitovaná pre pacientky s nízkym rizikom lokálnej recidívy. **Materiál a metódy:** V rokoch 2004–2008 bolo v našom ústave týmto spôsobom liečených 53 pacientok. Akceptované boli pacientky po kvadrantektómii/extirpácii tumoru veľkosti T1 N0 M0, histologicky nonlobulárny karcinóm, negatívne histologické okraje, G1–2. Všetky pacientky absolvovali HDR ^{192}Ir multikatétrovú intersticiálnu brachyterapiu. PTV bol definovaný ako pooperačná kavita + 2cm okraj. Dávka na frakciu bola 4 Gy dvakrát denne v 6-hodinovom intervale, 4–5 dní do celkovej dávky 32 Gy. Doba sledovania bola 2–50 mesiacov. Lokálna kontrola v sledovanom období bola 100 %. **Výsledky:** Nevyskytla sa ani jedna lokálna recidíva. Celkové prežívanie bolo 96 %. Jedna pacientka zomrela na generalizáciu malígneho melanómu a jedna na generalizáciu základného ochorenia. Kozmetický efekt bol dobrý až výborný u všetkých pacientok. **Záver:** Krátka doba sledovania našich pacientok nám ešte nedovoľuje dlhodobé vyhodnotenie lokálnych recidív a celkového prežívania. Avšak výborný kozmetický efekt a nízka perioperačná morbidita ako aj minimálne akútne a neskoré sprievodné reakcie poukazujú na nové smerovanie pooperačnej rádioterapie u selektovaných pacientok.

Kľúčové slová

karcinóm prsníka – brachyterapia – rádioterapia

Summary

Backgrounds: Interstitial accelerated partial breast irradiation is generally limited to patients with extremely low risk of local recurrence. **Materials and Methods:** Between 2004 and 2008, 53 women in the early-stage of breast cancer were treated with multicatheter interstitial brachytherapy in very short general anaesthesia. All patients had T1 (1–22 mm) tumour with no positive auxiliary node and with negative surgical margins. Implants were positioned using a template guide. The dose was prescribed to the tumour bed plus 2 cm margin. A total of 32.0 Gy was delivered in 8 fractions of 4.0 Gy, each given twice a day over a 4–5 day period, using high-dose-rate ^{192}Ir brachytherapy. The follow up of all patients was 2–50 months (median 40 months). **Results:** Preoperative morbidity: bacterial infection of the implant in 3 patients, haematoma in 43 patients. Acute toxicity: radio dermatitis – no patients. Late toxicity: mild breast pain in two patients, fat necrosis in 1 patient, oil cyst in 1 patient, dis-pigmentation in no patients, fibrosis in no patients. Cosmetic results: Excellent and good in 50 patients. **Conclusion:** This analysis indicates that accelerated partial breast irradiation with ^{192}Ir -iridium interstitial multicatheter HDR-implants is feasible with low preoperative morbidity, low acute and mild late toxicity at a median follow up of 40 months. The cosmetic result is not significantly affected. Our short-term results with multicatheter interstitial brachytherapy continue to demonstrate excellent local and regional control rates and cosmetic results.

Key words

breast cancer – brachytherapy – radiotherapy

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. Alžbeta Molnárová

Odd. brachyterapie, Klinika radiačnej onkológie
Onkologický ústav sv. Alžbety, s.r.o.
Heydukova 10
812 50 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: almolnar@ousa.sk

Obdrženo/Submitted: 15. 7. 2009

Přijato/Accepted: 18. 8. 2009

Prsník zachováajúca liečba u včasných štádií karcinómu prsníka – kvadrantektómia s následnou externou rádioterapiou na celý prsník – je preverená časom a s malými zmenami sa používa viac ako 40 rokov s dobrými výsledkami. Rovnaké prežívanie u mastektomovaných pacientok a pacientok po prsníku zachováávajúcej operácii s adjuvantnou rádioterapiou s systémovou terapiou alebo bez nej umožnilo štandardné zaradenie menej agresívnej liečby u včasných štádií karcinómu prsníka [1,2].

Štandardným terapeutickým postupom u I. a II. klinického štádia ochorenia je limitovaný chirurgický zákrok a následne rádioterapia na celý prsník, s systémovou liečbou alebo bez nej.

Rádioterapia spočíva v ožiarení celého prsníka externou rádioterapiou tumoróznou dávkou 46–50 Gy v 25 frakciách, čo predstavuje ožarovanie každý pracovný deň po dobu 5 týždňov s následnou dosycovacou dávkou – boostom – formou jedného priameho poľa alebo formou intersticiálnej brachyterapie. Celková doba liečby je 6–9 týždňov.

Rozvoj nových technológií umožňuje stanoviť cieľový objem rádioterapie s vysokou presnosťou, čím klesá radiačná toxicita.

Novou koncepciou liečby včasných štádií karcinómu prsníka je u selektovaných pacientok pooperačná akcelero- vaná parciálna brachyterapia ako sólo terapeutický postup [3].

Význam rádioterapie spočíva v eliminácii subklinických tumorov v zachovanom prsníku po konzervatívnom chirurgickom výkone. 81–100 % lokálnych recidív vzniká v oblasti lôžka po operácii tumoru. To znamená, že ožiarenie celého prsníka vplýva na relaps ochorenia len obmedzene [4].

Pre pacientky s predpokladaným nízkym rizikom lokálnej recidívy sa otvára možnosť ožiarenia len lôžka po operácii tumoru s bezpečnostným lemom [5].

Je tu niekoľko technických možností. Využitie externej rádioterapie 3D CRT, IMRT technik alebo intraoperačnej rádioterapie urýchlenými elektrónami alebo **intersticiálnej brachyterapie** [6,7].

Výhody akcelеровanej intersticiálnej brachyterapie spočívajú vo významnom

Tab. 1. Incidencia relapsu po RT.

Štúdia	Bez RT*	+ RT	APBI**
NSABP-B06	2,7 %	3,8 %	
Ontario	3,6 %	1,0 %	
Milan III	1,5 %	0 %	
W. Beaumont		1,5 %	1,5 %
Ochsner Clinic		3,2 %	0 %
Budapest phase III		1,6 %	2,4 %
rozsah	1,5–3,6 %	0–3,8 %	0–2,4 %

*RT – externá rádioterapia; **APBI (accelerated partial breast irradiation) – akcelero- vaná parciálna intersticiálna brachyterapia

Tab. 2. Porovnanie parciálnej akcelеровanej intersticiálnej brachyterapie u pacientok s vysokým a nízkym rizikom recidívy základného ochorenia [11].

	vysoké riziko	nízke riziko
5-ročná lokálna kontrola	93,6 %	97,8 %
% lokálnych recidív	4,4 %	2,2 %
5-ročné celkové prežitie	89,5 %	92,1 %

medzi oboma skupinami nie je signifikantný rozdiel

Tab. 3. Porovnanie liečebných modalít: parciálna akcelеровaná intersticiálna brachyterapia vs externá rádioterapia vs externá rádioterapia + dosycovacia dávka (boost) [12].

BRT	RAT	RAT + boost
lok. relaps 7 r.	lok. relaps 7 r.	lok. relaps 7 r.
6,7 %	11,4 %	8,3 %
7 r. bezrelaps. prež.	7 r. bezrelaps. prež.	7 r. bezrelaps. prež.
79,8 %	73,5 %	77,7 %
kozmetický efekt	kozmetický efekt	kozmetický efekt
výborný 84,4 %	výborný 85,1 %	výborný 68,3 %
asymtomat. tuk. nekroza 20 %		asymtomat. tuk. nekroza 20,6 %

skrátení celkového času ožarovania zo 6–9 týždňov na jeden týždeň, pri nízkej perioperačnej morbidite, 5-ročnej lokálnej kontrole porovnateľnej s externou rádioterapiou + boost dávkou a výborným kozmetickým efektom [8–10].

V tab. 1 je porovnanie incidencie relapsu ochorenia v niektorých štúdiách bez adjuvantnej rádioterapie, pri externej pooperačnej rádioterapii a poope-

račnej akcelеровanej parciálnej intersticiálnej brachyterapii. Rozsah relapsov pre jednotlivé modalit je 1,5–3,6 %, 0–3,8 % a 0–2,4 %, čo sú prakticky rovnaké hodnoty.

Štúdia Patela et al z roku 2008, ktorá porovnávala 5-ročnú lokálnu kontrolu, percentá lokálnych recidív a celkové 5-ročné prežívanie medzi vysokorizikovou skupinou a skupinou pacientok

Tab. 4. Akútne a neskoré sprievodné reakcie pri ožarovaní aplikátorom MammoSite [23–25].

inflamácia kože	58 % pacientok
zmeny farby kože	31 % pacientok
seróm	31 % pacientok
teleangiektázie	8 % pacientok
fibróza	7 % pacientok
absces	5 % pacientok
zápal prsníka	5 % pacientok
bolesť prsníka	5 % pacientok
nekróza tuku	5 % pacientok
hematóm	3 % pacientok
fistula	3 % pacientok

s nízkym rizikom recidívy, nepreukázala signifikantný rozdiel v uvedených parametroch (tab. 2) [11].

V štúdií Polgára et al z roka 2004 (tab. 3) sú porovnané sedemročné výsledky lokálneho relapsu, bezrelapsového prežívania, kozmetického efektu a prítomnosť asymptomatickej tukovej nekrózy medzi terapeutickými modalitami – sólo brachyterapia, sólo externá rádioterapia a externá rádioterapia + boost. U týchto liečebných metód nie je v jednotlivých sledovaných parametroch signifikantný rozdiel [12].

Parciálna akcelerovaná intersticiálna brachyterapia môže byť realizovaná v čase operácie, keď sa v priebehu operačného výkonu zavádzajú aplikátory. Výhodou je presná vizuálna lokalizácia cieľového objemu ako aj to, že pacientka absolvuje len jednu anestézu. Nevýhodou je, že nie je známa definitívna histológia aj s prognostickými faktormi. V prípade, že sa následne ukáže, že pacientka nie je vhodná na tento typ terapie, absolvuje dosycovaciu dávku (boost) a pokračuje externou rádioterapiou [13,14].

Pooperačná parciálna akcelerovaná intersticiálna brachyterapia sa zahajuje po zhojení operačnej jazvy, maximálne do dvanástich týždňov po operácii a jej výhodou je známa definitívna histológia aj s prognostickými faktormi.

Nevýhodou je potreba krátkodobej celkovej anestézy. Veľmi starostlivo musí

Tab. 5. Akútne a neskoré sprievodné reakcie po multikatétrovej intersticiálnej brachyterapii [15,27–29].

bolesť	20 % pacientok hematóm
90 % pacientok lokálna zápalová reakcia	1–2 % pacientok
absces	0,1 % pacientok
fibróza (90 % asymptomatická)	27 % pacientok po 5 rokoch od aplikácie
asymptomatická nekróza tuku	16 % pacientok
teleangiektázie okolo vpichov	1,5 % pacientok
bolesti prsníka	1,1 % pacientok
edém prsníka	1,2 % pacientok

býť lokalizovaný cieľový objem. Na tento účel sa využívajú všetky dostupné informácie o rozsahu a lokalizácii tumoru – predoperačná mamografia, MR, ak bola robená, operačný nález, pooperačná sonografia alebo/a CT a zlatým štandardom sú chirurgické klipy umiestnené v pooperačnom lôžku [15,16].

Podľa štúdie Johanssona et al z roka 2003 na Aldersonovom fantóme je významne rozdielne radiačné zaťaženie vzdialených ako aj príľahlých orgánov v ožarovanom objeme. Pri ožarovaní ľavého prsníka parciálnou akcelerovanou intersticiálnou brachyterapiou aj externou rádioterapiou sú kostná dreň aj vzdialené orgány zaťažené 1,0–1,4 % predpísanej dávky. Avšak vo vzdialenosti 50 mm od cieľového objemu (ľavé pľúca, srdce) pri ožarovaní brachyterapiou dochádza až k 90% redukcii dávky oproti ožiareniu externou rádioterapiou [17].

Plánovaný ožarovaný objem (PTV) je tvorený pooperačnou kavitou + 2–3 cm lemom [18].

Stanovujeme ho z predoperačnej MMG, USG, operačného nálezu, jazvy a chirurgických klipov, pooperačnej sonografie, prípadne pooperačného CT.

Indikácia parciálnej akcelerovanej intersticiálnej brachyterapie

NSABP B 39/RTOG 0413

- tumor T1, T2 do veľkosti 30 mm
- histológia nie lobulárny karcinóm
- N0 (max. 3 pozit. LU bez známok perikapsulárneho šírenia)
- jedno ložisko
- negatívne resekcčné kraje
- neprítomnosť EIC

- pozit. Er, Pr
- grading 1, 2
- vek nad 40 rokov [19–21]

Kontraindikácie parciálnej akcelerovanej intersticiálnej brachyterapie

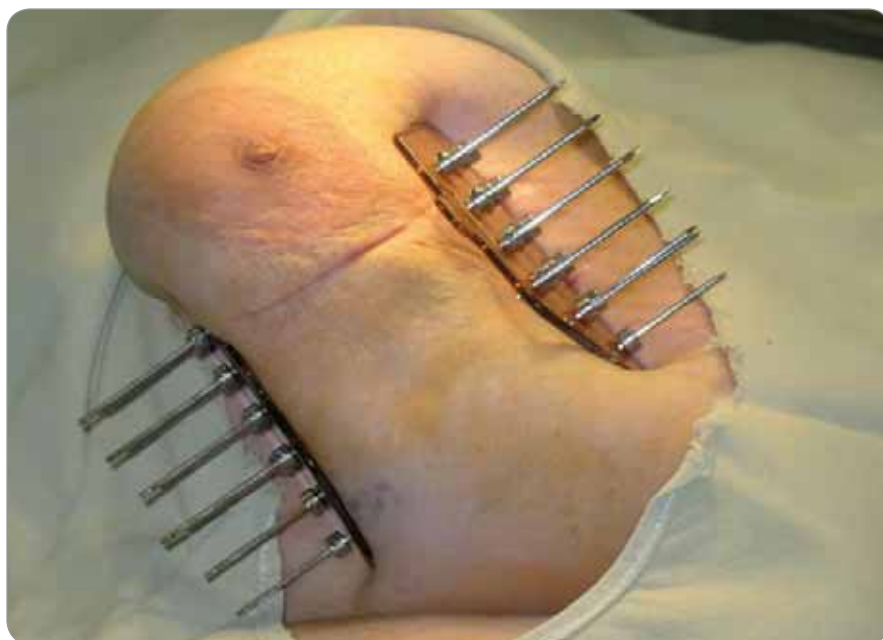
NSABP B 39/RTOG 0413

- invazívny lobulárny karcinóm
- EIC +
- G3
- bilaterálny karcinóm
- štádium III a IV
- pozitívne histologické okraje
- gravidita a kojenie
- psychiatrické ochorenie
- technicky nemožná aplikácia
- karcinóm prsníka v anamnéze
- iná malignita v anamnéze

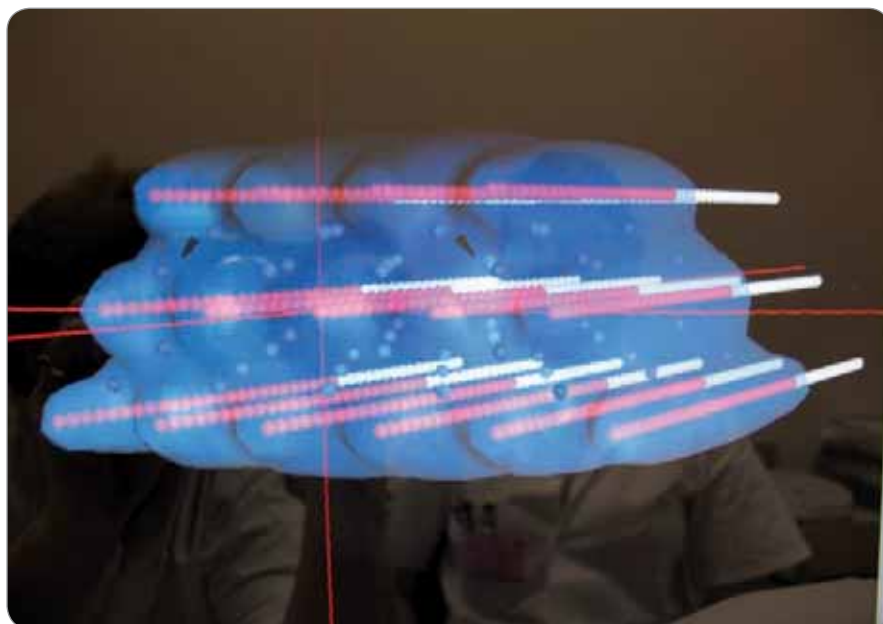
Technicky je možné použiť aplikátor MammoSite alebo multikatétrovú intersticiálnu aplikáciu.

MammoSite

Implantácia balónikového aplikátora sa robí v priebehu operačného výkonu, alebo po zhojení operačnej jazvy v krátkodobej celkovej anestéze. Kavita, ktorá ostala po operácii, musí mať väčší priemer ako 30 mm. Vzdialenosť povrchu balónika od kože musí byť rovná alebo väčšia ako 7 mm. Dávka sa počíta na vzdialenosť 10 mm od povrchu balónika. Celková dávka je 34 Gy, jednotlivá dávka 3,4 Gy/frakciu 2krát denne v 6-hodinovom intervale [22]. Výskyt akútnych, aj neskorých postradiačných reakcií je vyšší ako pri multikatétrovej intersticiálnej brachyterapii, čo znázorňuje tab. 4 [23–25].



Obr. 1. Trojrovinná intersticiálna brachyterapia pätnástimi kovovými ihlami.



Obr. 2. Priestorové znázornenie ožarovaného objemu.

Multikatétrová intersticiálna brachyterapia

Multikatétrová intersticiálna brachyterapia sa najčastejšie realizuje po zhojení operačnej jazvy. Interval medzi operáciou a rádioterapiou by nemal byť dlhší než 12 týždňov. Optimálny interval doteraz nebol definovaný [4].

Aplikátory sa zavádzajú v krátkodobej celkovej anestéze pomocou štandardizovaných šablón (templates).

Možno použiť ak kovové ihly, tak aj plastické katétre formou dvoj- až trojrovinnej aplikácie, najčastejšie v počte 7–15 aplikátorov.

Jednotlivá dávka na frakciu je 4 Gy/ 2 frakcie denne a 6 hod/4–5 dní v týždni. Tumoróznú dávku možno počítať geometricky na 85% izodózu alebo pri výpočte dávky prostredníctvom CT na 95–100% izodózu zakresleného PTV (anatomický objem) [18,26].

Akútne sprievodné reakcie sú znázornené v tab. 5.

V rokoch 2004–2008 sme parciálnou akcelеровanou multikatétrovou intersticiálnou brachyterapiou ožiarili 53 selektovaných pacientok. Priemerný vek bol 61 rokov (38–76 rokov).

Histológia: adenokarcinóm G1, G2 a 1krát lobulárny karcinóm. Priemerná veľkosť tumoru 8 mm (1–22 mm). Ani jedna pacientka nemala pozitívne lymfatické uzliny, ani jedna pacientka nemala pozitívny histologický okraj resekátu.

Sledované prognostické faktory: hormonálne receptory Er, Pr, C-erbB-2, p53, E-cadherin, Ki67, HER-2. U všetkých pacientok vyzneli ako priaznivý prognostický znak s nízkym metastatickým potenciálom.

Tumor bol najčastejšie lokalizovaný v pravom prsníku (30 pacientok) a hornom laterálnom kvadrante (32 pacientok). Hormonálnu terapiu podstúpilo 32 pacientok a chemoterapiu 6 pacientok.

Neštandardnou indikáciou bol u dvoch pacientok veľký prsník a u troch pacientok druhý prsník, keď prvý bol v minulosti ožiarený externou rádioterapiou (z dôvodu kríženia ožarovaných polí).

Technika

Po starostlivom stanovení cieľového objemu (predoperačná MMG, USG, operačný nález, pooperačné CT s lokalizáciou klipov) – operačná kavita + jazva + 2 cm lem sme v krátkodobej celkovej anestéze pomocou šablón zaviedli kovové ihly (7–15) v dvoch, častejšie troch rovinách (obr. 1). Výpočet dávky do roka 2008 sme robili podľa Parížskeho dozimetrického systému na plánovacom systéme PLATO, keď dávkové body boli v strede rovnostranných trojuholníkov a tumorózna dávka sa počítala na 85% izodózu (obr. 2). Od začiatku roka 2008 sme prešli na výpočet z CT (objem podľa anatómie) (obr. 3).

Zdroj žiarenia: ^{192}Ir , microSelectron (Nucletron). Jednotlivá dávka 4,0 Gy 2krát denne s 6-hodinovým intervalom, do celkovej dávky 32 Gy.

Sprievodné reakcie

akútne:

hematóm	43 pacientok
infekcia	3 pacientky

neskoré:

bolesť v prsníku	2 pacientky
tuková nekróza	1 pacientka
olejová cysta	1 pacientka

Podobne ako je udávané v literatúre, najčastejšou akútnou sprievodnou reakciou bol rôzne vyznačený hematóm. Ostatné sprievodné reakcie sa vyskytli len zriedkavo.

U piatich pacientok sa v sledovanom období vyskytlo druhé malígne ochorenie:

melanoma malignum	
v capilitiu	1 pacientka
carcinoma corporis uteri	2 pacientky
carcinoma vaginae in situ	1 pacientka
struma maligna	1 pacientka

Za sledované obdobie (2–50 mesiacov) sme u všetkých pacientok hodnotili kozmetický efekt ako dobrý až výborný, pričom vo výraznej miere závisel predovšetkým od chirurgického zákroku.

Ani u jednej pacientky nebola diagnostikovaná lokálna recidíva, avšak u dvoch pacientok po 24 mesiacoch vznikol karcinóm v kontralaterálnom prsníku.

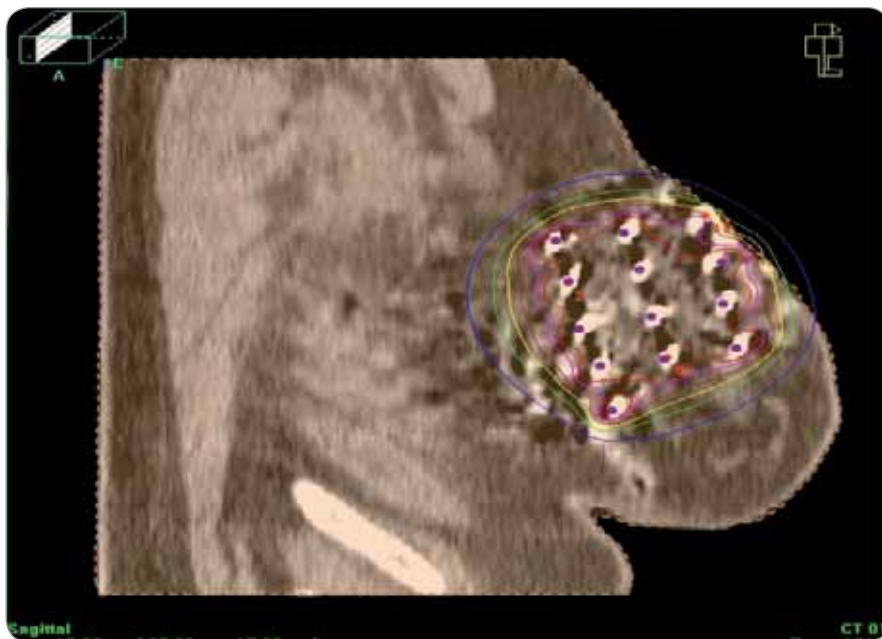
Celkové prežívanie bolo 96 %. Jedna pacientka zomrela na generalizáciu základného ochorenia a jedna pacientka zomrela na generalizáciu malígneho melanómu.

Záver

Rádioterapia je lokálna liečba, ktorej úlohou je znížiť percento lokálnych recidií. V liečbe lokalizovaného karcinómu prsníka má štandardné postavenie.

Klasická schéma pooperačnej rádioterapie je externá rádioterapia na celý prsník v TD 46–50 Gy konvenčnou frakcionáciou (5 týždňov) + dosycovacia dávka (boost) 10–16 Gy, čo predlžuje čas liečby o ďalšie dva až tri týždne.

Úlohou parciálnej akcelerovanej rádioterapie, ožiarenia v krátkom čase (4–5 dní), je znížiť riziko recidívy v oblasti lôžka po operácii tumoru. Počet lokálnych recidií u selektovaných pacientok je 0–4 %, čo je porovnateľné s konvenčnou externou rádioterapiou, pričom pozitívom sú zlepšená kvalita života počas liečby a znížené náklady na liečbu [11,31,32]. Špecifické, aj 5-ročné prežitie je rovnaké ako pri adjuvantnej ex-



Obr. 3. Izodózový plán pri plánovaní z CT.

ternej rádioterapii + dosycovacej dávke [3,7,33].

Výhodou akcelerovanej parciálnej brachyterapie je okrem výrazného skrátenia doby terapie aj minimálna toxicita a výborný kozmetický efekt.

Literatúra

- Jacobson JA et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 907–911.
- Fischer B et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 333(22): 1456–1461.
- Van Linbergen E, Weltens C. New trends in radiotherapy for breast cancer. *Curr Opin Oncol* 2006; 18(6): 555–562.
- Smith BD, Arthur DW, Bucholz TA et al. The concept of APBI – Scientific rationale – Clinical basis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(5): 1281–1289.
- Heimann R, Powers C, Halpern HJ et al. Breast preservation in stage I and II carcinoma of the breast. *Cancer* 1996; 78(8): 1722–1730.
- Sauer G et al. Partial breast irradiation after breast-conserving surgery. *Strahlenther Onkol* 2005; 181(1): 1–8.
- Kaufman SA, DiPetrillo TA, Price LL et al. Long-term outcome and toxicity in a Phase III trial using HDR multicatheter interstitial brachytherapy for T1/T2 breast cancer. *Brachytherapy* 2007; 6(4): 286–292.
- Kuske RR et al. A phase I/II trial of brachytherapy alone following lumpectomy select breast cancer: toxicity analysis of Radiation Therapy Oncology Group 9517. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54 (2 Suppl 1): A–151.
- Kuske RR et al. A phase II trial of brachytherapy alone following lumpectomy for stage I or II breast cancer: initial outcomes of Radiation Therapy Oncology Group 9517. *J Clin Oncol* 2004; 22 (Suppl 14): A–565.

- Das RK, Patel R, Shah H et al. 3D CT-based HDR breast brachytherapy implants: Treatment planning and quality assurance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(4): 1224–1228.
- Patel RR, Christensen ME, Hodge CW et al. Clinical outcome analysis in "high-risk" versus "low-risk" patients eligible for national surgical adjuvant breast RTOG 0413 trial: five-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(4): 970–973.
- Polgar C, Major T, Fodor J et al. HDR brachytherapy alone vs whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast-conserving surgery: seven-year results of a comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(4): 1173–1181.
- Heeres PH, Mak AC, de Loo HJ et al. Breast preserving therapy: shorter treatment duration by the peroperative introduction of iridium guide needles. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991; 135(24): 1084–1088.
- Cuttino LW, Todor D, Arthur DW et al. CT-guided multicatheter insertion technique for partial breast brachytherapy: reliable target coverage and dose homogeneity. *Brachytherapy* 2005; 4(1): 7–10.
- Perera F, Chisela F, Stitt L et al. TLD skin dose measurements and acute and late effects after lumpectomy and HDR brachytherapy only for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(5): 1283–1290.
- Soumarová et al. Principles of post-resection brachytherapy of solid tumors using HDR afterloading. *Rozhl Vhir* 2003; 82(6): 301–306.
- Johansson B et al. Phantom study of radiation doses outside the target volume brachytherapy versus external radiotherapy of early breast cancer. *Radiother Oncol* 2003; 69 (1): 107–112; 27.
- Nag S. HDR brachytherapy: its clinical applications and treatment guidelines. *Technol Cancer Res Treat* 2004; 3(3): 269–287.
- Blamey R. British Association of Surgical Oncology (BASO) III trial: Comparing wide local excision alone with wide local excision plus radiotherapy in small well differentiated breast cancers. *Europ J Canc* 2000; 36 (Suppl. 5).
- Soumarová R et al. Faktory ovplyvňujúci vznik lokálnorecidívy a vzdialené diseminácie u pacientek s prs zachovávacím chirurgickým výkonom a pooperačným

dioterapii. *Onkologie v gynekologii a mammologii* 2001; 88–91.

21. Růžičková J et al. Samostatná peroperační interstiální HDR Brachyterapietapie u časných stadií karcinomu prsu-první výsledky klinické studie. *Klin Onkol* 2005; 18(1): 15–18, 22.

22. Major T et al. Dosimetric comparisons between HDR interstitial and MammoSite balloon brachytherapy for breast cancer. *Radiother Oncol* 2006; 79(3): 321–328.

23. Vicini FA, Antonoucci JV, Wallace M et al. Long-term efficacy and patterns of failure after accelerated partial breast irradiation: a molecular assay-based clonality evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(2): 341–346.

24. Bickell NA, Wang JJ, Oluwole S et al. Missed opportunities: radical disparities in adjuvant breast cancer treatment. *J Clin Oncol* 2006; 24(9): 1357–1362.

25. Albrand G, Terret C D. Early breast cancer in the elderly: assessment and management considerations. *Drugs Aging* 2008; 25(1): 35–45.

26. Bovi J, Qi XS, White J et al. Comparison of three accelerated partial breast irradiation techniques: treatment effectiveness based upon biological models. *Radiother Oncol* 2007; 84(3): 226–227.

27. Wazer DE, Lowther D, Boyle T et al. Clinically evident fat necrosis treated with HDR brachytherapy alone or early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(1): 107–111.

28. Benitez PR, Chen PY, Vicini PA et al. Partial breast irradiation in breast conserving therapy by way of interstitial brachytherapy. *AM J Surg* 2004; 188(4): 355–364.

29. Wazer DE, Berle L, Graham R et al. Preliminary results of a phase I/II study of HDR brachytherapy alone

for T1/T2 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(4): 889–897.

30. Nose T, Komoike Y, Yoshida K et al. A pilot study of wider use of accelerated partial breast irradiation: intraoperative margin-directed re-excision combined with sole HDR interstitial brachytherapy. *Breast Cancer* 2006; 13(3): 289–299; 25.

31. Hannoun-Lévi JM, Marsiglia H, Garbay JR. Preview Irradiation partielle du sein: pourquoi, comment? (fre; includes abstract) *Cancer Radiothérapie: Journal De La Société Française De Radiothérapie Oncologique* 2003; 7(3): 200–209.

32. Stevens MJ, Cooper SG, Cross P et al. Accelerated partial breast irradiation using interstitial high dose rate iridium brachytherapy: Early Australian experience and review of the literature. *Australas Radiol* 2006; 50(2): 143.

Analýza nákladů na cílenou biologickou léčbu pacientů s metastatickým karcinomem ledviny

Economic Evaluation of Targeted Biologic Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma

Ondráčková B.^{1,2}, Demlová R.², Komínek J.²

¹ Farmakologický ústav LF MU, Brno

² Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: V léčbě pokročilého karcinomu ledvin se v posledních letech začala využívat cílená biologická léčba, která prokázala svou účinnost v řadě klinických studií i v reálné klinické praxi. Určitou limitací jejich podání však zůstává vysoká finanční náročnost. Přesná data pro stanovení nákladové efektivity v ČR dosud chybějí, pokusili jsme se proto zhodnotit celkové náklady na terapii mRCC v komplexním onkologickém centru u pacientů léčených sunitinibem a/nebo sorafenibem. **Soubor pacientů a metody:** Celkem 31 pacientů bylo v období 06/2006–09/2009 léčeno jedním z inhibitorů kináz a sledováno minimálně 12 měsíců. Hodnocen byl klinický stav (vývoj onemocnění, nežádoucí účinky, redukce dávek) a přímé náklady zaznamenané v komplexním onkologickém centru (medikace, vyšetření, hospitalizace). **Výsledky:** Multikinázové inhibitory byly u většiny pacientů podány v 2. linii léčby; 1. linií byl nejčastěji INF- α (86,7%). Náklady na jeden měsíc terapie do progresu onemocnění se pohybují průměrně ve výši 94 141,8 Kč (sunitinib: doba do progresu 11 měsíců, náklady 1 267 648,5 Kč; sorafenib: doba do progresu 8 měsíců, náklady 896 670,1 Kč). Inkrementální poměr nákladové efektivity byl 123 659,5 Kč za měsíc bez PD u pacientů léčených sunitinibem vs sorafenibem. Ve fázi progresu mRCC jsou měsíční náklady průměrně 45 767,0 Kč; u více než poloviny pacientů je po PD zvolena sekvenční terapie (po selhání sunitinibu byl podán sorafenib a opačně), ostatní jsou léčeni pouze podpůrnou medikací. Během sledovaného období zemřelo 16 pacientů, průměrné náklady od podání inhibitorů kináz do úmrtí (medián 12 měsíců) byly 1 180 795,4 Kč. U čtvrtiny pacientů nebyla dosud zaznamenána progres (medián doby bez progresu: sunitinib 18 měsíců, sorafenib 14 měsíců). **Závěr:** Celkové náklady na terapii pacientů s mRCC jsou do progresu onemocnění z více než 95 % tvořeny cenou léku, u progredujících pacientů tvoří léky více než 90 % celkových nákladů. Srovnáním preparátů jsme zjistili, že v 2. linii terapie mRCC lze za cenu 123 659,5 Kč dosáhnout jednoho měsíce bez PD při léčbě sunitinibem ve srovnání se sorafenibem.

Klíčová slova

farmakoekonomika – cílená léčba – sunitinib – sorafenib – karcinom ledviny

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.



Mgr. Barbora Ondráčková
Farmakologický ústav LF MU
Kamenice 5
625 00 Brno
email: bondrac@med.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 11. 6. 2010
Přijato/Accepted: 29. 6. 2010

Summary

Backgrounds: Targeted biologic therapy has been proven to be effective compared to the current therapy of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) in clinical studies as well as in actual clinical practice, but its high cost is a potentially limiting factor. Since the local cost-effectiveness analysis is missing, we assessed the cost of sunitinib and sorafenib in the treatment of mRCC in a comprehensive cancer centre. **Patients and Methods:** A total of 31 patients were treated with sunitinib and/or sorafenib between 06/2006 and 09/2009 and then followed for at least 12 months. Clinical (disease progression, adverse events, dose reduction) and cost data (medication, examination, hospitalization) were assessed in the comprehensive cancer centre (1€ = 25.78 CZK). **Results:** The multikinase inhibitors were the second line treatment for most patients after INF- α therapy failure (86.7%). The mean cost per month to progression (PD) was 94,141.8 CZK/3,651.7 € (sunitinib: 11 months to PD, cost to PD 1,267,648.5 CZK/49,171.8 €; sorafenib: 8 months to PD, cost to PD 896,670.1 CZK / 34,781.6 €). The incremental cost-effectiveness ratio was 123,659.5 CZK / 4,796.7 € per progression-free month in sunitinib vs sorafenib patients. The mean cost per month after PD was 45,767.0 CZK/1,775.3 € with sequential therapy (sorafenib after sunitinib failure and vice-versa in more than half of patients) or best supportive care. 16 patients died during the study period with mean cost of 1,180,795.4 CZK/45,802.8 € per 12 months (median between treatment initiation with sunitinib or sorafenib and death). 8 patients (26%) did not achieve progression (median progression-free survival to 09/2009: sunitinib 18 months, sorafenib 14 months). **Conclusion:** The cost of medication made up more than 95% of total costs to PD and more than 90% after PD. The cost per progression-free month was 123,659.5 CZK/4,796.7 € in mRCC patients treated with sunitinib vs sorafenib.

Keywords

pharmacoeconomics – targeted therapy – sunitinib – sorafenib – renal cell carcinoma

Východiska

Incidence novotvarů v České republice vykazuje za posledních 20 let vzrůstající tendenci, úmrtnost však od druhé poloviny 90. let pomalu klesá. Zhoubné nádory ledvin postihují častěji muže (4,6 % všech nádorů) než ženy (2,8 % všech nádorů); maximální výskyt je mezi 55–74 lety u obou pohlaví [1]. V léčbě pokročilého karcinomu ledviny se uplatňují různé léčebné modalities. Nefrektomie může mít kurativní charakter v případě resekovatelného primárního nádoru ledviny či resekovatelné metastázy, u mnohočetného metastatického onemocnění je zvažována a prováděna s paliativním záměrem s cílem odstranění symptomů tak, aby následně mohla být zahájena farmakoterapie některým z biologických preparátů, případně kombinací s chemoterapií. Nejčastěji jsou pacientům podávány cytokiny interferon- α a interleukin-2, u nichž se odpověď na léčbu pohybuje okolo 15 % [2]. Velké naděje jsou vkládány do nové biologické léčby, která cíleně inhibuje vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF). Karcinom ledviny je charakteristický vysokou produkcí VEGF, který způsobuje bohatou vaskularizaci nádorové tkáně a tvorbu metastáz v jinak neobvyklých lokalizacích (např. štítná žláza, prs) [3]. Pokles koncentrace VEGF vede k apoptóze endoteliálních buněk, zamezení cévního zásobení nádoru a tím k jeho nekróze; zároveň může dojít i ke spontánní regresi metastáz (např. plicních, jaterních)

[4–7]. Inhibovat VEGF lze pomocí multikinázových inhibitorů (sorafenib, sunitinib). Jedná se o perorální preparáty, které jsou v současné době indikovány u pokročilého či metastatického renálního karcinomu po selhání či intoleranci imunoterapie interferonem- α (INF- α) či interleukinem-2 (IL-2) u pacientů s ECOG performance status 0–1 a bez CNS metastáz; sunitinib lze nově podat i pacientům s nízkým a středním rizikem v 1. linii.

Hlavním omezením podání těchto látek je jejich vysoká cena, což vede k rozsáhlým diskuzím na téma finanční náročnosti léčby novými cílenými biologickými léky s ohledem na poměrně krátkou dobu přežívání pacientů. Ve vyspělém světě je možné pozorovat odlišné přístupy k financování takovéto léčby, která významně odčerpává prostředky jednotlivých zdravotnických systémů. Za účelem podpory úhrady těchto produktů jsou v jednotlivých zemích publikovány odborné práce na téma nákladové efektivity multikinázových inhibitorů, nejčastěji vyjádřené jako cena za rok získaného kvalitního života (tzv. QALY). Cílem naší práce bylo vytvořit analýzu nákladů na terapii metastatického karcinomu ledviny z pohledu plátce zdravotní péče u pacientů komplexního onkologického centra, jimž byly po selhání předchozí léčby podány multikinázové inhibitory (sorafenib a/nebo sunitinib), ve vztahu k progresi onemocnění.

Souhrn pacientů a metody

Do analýzy bylo zařazeno celkem 31 pacientů komplexního onkologického centra, u nichž byla zahájena léčba jedním z inhibitorů kináz v období od 2. poloviny roku 2006 (vstup přípravků na trh v České republice) do listopadu 2008; každý pacient byl sledován minimálně po dobu následujících 12 měsíců od zahájení terapie (s výjimkou pacientů, kteří zemřeli). Na základě zdravotnické dokumentace byla zpracována anamnéza, klinický stav při zahájení terapie a jeho vývoj po podání sledovaných přípravků, nežádoucí účinky, redukce dávek nebo změna terapie a dále náklady z pohledu plátce zdravotní péče zaznamenané v onkologickém centru a rozdělené na klinická vyšetření, zdravotní výkony, medikaci a hospitalizaci. Cílem bylo stanovit dobu do progresu dle zvolené medikace a zejména měsíční náklady na pacienta užívajícího sorafenib nebo sunitinib, a to odděleně ve fázi bez progresu onemocnění, progredujícího a opětovně progredujícího onemocnění až do úmrtí. Měsíční náklady byly u všech pacientů stanoveny jako polovina dvouměsíčního cyklu, neboť schéma podávání přípravku s obsahem sunitinibu je šestitýdenní (čtyři týdny terapie a dva týdny bez terapie), sorafenib užívají pacienti denně. Výsledky byly zpracovány jako průměr nebo medián v programu Microsoft® Excel 2002.

Výsledky

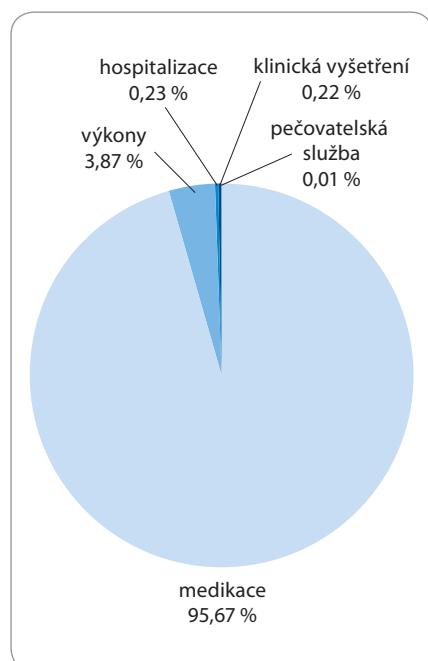
Z celkového počtu 31 pacientů s průměrným věkem 57 let (29–72 let) při zahá-

Tab. 1. Základní charakteristika pacientů.

pacienti (N)	31
věk (min-max)	52 let (29–72 let)
muži	24 (74 %)
nefrektomie	28 (90 %)
linie léčby inhibitory kináz	
2. linie	21 (68 %)
3. linie	8 (26 %)
4. linie	1 (3 %)
5. linie	1 (3 %)

Tab. 3. Nežádoucí účinky zaznamenané po podání sunitinibu a/nebo sorafenibu.

NÚ	N (%)
palmoplantární syndrom	16 (52 %)
průjem	13 (42 %)
ostatní kožní toxicita	11 (35,5 %)
bolest	10 (32 %)
anorexie	9 (29 %)
únava	9 (29 %)
pálení v ústech	8 (26 %)
pyróza, dyspepsie	5 (16 %)
nespavost	3 (10 %)
návaly horka	3 (10 %)
hypertenze	3 (10 %)

**Graf 1. Struktura celkových nákladů do progresse onemocnění.****Tab. 2. Předchozí terapie metastatického karcinomu ledviny.**

	1. linie*	2. linie	3. linie	4. linie
INFα	26	2	0	0
vinblastin	2	2	0	0
gemcitabin	1	0	0	0
INFα + IL2 + FU	1	2	0	0
INFα + IL2	0	3	0	0
megestrol	0	1	0	1
viblastin + INFα	0	0	1	0
vinorelbin	0	0	1	0

*1 pacient byl v 1. linii v zaslepené studii

jení terapie multikinázovými inhibitory bylo 24 mužů (77 %); s výjimkou 3 pacientů podstoupili všichni v předchozích letech nefrektomii (90 %). Z komorbidit převažovala hypertenzní choroba u více než poloviny pacientů (51,6 %), diabetes mellitus u 22,6 % pacientů a ischemická choroba srdeční u necelých 10 %. U dvou třetin pacientů (21) byly inhibitory kináz podány v druhé linii terapie metastatického karcinomu ledviny, první linií byl u více než 80 % pacientů INF-α (tab. 1, 2).

U 17 pacientů byl po selhání předchozí terapie podán sunitinib. Tři pacienti byli před zaznamenáním progresse onemocnění převedeni na sorafenib z důvodu nežádoucích účinků, 8 pacientům byl podán sorafenib po diagnostikované progresi. Obdobně ve skupině terapie zahájené sorafenibem (14 pacientů) byli z důvodu nežádoucích účinků 2 pacienti převedeni na sunitinib před zaznamenáním progresse, 3 pacienti převedeni na sunitinib po progresi. Nejčastěji se vyskytujícím nežádoucím účinkem byla kožní toxicita projevující se jako palmoplantární syndrom (52 %) nebo exantém, erytém, žlutá kůže, dystrofie a jiná kožní toxicita (35,5 %), dále se u téměř poloviny pacientů (42 %) vyskytl průjem, u třetiny pacientů bolest hlavy, kloubů, svalů nebo jiné lokalizace a rovněž téměř u třetiny pacientů anorexie a únava. U čtvrtiny pacientů byla zaznamenána toxicita v oblasti dutiny ústní (pálení v ústech, zánět sliznice, stomatitida). Celkem 12krát byla pro nežádoucí účinky provedena redukce dávky

(9krát při terapii sunitinibem, 3krát sorafenibem). Nežádoucí účinky vzniklé v souvislosti s podáním multikinázových inhibitorů shrnuje tab. 3.

Celkové náklady na jeden měsíc terapie u pacienta s metastatickým karcinomem ledviny léčeného multikinázovým inhibitorem se před zaznamenáním progresse onemocnění pohybují ve výši 94 141,8 Kč. Tyto náklady jsou z více než 95 % tvořeny cenou léku, 3,87 % tvoří náklady na diagnostické výkony, zbytek představují náklady na ambulantní klinická vyšetření a případné hospitalizace či pečovatelskou službu (graf 1). Během minimálně 12měsíčního sledování pacientů (s výjimkou zemřelých) nebyla zaznamenána progresse onemocnění u jedné čtvrtiny pacientů, u nichž terapie jedním z multikinázových inhibitorů dále pokračuje (průměrně 19 měsíců bez progresse; minimálně – maximálně 12–34 měsíců) při průměrné ceně 87 269,3 Kč za měsíc. U zbylých 23 pacientů byl medián doby do progresse bez ohledu na zvolenou terapii 10 měsíců při průměrné celkové ceně 98 322,6 Kč za měsíc terapie (sunitinib medián 11 měsíců, průměrná cena 102 222,7 Kč za měsíc; sorafenib medián 8 měsíců a průměrná cena 96 071,8 Kč za měsíc; pacienti se změnou terapie pro NÚ před progresí nejsou do statistik jednotlivých látek započítáni) – viz tab. 4. Při porovnání těchto hodnot inkrementálním poměrem nákladové efektivity (podíl rozdílu nákladů a rozdílu počtu měsíců do PD) dojdeme k hodnotě 123 659,5 Kč za

Tab. 4. Přehled nákladů dle klinického stavu pacienta a medikace.

		N	počet měsíců (medián)	cena celkem (Kč)	cena/ měsíc (Kč)
cena do PD celkem (bez ohledu na medikaci či další vývoj)		31	12	1 172 217,5	94 141,8
pacienti bez zaznamenaní PD	sunitinib	4	18	1 594 595,0	91 119,7
	sorafenib	3	14	1 668 981,7	83 449,1
	celkem*	8	15	1 592 664,9	87 269,3
pacienti do PD	sunitinib	10	11	1 267 648,5	102 222,7
	sorafenib	9	8	896 670,1	96 071,8
	celkem*	23	10	1 025 974,9	98 322,6
	celkem	22	4	220 513,6	45 767,0
pacienti od PD do další progrese	sunitinib	4	5	509 725,5	92 677,4
	sorafenib	8	4	311 817,8	59 393,9
	neléčení dále inhibitory kináz	10	3	31 785,4	7 568,0
pacienti po 2PD	celkem	8	5	103 576,3	17 262,7
zemřelí	celkem	16	12	1 180 795,4	83 596,1

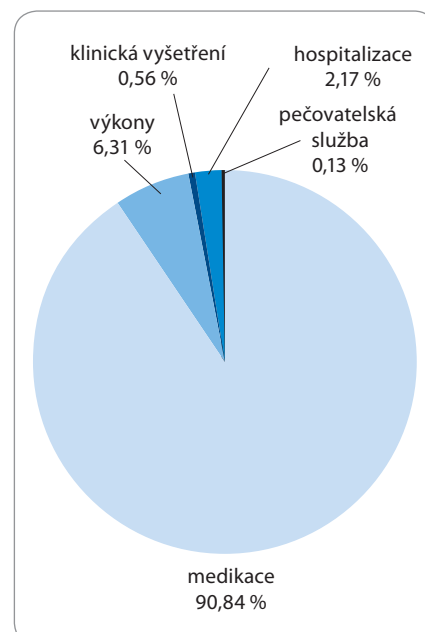
*do souboru celkem jsou zařazeni i pacienti, u nichž byla v daném období z důvodu NÚ změněna medikace a nelze je tak striktně zařadit do skupiny sunitinibu nebo sorafenibu

1 měsíc do PD navíc u pacientů léčených sunitinibem ve srovnání se sorafenibem.

Průměrné měsíční náklady na pacienta ve fázi progresse jsou 45 767,0 Kč (z více než 90 % tvořeno cenou medikace) – viz graf 2, což odpovídá polovině nákladů v období před progresí. Rozdíl lze vysvětlit tím, že téměř polovina pacientů (10 z 22) nebyla po progresi dále léčena multikinázovými inhibitory, často z důvodu dříve zaznamenaných nežádoucích účinků. Ve skupině dále neléčených pacientů činily měsíční náklady 7 568,0 Kč a 7 pacientů zemřelo v průměru do 4 měsíců od zaznamenání progresse (medián 2 měsíce). Celkem 8 pacientů užívalo v období progresse sorafenib s průměrnými měsíčními náklady 59 393,9 Kč; 4 pacienti užívali sunitinib s náklady ve výši 92 677,4 Kč měsíčně. Rozdíl v průměrných měsíčních nákladech lze vysvětlit tím, že ve skupině léčené sorafenibem bylo u některých pacientů zaznamenáno období bez terapie. Další progresse onemocnění byla zaznamenána u 8 pacientů, kteří s výjim-

kou jednoho již nebyli dále léčeni inhibitory kináz, a cena za měsíc se tak pohybovala ve výši 17 262,7 Kč.

Ze sledovaného souboru došlo během definovaného období k úmrtí 16 pacientů v průměru za 14,25 měsíce (medián 12 měsíců) od prvního podání jednoho z inhibitorů kináz. Jeden pacient zemřel před zařazením mezi progredující pacienty po 6 měsících od zahájení terapie sunitinibem, ve fázi progresse onemocnění zemřelo 10 pacientů, po další progresi onemocnění zemřelo 5 pacientů. Náklady za období od prvního podání sunitinibu nebo sorafenibu do zaznamenání úmrtí se průměrně pohybovaly ve výši 1 180 795,4 Kč (83 596 Kč za měsíc). Průměrná doba od zahájení terapie multikinázovými inhibitory po ukončení sledování v listopadu 2009 dosahuje ve skupině pacientů, kteří přežívají, v průměru 21,2 měsíce. Přežívání více než 2 roky od zahájení terapie bylo zaznamenáno u 5 pacientů, z nichž u 2 nebyla dosud diagnostikována progresse (1 pacient léčen 26 měsíců suniti-



Graf 2. Struktura celkových nákladů ve fázi progresse onemocnění.

nibem, druhý pacient léčen 34 měsíců sorafenibem); u ostatních byla léčba zahájena sunitinibem, po progresi byl podáván sorafenib a po dalším zaznamenání progresse jim je podávána jiná onkologická léčba.

Diskuze

Cílem naší práce bylo zhodnotit náklady na terapii pacientů s metastatickým karcinomem ledviny léčených v komplexním onkologickém centru přípravky s obsahem sunitinibu nebo sorafenibu. Cytostatika (L01) zaujímají dlouhodobě v České republice první místo na žebříčku skupin léků dle finančních výdajů. I přes zaznamenaný pokles počtu balení celé skupiny L v letech 2007–2008 došlo v roce 2009 k opětovnému nárůstu spotřeby, přičemž celkové výdaje dlouhodobě vzrůstají. Přípravek s obsahem sunitinibu (Sutent 50 mg) byl v roce 2008 zařazen na 16. místo žebříčku nákladově nejvýznamnějších léčiv předepsaných na předpis v úhradách VZP [8,9]. Účinnost léčby multikinázovými inhibitory u pacientů s metastatickým karcinomem ledviny byla prokázána řadou klinických studií, např. v druhé linii po selhání léčby cytokiny [10–12], jako první linie terapie mRCC [13,14] nebo jako sekvenční terapie (podání sunitinibu po so-

rafenibu se jevílo účinnější než opačně [15]. Vzájemné porovnání sorafenibu a sunitinibu v první linii však dosud nebylo provedeno.

V našich podmínkách byly zveřejněny studie nákladové efektivity inhibitorů kináz pouze jako součást žádostí o stanovení maximální ceny, výše a podmínek úhrady léčivých přípravků, které výrobci registrovaných léčivých přípravků podávají na Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), kde lze on-line nahlížet do jednotlivých spisů správních řízení. Pro vyjádření nákladové efektivity přípravku s obsahem sunitinibu ve srovnání se stávající terapií byl vytvořen inkrementální poměr nákladů na léčbu v ČR dle aktuální úhrady z číselníku (náklady na sunitinib nebo INF- α od zahájení terapie do konce života pacientů) a účinnosti léčby vycházející z klinických dat randomizované studie autorů Motzer et al [13], která porovnává účinnost terapie sunitinibem s INF- α u dosud neléčených pacientů [16]. Výrobce ve své analýze dospěl k částce 324 144 Kč za 1 rok bez progresu onemocnění. SÚKL vytvořil obdobnou analýzu, avšak snížením nákladů na komparátor (INF- α) a vynecháním výše nákladů na terapii od PD do konce života, které by do výpočtu v období do PD neměly být zahrnuty, dospěl k částce 867 946 Kč za rok bez PD. Navíc byly dopočítány náklady na rok získaného života (LYG) jako součet nákladů na terapii do PD s následnou terapií (po selhání sunitinibu 50 % sorafenib, 50 % podpůrná léčba; po selhání INF- α 45 % sorafenib, 45 % sunitinib, 10 % podpůrná léčba) ve vztahu k celkovému prodloužení života (rozdíl sunitinib vs INF- α 4,4 měsíce). Výsledkem je dle SÚKL 698 864 Kč za LYG, v analýze výrobce 433 835 Kč za LYG. Stejnou metodologií jsme se pokusili o výpočet z námi získaných dat, v nichž jsme se omezili pouze na náklady na medikaci (2 304 914 Kč za rok bez PD; 2 605 508 Kč za LYG). Hlavním omezením tohoto porovnání je podání sunitinibu ve 2. linii terapie mRCC v námi zjištěných datech, avšak náklady na komparátor a jeho účinnost pocházejí z 1. linie terapie. Námi zjištěné náklady na terapii sunitinibem jsou vyšší, neboť byl podáván kontinuálně až do PD, avšak v uvažované studii Mot-

Tab. 5. Srovnání nákladové efektivity sunitinibu v 1. linii mRCC dle analýz dostupných na SÚKL s našimi daty z 2. linie terapie mRCC upravenými dle předložené metodologie [16].

		výrobce	SÚKL	naše výsledky
cena medikace do PD	sunitinib	514 277 Kč	502 301 Kč	1 220 785 Kč
	INF- α	110 909 Kč	68 328 Kč	–
doba do PD	sunitinib	11 měsíců	11 měsíců	11 měsíců
	INF- α	5 měsíců	5 měsíců	–
cena od PD do konce života	sunitinib	218 451 Kč	297 847 Kč	278 466 Kč
	INF- α	462 746 Kč	475 570 Kč	–
doba terapie od PD	sunitinib	6 měsíců	6 měsíců	6 měsíců
	INF- α	6 měsíců	6 měsíců	–
inkrementální poměr*				
náklady na 1 měsíc bez PD		66 884 Kč	72 329 Kč	192 076 Kč
náklady na získaný rok bez PD		324 144 Kč	867 946 Kč	2 304 914 Kč
náklady na získaný měsíc života		36 153 Kč	58 239 Kč	217 126 Kč
náklady na získaný rok života (LYG)**		433 835 Kč	698 864 Kč	2 605 508 Kč

*podíl rozdílu v nákladech a rozdílu efektivity dané léčby; **rozdíl celkového přežití sunitinib vs INF- α je 4,4 měsíce

Tab. 6. Srovnání nákladové efektivity sorafenibu u pacientů nevhodných pro terapii INF- α nebo IL-2 nebo po předchozí neúspěšné léčbě těmito látkami dle analýz dostupných na SÚKL s našimi daty z 2. linie terapie mRCC upravenými dle předložené metodologie [17].

		výrobce	naše výsledky
cena do PD	sorafenib	562 725 Kč	838 244 Kč
	sunitinib + PL	308 380 Kč + 80 250 Kč	854 549,5 Kč + 9 535,5 Kč
doba do PD	sorafenib	25 týdnů	8 měsíců
	sunitinib + PL	15,6 týdne	8,6 měsíce
inkrementální poměr*			
náklady na 1 měsíc bez PD		79 375 Kč	43 068 Kč**
náklady na 1 rok bez PD		965 726 Kč	516 820 Kč**

*podíl rozdílu v nákladech a rozdílu efektivity dané léčby; **nižší účinnost i náklady sorafenibu ve srovnání s komparátorem (ICER vyjadřuje cenu za jednotku získanou při léčbě komparátorem ve srovnání se sorafenibem), PL – paliativní léčba

zera et al [13] byla délka terapie 6 měsíců, efekt terapie byl v našich datech i ve studii shodný (doba do PD 11 měsíců). Délka terapie od PD do úmrtí byla rovněž shodná (6 měsíců) – viz tab. 5.

Výpočet nákladové efektivity přípravku s obsahem sorafenibu výrobcem byl proveden pro pacienty nevhodné pro terapii INF- α nebo IL-2 nebo po předchozí neúspěšné léčbě těmito přípravky [17]. Klinická data byla převzata z pod-

skupiny studie TARGET [12], kde bylo prokázáno oddálení progresu o 25 týdnů po 25 týdnech podávání sorafenibu. Jako komparátor byl u 70 % pacientů zvolen sunitinib v délce podávání 107 dnů a paliativní léčba spojená s hospitalizací. Prodloužení doby do progresu bylo díky sunitinibu o 30 % vyšší než placebo větev ve zmíněné studii (celkem 15,6 týdne). Náklady na léčbu byly odvozeny dle aktuálních úhrad, hospitalizace v komplexním onkologickém centru spojená s chemoterapií nebo radioterapií byla vyčíslena na 2 500 Kč/den. Výrobce dospěl inkrementální analýzy k částce 965 726 Kč za 1 rok bez progresu onemocnění. Naše analýza probíhala obdobnou metodologií, avšak opět pouze s omezením na námi sledované pacienty (po neúspěšné předchozí léčbě cytokiny); skupinu paliativní terapie tvoří pacienti, u nichž byl alespoň jeden z inhibitorů kináz v 2. linii podán, avšak terapie selhala nebo se vyskytly nežádoucí účinky a tito pacienti nemohli být dále léčeni cílenou léčbou. Cena farmakoterapie do PD byla ve skupině sorafenibu 838 244 Kč za 8 měsíců; komparátor opět tvořili ze 70 % pacienti léčení sunitinibem (farmakoterapie 1 220 785 Kč za 11 měsíců) a z 30 % paliativní léčba (31 785 Kč včetně výkonů a hospitalizace za 3 měsíce). Při porovnání těchto hodnot zjistíme, že sorafenib je levnější alternativou, zároveň však zkracuje dobu do progresu o 0,6 měsíce (18 dní) – viz tab. 6.

Zahraniční studie nákladové efektivity inhibitorů kináz vyjadřují nejčastěji výsledky jako cenu za QALY (rok získaného života v plné kvalitě), kde účinnost terapie vychází z publikovaných klinických studií zaměřených nejen na délku života, ale i na stanovení kvality života u pacientů s mRCC. Pro stanovení nákladové efektivity sunitinibu byl vytvořen Markovův model, který porovnává první linii léčby s INF- α z celospolečenské perspektivy ve Spojených státech. Cena za QALY dosáhla v inkrementálním poměru s INF- α výše 52 593 USD, rok získaného života 67 215 USD a náklady za rok bez progresu onemocnění 18 611 USD. Bylo prokázáno, že sunitinib je s 65 % pravděpodobností nákladově efektivní ve srovnání s INF- α v první linii léčby mRCC při uvažované hranici ochoty pla-

tit 100 000 USD za 1 QALY [18]. Sunitinib v druhé linii léčby byl hodnocen např. ve Finsku, kde ve srovnání s podpůrnou léčbou (BSC) bylo dosaženo inkrementálního poměru ve výši 30 831 € za 1 rok života a 43 698 € za 1 QALY, což bylo z pohledu plátce považováno za nákladově efektivní [19].

Z pohledu NHS ve Velké Británii byl vytvořen Markovův model, který porovnával nákladovou efektivitu sorafenibu s podpůrnou léčbou v druhé linii léčby mRCC. Inkrementální náklady na 1 QALY byly zjištěny ve výši 75 398 GBP, tedy nad úrovní hranice ochoty platit za 1 QALY (tj. 30 000 GBP), a terapie sorafenibem tak v rámci britského systému nemůže být považována za nákladově efektivní [20]. Podobně jako v našich výsledcích je hlavním determinantem vysokých nákladů cena za samotný lék. Markovův model nákladové efektivity sorafenibu v porovnání s BSC byl proveden i v dalších zemích, např. v Kanadě je výsledkem inkrementální poměr nákladové efektivity (tzv. ICER) 36 046 CAD za získaný rok života, ve Španělsku 37 667 € za QALY, v USA 75 354 USD za QALY [21–23]. Nákladová efektivita jednotlivých přípravků je stanovována s ohledem na vyšší hranice ochoty platit (tzv. willingness to pay) za jednotlivé přidané hodnoty ve srovnání se stávající terapií. Tato hranice se v jednotlivých zemích i systémech liší, proto nelze výsledky zahraničních studií nákladové efektivity jednoznačně přijímat jako univerzálně platné.

Metastatický karcinom ledviny je onemocnění se špatnou prognózou a vysokou mortalitou. Léčba vysoce nákladnými preparáty vykazuje klinickou účinnost, avšak z pohledu farmakoekonomů je nákladová efektivita této léčby diskutabilní. Proto je třeba hledat mezi zástupci jednotlivých odvětví a zájmů (pacienti, lékaři, farmakoekonomové, zdravotní pojišťovny apod.) určité konsenzy, neboť finanční zdroje ve zdravotnictví nejsou neomezené.

Závěr

Pacienti s metastatickým karcinodem ledviny, kteří jsou po selhání předchozí terapie léčeni inhibitory kináz (sunitinib, sorafenib), znamenají pro plátce zdravotní péče vysokou finanční zátěž, na níž

se nejvíce podílí cena léků (více než 95 % ve fázi do progresu onemocnění, více než 90 % ve fázi progresu). Náklady na jeden měsíc terapie do progresu onemocnění se pohybují průměrně ve výši 94 141,8 Kč. U pacientů léčených sunitinibem byl medián doby do progresu 11 měsíců a celkové náklady 1 267 648,5 Kč, u pacientů léčených sorafenibem byl medián doby do progresu 8 měsíců a celkové náklady 896 670,1 Kč. Porovnáním těchto hodnot jsme získali inkrementální poměr nákladové efektivity ve výši 123 659,5 Kč za 1 měsíc bez progresu při léčbě sunitinibem ve srovnání se sorafenibem. Ve fázi progresu mRCC se měsíční náklady pohybovaly průměrně ve výši 45 767,0 Kč, kdy u více než poloviny pacientů byla zvolena sekvenční terapie (po selhání sunitinibu byl podán sorafenib a opačně), ostatní již byli léčeni pouze podpůrnou medikací. Průměrná doba od zahájení terapie multikinázovými inhibitory po ukončení sledování ve skupině přežívajících pacientů byla 21,2 měsíce. Ze srovnání námi dosažených výsledků z reálné klinické praxe s modelovými farmakoekonomickými analýzami lze vyvodit, že výsledky inkrementálního poměru jsou vysoce citlivé na vyšší náklady na farmakoterapii, která se nám jeví ve srovnání s reálnou praxí značně podhodnocena (podávání inhibitorů kináz probíhá až do PD, avšak v analýzách uváděno pouze několik týdnů jako v klinických studiích). Rovněž účinnost terapie multikinázovými inhibitory bude vhodné dále potvrdit v klinické praxi a následně připravit analýzy přímým porovnáním se stávající terapií pro 1. i 2. linii terapie mRCC.

Literatura

1. Uziš.cz. Novotvary 2007. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR 2010 [citováno: 31. května 2010]. Dostupné z: www.uzis.cz.
2. Johannsen M, Brinkmann OA, Bergmann L et al. The Role of Cytokine Therapy in Metastatic Renal Cell Cancer. *Eur Urol Suppl* 2007; 6: 658–664.
3. Papac RJ, Poo-Hwu WJ. Renal cell carcinoma: A paradigm of lanthanoid disease. *Am J Clin Oncol* 1999; 22(3): 223–231.
4. Lokich J. Spontaneous regression of metastatic renal cancer: case report and literature review. *Am J Clin Oncol* 1997; 20(4): 416–418.
5. Freed SZ, Halperin JP, Gordon M. Idiopathic regression of metastases from renal cell carcinoma. *J Urol* 1977; 118(4): 538–542.
6. Marcus SG, Choyke PL, Reiter R et al. Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy. *J Urol* 1993; 150 (2 Pt 1): 463–466.

7. Wyczółkowski M, Klima W, Bieda W et al. Spontaneous regression of hepatic metastases after nephrectomy and metastasectomy of renal cell carcinoma. *Urol Int* 2001; 66(2): 119–120.
8. Uzis.cz. Ekonomické informace ve zdravotnictví 2008. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR 2009 [citováno: 31. května 2010]. Dostupné z: www.uzis.cz.
9. Sukl.cz. Spotřeba léčiv v České republice v roce 2009. Státní ústav pro kontrolu léčiv 2010 [citováno: 31. května 2010]. Dostupné z: www.sukl.cz.
10. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295(21): 2516–2524.
11. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(1): 16–24.
12. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125–134.
13. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2): 115–124.
14. Szczylik C, Demkow T, Staehler M et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon in patients with advanced renal cell carcinoma: Final results. *J Clin Oncol* 2007; 25(18S): 5025.
15. Dudek AZ, Zolnierak J, Dham A et al. Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009; 115(1): 61–67.
16. Sukl.cz. Dokumentace tvořící spis správních řízení, které se týkají stanovení maximální ceny, stanovení výše a podmínek úhrady. Sutent VaPU SUKLS41404/2008. Státní ústav pro kontrolu léčiv 2008–2010 [citováno: 31. května 2010]. Dostupné z: www.sukl.cz.
17. Sukl.cz. Dokumentace tvořící spis správních řízení, které se týkají stanovení maximální ceny, stanovení výše a podmínek úhrady. Nexavar VaPU SUKLS88031/2008 a SUKLS175556/2009. Státní ústav pro kontrolu léčiv; 2008–2010 [citováno: 31. května 2010]. Dostupné z: www.sukl.cz.
18. Remak E, Charbonneau C, Négrier S et al. Economic evaluation of sunitinib malate for the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26(24): 3995–4000.
19. Purmonen T, Martikainen JA, Soini EJO et al. Economic evaluation of sunitinib malate in second-line treatment of metastatic renal cell carcinoma in Finland. *Clin Ther* 2008; 30(2): 382–392.
20. Hoyle M, Green C, Thompson-Coon J. Cost-effectiveness of sorafenib for second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Value Health* 2010; 13(1): 55–60.
21. Jaszewski B, Gao X, Reddy P et al. Cost effectiveness of sorafenib versus best supportive care in advanced renal cell carcinoma in Canada. *J Clin Oncol* 2007; 25(18S): 5111.
22. Maroto P, Villavicencio H, Piñol C et al. Cost-effectiveness of sorafenib versus best supportive care in advanced renal cell carcinoma in Spain. *Value in Health* 2006; 9(6): A280.
23. Gao X, Reddy P, Dhanda R et al. Cost-effectiveness of sorafenib versus best supportive care in advanced renal cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24(18): 242S.

Maligní forma cystosarcoma phyllodes s metastázami do mozku

Malignant Subtype of Cystosarcoma Phyllodes with Brain Metastases

Büchler T.¹, Voršílková E.¹, Koukolík F.², Melínová H.³, Abrahámová J.¹

¹ Onkologické oddělení, Fakultní Thomayerova nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

² Oddělení patologie, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

³ Radiodiagnostické oddělení, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Souhrn

Cystosarcoma phyllodes je málo častý nádor prsu, který může mít benigní, hraniční a maligní formu. Metastázy maligní formy cystosarcoma phyllodes do mozku jsou raritní a mají nepříznivou prognózu. V našem sdělení popisujeme případ pacientky, u které došlo ke generalizaci maligní formy cystosarcoma phyllodes šest let po resekci primárního nádoru. Radioterapií se podařilo dosáhnout částečné regrese mozkové metastázy, pacientka však zemřela na generalizované onemocnění, které bylo rezistentní na podanou systémovou chemoterapii. Protože metastatická maligní forma cystosarcoma phyllodes je velmi obtížně léčitelná, důraz v léčbě tohoto druhu malignity by měl být kladen na terapii primárního nádoru předtím, než ke generalizaci dojde.

Klíčová slova

cystosarcoma phyllodes – chemoterapie – radioterapie – nádory mozku

Summary

Cystosarcoma phyllodes is an uncommon type of breast tumour. Benign, borderline, and malignant subtypes have been described. Central nervous system metastases of the malignant subtype of cystosarcoma phyllodes are rare and associated with poor prognosis. We report on a patient with malignant cystosarcoma phyllodes who developed metastatic disease six years after resection of the primary breast tumour. Partial regression of a brain metastasis was achieved using radiotherapy but the patient later died due to widespread metastatic disease which was uncontrollable by systemic chemotherapy. Because metastatic malignant cystosarcoma phyllodes are largely resistant to treatment, the most important objective is to provide optimal management of the primary tumour before dissemination occurs.

Keywords

cystosarcoma phyllodes – chemotherapy – radiotherapy – brain neoplasms

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. Tomáš Büchler

Onkologické oddělení

Fakultní Thomayerova nemocnice

Vídeňská 800

140 59 Praha 4

e-mail: tomas.buchler@ftn.cz

Obdrženo/Submitted: 24. 6. 2010

Přijato/Accepted: 15. 7. 2010

Úvod

Cystosarcoma phyllodes (CP) je málo častý nádor prsu s incidencí 2–3 případy na 1 milion žen (méně než 1 % nádorů prsu) [1]. Nejčastěji bývá diagnostikován u žen ve věku 30–40 let. Klinicky se projevuje nejčastěji jako hladká, nebolestivá multinodulární rezistence, rychlost jeho růstu je velmi variabilní. CP je nádor složený z epitelových buněk a mezenchymálního stromatu. Tyto nádory lze klasifikovat jako benigní, hraničně maligní (*borderline*) a maligní na základě přítomnosti buněčných atypií, mitotické aktivity, infiltrativního růstu a zvýšené celularity pojivového stromatu [2]. Nádor má maligní potenciál asi ve 20–30 % případů. Při nedostatečné resekci a opakovaných rekurencích může dojít k postupné malignizaci nádoru s původně benigními histopatologickými charakteristikami. Asi 1/3 pacientek s malig-

ními formami CP umírá na vzdálené metastázy [2–5]. Maligní typy CP se šíří zejména hematogenně do plic podobně jako sarkomy.

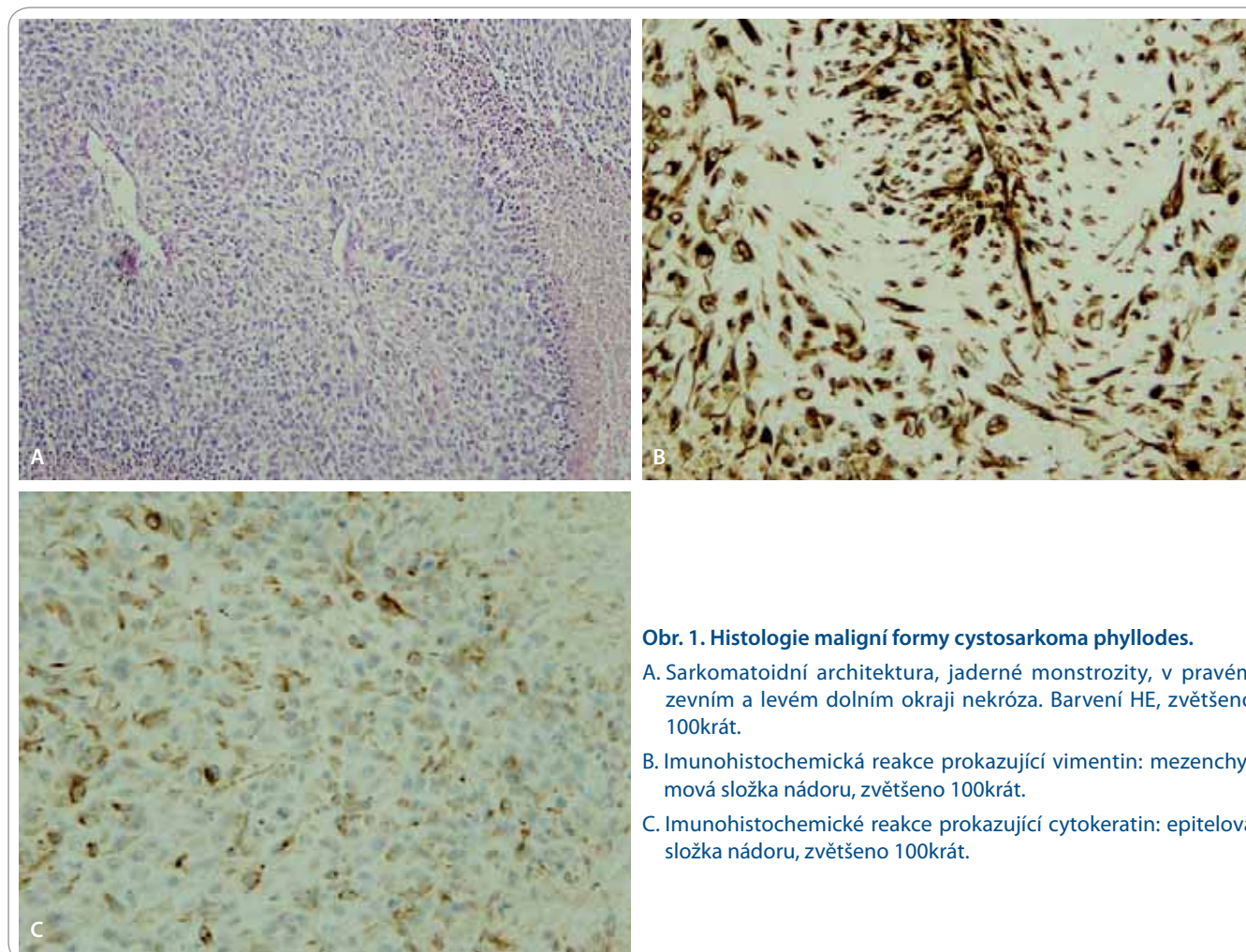
Kazuistika

U nemocné byl diagnostikován CP pravého prsu ve věku 36 let. Pacientka se podrobila parciální resekci pravého prsu a pro opakované lokální recidivy bylo provedeno několik re-resekcí. Tři roky po diagnóze byla pro další rekurenci provedena ablace pravého prsu. Histopatologické vyšetření prokázalo maligní variantu CP, nádor měl vysoce buněčné stroma s ložiskovými atypii buněk a početnými mitózami. Vedlejším nálezem byla fibrózní mastopatie. Resekce byla makroskopicky a mikroskopicky kompletní a pacientka byla dále pravidelně sledována.

Ke generalizaci došlo po dalších šesti letech, kdy bylo při vyšetření pro duš-

nost a únavu zjištěno poměrně rozsáhlé postižení pravého horního laloku plic, nasedající na pleurální stěnu s laterální propagací k hilu a s hilární lymfadenopatií. Byla provedena metastazektomie, histopatologický nález odpovídal agresivně rostoucímu karcinosarkomu jako pokročilé maligní formě CP (obr. 1). Tři měsíce po operaci jsme pro závratě a bolesti hlavy provedli CT mozku a prokázali metastázu CP v mozku (obr. 2A).

Byla zahájena antiedematózní léčba a posléze paliativní radioterapie v dávce 30 Gy na kranium. Neurologická symptomatologie se zlepšila a kontrolní CT ukázalo částečnou regresi mozkové metastázy (obr. 2B). Mezitím ovšem došlo k masivní progresi nádorových ložisek v oblasti plic a hrudní stěny, kterou nedokázala zastavit chemoterapie MAID (doxorubicin, ifosfamid, dakarbazin, mesna) ani paliativní radioterapie na



Obr. 1. Histologie maligní formy cystosarkoma phyllodes.

- A. Sarkomatoidní architektura, jaderné monstrocity, v pravém zevním a levém dolním okraji nekróza. Barvení HE, zvětšeno 100krát.
- B. Imunohistochemická reakce prokazující vimentin: mezenchymová složka nádoru, zvětšeno 100krát.
- C. Imunohistochemické reakce prokazující cytokeratin: epitelová složka nádoru, zvětšeno 100krát.

levý hemithorax. Pacientka zemřela na progresi generalizované malignity 4 měsíce po ukončení radioterapie CNS.

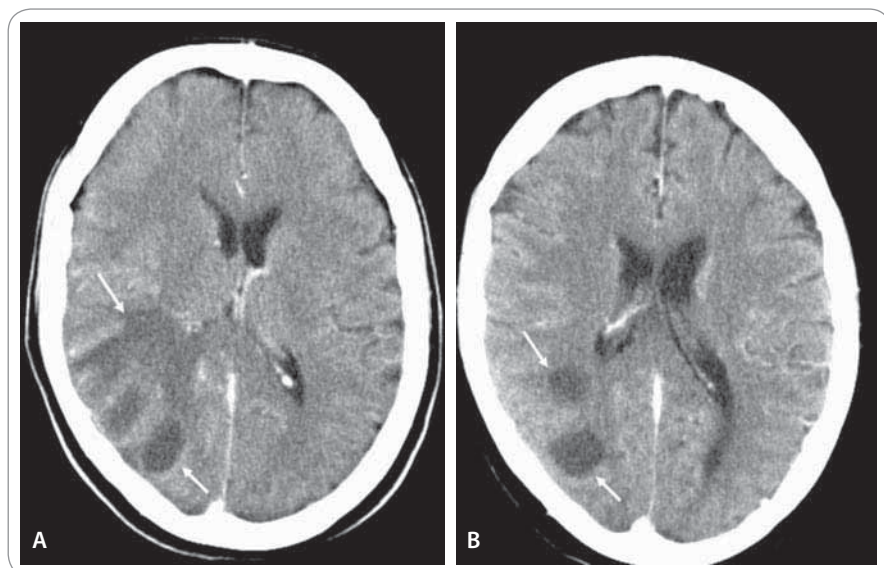
Diskuze

Metastázy CP do CNS jsou raritní a mají velmi nepříznivou prognózu. V jediném publikovaném přehledu literatury bylo analyzováno šest případů s mediánem přežití jen 29 dní [6]. Naše kazuistika ukazuje, že maligní forma CP s metastázami do CNS nemusí být radiorezistentním onemocněním, avšak celkový úspěch léčby je podmíněn také zvládnutím extrakraniálních nádorových ložisek.

Základem léčby CP je chirurgický zákrok v rozsahu parciální resekce prsu se širokou excízi nádoru nebo mastektomie. Důležité je resekci provést s dostatečným okrajem zdravé tkáně – minimálně několik milimetrů, přičemž někteří autoři doporučují minimálně 1 cm [7]. Disekce axily není indikována, pravděpodobnost rekurence v axilárních, supraklavikulárních či infraklavikulárních uzlinách je velmi nízká [8]. Riziko lokální rekurence se dle retrospektivních analýz zvyšuje při vyšší buněčnosti stromatu (*stromal overgrowth*), s velikostí nádoru a při okrajích zdravé tkáně menších než 1 cm. Vysoká buněčnost stromatu jako jediná z uvedených parametrů nezávisle predikuje generalizaci nádoru a celkové přežití pacientů [4].

Procento lokálních rekurencí po parciálních resekcích prsu pro *borderline* nebo maligní formy CP je vysoké, až kolem 20–35 % [8,9]. Přitom lokální rekurence je spojena s vysokým rizikem letálního zakončení průběhu nemoci – v souboru 25 pacientek s maligním CP z MOÚ všechny pacientky s lokální rekurencí nakonec nemoci podlely [5].

K indikaci adjuvantní radioterapie po resekci primárního nádoru se na základě publikovaných údajů nelze jednoznačně vyjádřit. K dispozici jsou výsledky jediné malé jednoramenné prospektivní studie se 46 pacientkami s *borderline* maligním typem CP. Adjuvantní radioterapie



Obr. 2. CT mozku s intravenózním kontrastem prokazující rozsáhlý cystoidní nádor parieto-okcipitálně vpravo (šipky). Stav před radioterapií 30 Gy na kranium (A) a po ní (B).

na celý prs byla zahájena do 12 týdnů po resekci nádoru v dávce 50,4 Gy ve 28 frakcích (1,8 Gy/frakce, 5 frakcí týdně). Po této základní dávce následoval boost na lůžko tumoru s dvoucentimetrovým lemem v dávce 10 Gy (2 Gy/frakce, 5 frakcí týdně). V popsaném souboru se po adjuvantní radioterapii nevyskytly žádné lokální rekurence při střední době sledování 56 měsíců [9], což je ovšem pro toto onemocnění doba relativně krátká.

Přínos systémové adjuvantní terapie nebyl zatím prostudován.

Optimální systémová terapie generalizovaných maligních forem CP není známá, a protože se jedná o raritní onemocnění, nelze v dohledné době očekávat shodu na základě evidence-based medicine. Využívají se režimy pro systémovou terapii sarkomů měkkých tkání, ale kvůli vysokému malignímu potenciálu tohoto typu nádoru a jeho relativní chemorezistenci nedosahuje tato terapie příliš nadějných výsledků.

Nejdůležitější je proto kvalitní primární léčba CP s dostatečně radikální resekci a následujícím kvalitním histopatologickým posouzením okrajů resekátu. V dalších studiích bude nutné upřesnit,

zda adjuvantní radioterapie sníží výskyt lokálních rekurencí.

Literatura

1. Brown AP, Gaffney DK, Macdonald OK. Malignant Phyllodes Tumor of the Breast: Is Adjuvant Radiotherapy Necessary? In: Hayat MA (ed.). *Methods of Cancer Diagnosis, Therapy, and Prognosis*. Volume 1. Springer Netherlands 2008: 625–635.
2. Burstein HJ, Harris JR, Morrow M. Malignant Tumors of the Breast. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA (eds). *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 8th Ed. Philadelphia, USA: Williams & Wilkins 2008: 1644.
3. Macdonald OK, Lee CM, Tward JD et al. Malignant phyllodes tumor of the female breast: association of primary therapy with cause-specific survival from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Cancer* 2006; 107(9): 2127–2133.
4. Asoglu O, Ugurlu MM, Blanchard K et al. Risk factors for recurrence and death after primary surgical treatment of malignant phyllodes tumors. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(11): 1011–1017.
5. Soumarová R, Seneklová Z, Horová H et al. Retrospective analysis of 25 women with malignant cystosarcoma phyllodes – treatment results. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 269(4): 278–281.
6. Hlavín ML, Kaminski HJ, Cohen M et al. Central nervous system complications of cystosarcoma phyllodes. *Cancer* 1993; 72(1): 126–130.
7. Khan SA, Badve S. Phyllodes Tumors of the Breast. *Current Treatment Options in Oncology* 2001; 2(2): 139–147.
8. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer* 2000; 89(7): 1502–1511.
9. Barth RJ Jr, Wells WA, Mitchell SE et al. A prospective, multi-institutional study of adjuvant radiotherapy after resection of malignant phyllodes tumors. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(8): 2288–2294.

Inflammatory Skin Metastasis as a First Sign of Progression of Lung Cancer – a Case Report

Inflamatórne kožné metastázy ako prvý prejav progresie karcinómu pľúc – kazuistika

Mego M.^{1,2}, Sycova-Mila Z.², Martanovic P.³, Liskova S.², Obertova J.^{1,2}, Mardiak J.^{1,2}

¹ Department of Medical Oncology School of Medicine, Comenius University, Bratislava, Slovakia

² National Cancer Institute, Bratislava, Slovakia

³ Department of Pathology, Health Care Surveillance Authority, Bratislava, Slovakia

Summary

Backgrounds: Skin metastases are present in 1–9% of cancer patients. In rare cases, skin metastases can manifest as lesions with signs of inflammation and are diagnosed as inflammatory cutaneous metastases (ICM). ICM in lung cancer are extremely rare and often misdiagnosed. **Patients and Methods:** We report on a 55-year old man with metastatic lung adenocarcinoma and bone metastases in the axial skeleton and left humerus diagnosed in August 2008. He underwent 6 cycles of palliative chemotherapy with cisplatin and gemcitabine, obtaining a minor response. Five months later, he experienced increasing pain in his left arm, with erythematous oedematous lesion with poorly defined margins and an inflammatory appearance. A diagnosis of skin infection was made and he was treated by antibiotic therapy without improvement. **Results:** Skin biopsy revealed skin infiltration by poorly differentiated carcinoma compatible with a primary lung tumour. He was started on second line therapy with docetaxel, however, the patient's status deteriorated rapidly and he died two months after the first appearance of ICM. **Conclusion:** Metastasis of lung carcinoma could be one of the causes of inflammatory skin lesions in cancer patients and these metastases should be considered in cancer patients with persisting cutaneous lesions with signs of inflammation and no response to antibiotic therapy.

Key words

inflammatory skin metastases – lung cancer – progression – diagnosis

Súhrn

Východiská: Kožné metastázy sú prítomné u 1–9% onkologických pacientov. V zriedkavých prípadoch sa môžu kožné metastázy manifestovať ako inflamatórne lézie a sú diagnostikované ako inflamatórne kožné metastázy (ICM). ICM pri karcinóme pľúc sú extrémne zriedkavé a často sú nesprávne diagnostikované. **Prípad:** V práci referujeme 55-ročného muža s metastatickým adenokarcinómom pľúc s kostnými metastázami v axiálnom skelete a ľavom humeru diagnostikovaného v auguste 2008. Pacient podstúpil 6 cyklov paliatívnej chemoterapie cisplatinou a gemcitabínom s dosiahnutím regresie nádoru. O päť mesiacov neskôr sa u pacienta objavila progredujúca bolesť v ľavom ramene s erytematóznou, neostro ohraničenou léziou s inflamatórnym vzhľadom. Bola stanovená diagnóza kožnej infekcie a následne bola zahájená antibiotická liečba, avšak bez efektu. **Výsledky:** Kožná biopsia odhalila infiltráciu kože slabodiferencovaným karcinómom kompatibilným s primárnym pľúcnym nádorom. U pacienta bola zahájená druhá línia liečby docetaxelom, avšak stav sa rýchlo zhoršoval a pacient zomrel dva mesiace od prvého výskytu ICM. **Záver:** Metastáza pľúcneho karcinómu môže byť jednou z príčin inflamatórnych kožných lézií u pacientov s nádorovým ochorením a prítomnosť týchto metastáz je potrebné zvážiť u pacientov s perzistujúcimi kožnými léziami neodpovedajúcimi na antibiotickú liečbu.

Kľúčové slová

inflamatórne kožné metastázy – karcinóm pľúc – progresia – diagnóza

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.



Michal Mego, M.D., PhD.

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

Obdrženo/Submitted: 15. 4. 2010

Přijato/Accepted: 11. 6. 2010

Introduction

Inflammatory skin metastasis in lung cancer patients are extremely rare and often are misdiagnosed. Herein we report a patient with lung adenocarcinoma who developed inflammatory skin metastasis as first sign of disease progression after previous response to chemotherapy.

Case

We report 55 year old man, heavy smoker, without known comorbidity with personal history of increasing pain in left hip and lumbosacral region from August 2008. Plain X-ray and computed tomography (CT) revealed bone metastasis in L3 and left iliac bone. Bone biopsy showed bone involvement with adenocarcinoma. Patient underwent CT scan of chest and abdomen, which revealed primary lesion in S4 of right lung with hilar lymphadenopathy, cytology confirms lung adenocarcinoma. He received bisphosphonates and underwent palliative radiotherapy to painful pelvic and spine bone lesions as well as to left arm. Further patient developed fracture of left humerus due to lytic bone lesion. Arm was surgically treated by intramedullary osteosynthesis with Hackethal bundle nailing. From October 2008 to February 2009, he underwent 6 cycles of palliative chemotherapy with intravenous (IV) cisplatin (75 mg/m²) every 21 days and IV gemcitabine (1 000 mg/m²) on days 1 and 8 of each cycle, obtaining minor response. In the end of July 2009, he experienced increasing pain in left arm, with erythematous edematous lesion with poorly defined margins and an inflammatory appearance (Fig. 1). At the same time intermittent fever up to 38.5 °C was recorded. CT scan of chest and abdomen revealed no signs of disease progression. X-ray of left arm revealed further destruction of humerus due to known bone lesion (osteolytic lesion had 8 cm in longest diameter) and arm ultrasonography showed arm edema without solid tumor mass related to bone lesion. Complete blood count showed leukocytosis (14 800/μL) and mild normocytic, normochrome anemia (hemoglobin = 105 g/L). Biochemistry revealed elevated C-reactive

protein (CRP = 228 mg/L; upper normal limit = 5 mg/L), however procalcitonin level and serum tumor markers (CEA, CY21-1) were within normal range.

Diagnosis of skin infection was made and he was started empirical antibiotic

therapy with clindamycin, without improvement. Repeated blood cultures were obtained, and one of them was positive for *Staphylococcus aureus*. Based on *in vitro* sensitivity, antibiotic therapy was changed to vancomycin and because of no improvement, antimicrobial



Fig. 1. Inflammatory skin metastasis due to lung adenocarcinoma located on the left arm.

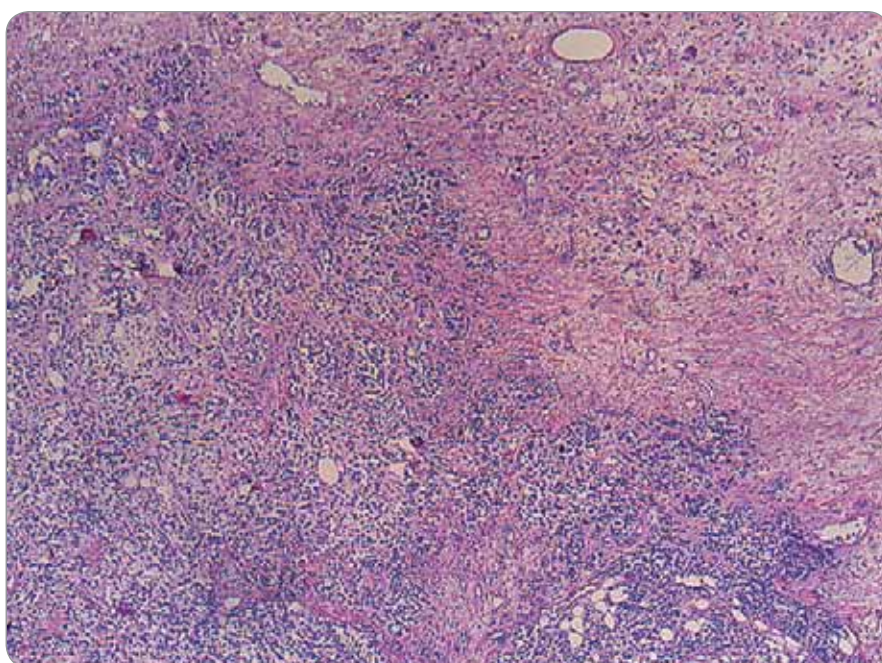


Fig. 2. Histopathology of an inflammatory skin metastasis due to lung adenocarcinoma located on the left arm: Diffuse infiltration in the dermis by poorly differentiated carcinoma compatible with lung primary (hematoxylin and eosin, x 20).

coverage was broaden. He was further treated by different antibiotics including cefoperazon/sulbactam, linezolid and gentamycin, however he experienced increase of erythematous lesion and worsening of symptoms with need to escalate analgesic therapy. Therefore, skin needle aspiration biopsy was performed, which revealed skin infiltration by poorly differentiated carcinoma. He was started second line therapy with docetaxel, however, patient status deteriorated rapidly and he died in September 2009. Autopsy showed disseminated disease with metastatic involvement in lung, liver, spleen, mediastinal and left axillary lymph nodes. Autopsy from the erythematous lesion of the left arm revealed massive involvement by poorly differentiated carcinoma, compatible with a primary lung tumor (Fig. 2).

Discussion

Skin metastasis are present in 1–9% of cancer patients [1]. In rare cases, skin metastasis can manifestate as lesions with sign of inflammation and are diagnosed as inflammatory cutaneous metastasis. IBC is most common form of inflammatory carcinoma

and represents 1–5% of all breast cancers [2]. However, inflammatory metastases were described in different types of cancer including colon, pancreas, ovary, prostate and others [3,4]. Inflammatory skin metastasis due to lung cancer is extremely rare and according our knowledge, only 4 cases were described in literature. Majority of cases including ours were associated with adenocarcinoma histology, while only one case squamous cell carcinoma was present [5–8]. In previous described cases, including our case, the lesions were attributed to spreading to skin following previous invasive procedure [5,7,8]. Clinical manifestation is usually associated with painful, hot edematous and erythematous changes of the skin with no fever and negative microbiological cultures, with slower course compared to true infection. Our patient experienced intermittent fever, however, this fever didn't respond to antibiotic therapy. We suggest presence of paraneoplastic fever, however, we can't exclude bacterial superinfection as well.

In conclusion, we suggest, that metastasis of lung carcinoma could be one of the cause of inflammatory skin lesions

in cancer patients and that these metastasis should be considered in cancer patients with persistence cutaneous lesions with signs of inflammation and no response to antibiotic therapy.

Acknowledgment

We would like to thank Zlatica Pekova for her help with the administrative procedures.

References

1. Krathen RA, Orenco IF, Rosen T. Cutaneous metastasis: a meta-analysis of data. *South Med J* 2003; 96(2): 164–167.
2. Walshe J, Swain S. Clinical aspects of inflammatory breast cancer. *Breast Dis* 2005–2006; 22: 35–44.
3. Edelstein JM. Pancreatic carcinoma with unusual metastasis to the skin and subcutaneous tissue simulating cellulitis. *N Engl J Med* 1950; 242(20): 779–781.
4. Ruiz de Erenchun FR, Vázquez Doval J, Valéridiz S et al. Inflammatory metastatic carcinoma: a clinical and histopathologic study of three cases. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; 17: 784–787.
5. Hazelrigg DE, Rudolph AH. Inflammatory metastatic carcinoma. Carcinoma erysipelatoides. *Arch Dermatol* 1977; 113(1): 69–70.
6. Kamble R, Kumar L, Kochupillai V et al. Cutaneous metastasis of lung cancer. *Postgrad Med J* 1995; 71: 741–743.
7. Homler HJ, Goetz CS, Weisenburger DD. Lymphangitic cutaneous metastases from lung cancer mimicking cellulitis. Carcinoma erysipelatoides. *West J Med* 1986; 144(5): 610–612.
8. Marcoval J, Gallego MI, Morenob A. Inflammatory Cutaneous Metastasis as a First Sign of Recurrence of Squamous Cell Carcinoma of the Lung. *Actas Dermosifiliogr* 2008; 99(2): 157–169.

Variabilita dávek melfalanu vztažených na kilogram tělesné hmotnosti a následky

The Variance of Melphalan Doses Related to Kilogram of Body Weight and the Consequences

Vokurka S.

Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň

Souhrn

Melfalan je významné cytostatikum. Empirická praxe dávkování melfalanu s ohledem na tělesný povrch (mg/m^2) byla opakovaně námětem analýz. Výsledky ukazují, že dávkování vázané na tělesný povrch vede k výrazné variabilitě dávek vztažených na kilogram tělesné hmotnosti (mg/kg) a že tento fakt přispívá ke zvýšené toxicitě v oblasti sliznic dutiny ústní a nejspíše nevede k ovlivnění léčebných výsledků v rámci daného léčebného protokolu založeného na dávce melfalanu vtažené na hodnotu tělesného povrchu (mg/m^2).

Klíčová slova

melfalan – toxicita – autologní transplantace krvetvorných buněk – mukozitida

Summary

Melphalan is an important cytotoxic drug. The empirical practice of body surface area-based (BSA) dosing (mg/m^2) of melphalan has been critically analyzed in several observations. BSA-based dosing leads to significant variability in doses administered per kilogram of body weight (mg/kg), contributes to increased oral toxicity and probably does not have any significant effect on treatment results within equally BSA (mg/m^2) dosed melphalan regimens.

Key words

melphalan – toxicity – autologous stem cells transplantation – mucositis

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

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

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

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



MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D.

Hematologicko-onkologické oddělení

Fakultní nemocnice Plzeň

Alej Svobody 80

304 60 Plzeň

e-mail: vokurka@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 26. 4. 2010

Přijato/Accepted: 12. 11. 2010

Melfalan hydrochlorid (L-phenylalanine Mustard – L-PAM) je cytostatikum ze skupiny alkylačních látek a jeho toxicita je závislá na dávce a stavu renálních funkcí. Melfalan je využíván především v léčbě mnohočetného myelomu, melanomu, karcinomu prsu a ovaria a dále samostatně nebo jako součást kombinovaných přípravných protokolů před transplantacemi krevetvorných buněk [1].

Schéma dávkování melfalanu ve vztahu k tělesnému povrchu (mg/m^2), které je standardně v praxi zavedené a obecně přijatelné, bylo opakovaně námětem několika analýz a studií, které poukázaly na úskalí takového dávkovacího schématu [2–6].

Již v roce 1988 na základě studie prováděné u psů s karcinomy ověřili Page et al [2], že toxicita melfalanu korelovala nejen s narůstající dávkou léku aplikovaného s ohledem na tělesný povrch (mg/m^2), ale především také s hmotností, kdy těžkým útlumem krevetvorby byli zatíženi především jedinci s menší hmotností. S ohledem na predikci toxicity autor navrhl, aby byl melfalan dávkován raději s ohledem na tělesnou hmotnost než na tělesný povrch. Problematiku dávkování melfalanu a vliv na toxicitu u onkologických pacientů pak sledovali další autoři.

Podle Vassal et al [3] korespondovala ve skupině dětí léčených melfalanem $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ vyšší dávka vztažená na kilogram hmotnosti (mg/kg) s větší hodnotou plochy pod křivkou (AUC, $177\text{--}475 \text{ } \mu\text{g}/\text{min}/\text{ml}$) a také s toxicitou v podobě prodloužené doby do reparace hodnot trombocytů a gastrointestinálních obtíží.

Grazziutti et al [4] prokázali na souboru 350 pacientů, že podání melfalanu $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ (nebo $140 \text{ mg}/\text{m}^2$ při renální insuficienci) v rámci standardní přípravy před autologní transplantací krevetvorných buněk u pacientů s myelomem vedlo k výrazné variabilitě dávek ve vztahu k tělesné hmotnosti ($2,4\text{--}6,2 \text{ mg}/\text{kg}$) a že vyšší dávky melfa-

lanu vztažené na kilogram tělesné hmotnosti (mg/kg) nebo vyšší sérové hodnoty kreatininu byly v multivariátní analýze prediktorem pro těžkou mukozitidu dutiny ústní. Costa et al [5] obdobně u pacientů s non-hodgkinskými lymfomy po autologní transplantaci krevetvorných buněk po přípravě BEAM (melfalan $140 \text{ mg}/\text{m}^2$) také potvrdili variabilitu dávek melfalanu při přepočtu na kilogram tělesné hmotnosti (medián $3,2 \text{ mg}/\text{kg}$, krajní meze $2,2\text{--}4,5 \text{ mg}/\text{kg}$) a korelaci vyšší mg/kg dávky s rostoucím rizikem těžké mukozitidy dutiny ústní. Současně však nepozorovali žádný vliv variabilit těchto dávek na výskyt kumulativní incidence relapsu nemoci nebo na celkové přežití pacientů a navrhli, že dávka melfalanu v ekvivalentu $3,6 \text{ mg}/\text{kg}$ v rámci přípravného režimu BEAM by mohla přispět k prevenci nadměrné toxicity bez současného negativního vlivu na léčebné výsledky.

Nath et al [6] se zaměřili na problematiku farmakokinetiky a farmakodynamiky u pacientů s myelomem, kterým byl v rámci přípravy před autologní transplantací aplikován melfalan $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ ($n = 29$) nebo v nižší dávce $115\text{--}193 \text{ mg}/\text{m}^2$ ($n = 22$) při renální insuficienci nebo obezitě. Dávkování $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ vedlo ke 4,3násobné odlišnosti expozice s hodnotami AUC v rozmezí $5,8\text{--}24,7 \text{ mg}/\text{l}$ hod (medián: $12,7 \text{ mg}/\text{l}$ hod). Obdobná variabilita byla rovněž v méně dávkované skupině s AUC v rozmezí $6,1\text{--}18,4 \text{ mg}/\text{l}$ hod (medián: $12,0 \text{ mg}/\text{l}$ hod). Byla zřetelná pozitivní korelace mezi dávkou mg/kg a AUC. Clearance pozitivně korelovala s hmotností a byla významně nižší u pacientů starších nad > 64 let (medián $21,7$ vs $30,8 \text{ l}/\text{hod}$, $p < 0,05$). V souhrnu byla tedy u pacientů s nižší hmotností, vyšším věkem a horšími ledvinovými funkcemi tendence k nižší clearanci a vyšší expozici melfalanu při daném mg/m^2 dávkování.

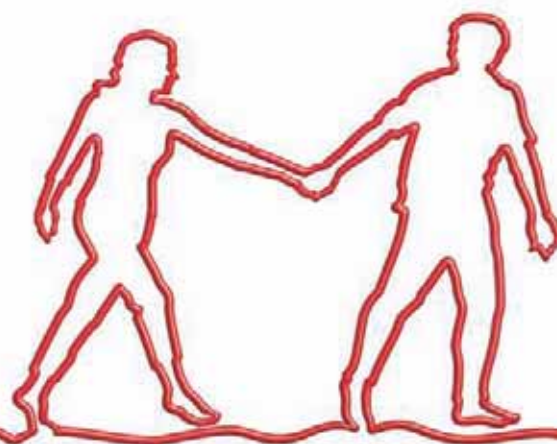
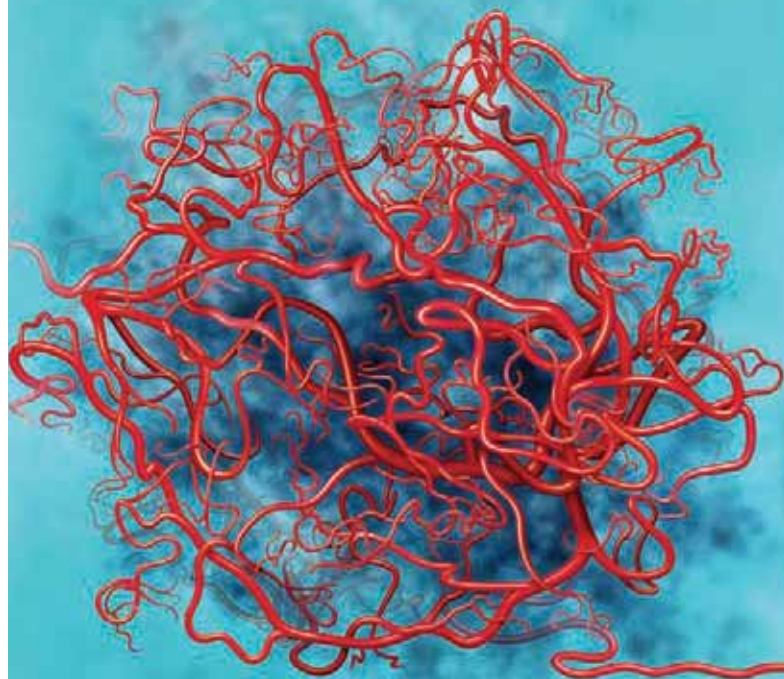
Závěrem lze shrnout, že zavedená praxe dávkování melfalanu na základě tělesného povrchu (mg/m^2) byla opa-

kovaně námětem analýz, které na základě získaných poznatků dospěly k závěru, že je vhodné hledat dávkovací schémata založená na vztahu vůči tělesné hmotnosti (mg/kg). Dávkování vázané na tělesný povrch vede k výrazné variabilitě reálné dávky aplikované na kilogram hmotnosti, přičemž tyto dávky jsou u pacientů se stejným tělesným povrchem vyšší u pacientů s menší hmotností. U takových pacientů tento fakt přispívá ke zvýšené toxicitě v oblasti sliznic dutiny ústní a nejspíše nevede k ovlivnění léčebných výsledků v rámci daného léčebného protokolu založeného na dávce melfalanu vtažené na tělesný povrch. Specifické dávkovací přístupy však budou potřebné u pacientů starších nebo s renální insuficiencí, kdy je farmakodynamika melfalanu dále ovlivněna. Prospektivní sledování zaměřená na optimalizaci dávkování melfalanu by byly žádoucí s cílem dále omezit nežádoucí toxicitu při zachování dobrých léčebných výsledků. Obdobná problematika se navíc může týkat i jiných cytostatik.

Literatura

1. Gratwohl A. Principles of conditioning. In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E. The 2008 revised edition of the ESH-EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation. Forum-Service Editore. Genova, Italy 2008: 129–144.
2. Page RL, Macy DW, Thrall DE et al. Unexpected Toxicity Associated with Use of Body Surface Area for Dosing Melphalan in the Dog. *Cancer Res* 1998; 48: 288–290.
3. Vassal G, Tranchand B, Valteau-Couanet D et al. Pharmacodynamics of tandem high-dose melphalan with peripheral blood stem cell transplantation in children with neuroblastoma and medulloblastoma. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(5): 471–477.
4. Grazziutti ML, Dong L, Miceli MH et al. Oral mucositis in myeloma patients undergoing melphalan-based autologous stem cell transplantation: incidence, risk factors and a severity predictive model. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38(7): 501–506.
5. Costa LJ, Micallef IN, Inwards DJ et al. Effect of the dose per body weight of conditioning chemotherapy on severity of mucositis and risk of relapse after autologous haematopoietic stem cell transplantation in relapsed diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol* 2008; 143(2): 268–273.
6. Nath CE, Shaw PJ, Trotman J et al. Pharmacokinetics of melphalan in myeloma patients undergoing an autograft. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40(7): 707–708.

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 UMOŽŇUJE VÍCE KURATIVNÍCH RESEKČÍ JATERNÍCH METASTÁZ.

PROKAZATELNĚ ZVYŠUJE ČETNOST LÉČEBNÉ ODPOVĚDI, PRODLUŽUJE DOBU PŘEŽITÍ BEZ PROGRESU A DOBU CELKOVÉHO PŘEŽITÍ NEZÁVISLE NA STAVU K-RAS ONKOGENU.

ZE SEZNAMU KONTRAINDIKACÍ PODÁNÍ AVASTINU BYLY VYŇATY NELÉČENÉ CNS METASTÁZY.

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

AVASTIN®
bevacizumab
Leading angiogenesis
inhibition

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 číslo:** 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 látku produkovanou 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 4 stupně trvale ukončit léčbu. Ukončení léčby zvážit v případě vnitřní píštěle mimo oblast GIT. V ojedinělých případech riziko vzniku reakce na infúzi/hypersenzitivní reakce. Nežádoucí účinky (některé z nich se jeví jako závažné) byly hlášeny při užití v neregistrovaném nitroočním podání. **Klinicky významné interakce:** Bevacizumab neovlivňuje v klinicky závažném rozsahu farmakokinetiku 5-fluorouracilu, karboplatiny, paklitaxelu a doxorubicinu. U některých pacientů léčených kombinací bevacizumabu a sunitinibu malá 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, nauzea 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 infúzí. 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× 100mg bevacizumabu ve 4 ml; 1× 400mg bevacizumabu v 16 ml koncentrátu pro přípravu infuze. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2°C–8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** 31. 8. 2010. **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). **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/>.

7DUFHYD SRNURNY Øčbë NSCLC
7DUFHYD JHP FVDEIQ SRNURNY ØQLØčE\ NDUFQRP X SDQNUHDM

1 tableta denně prokazatelně SURGXÅXMI ÅLYRVØ DÅLFK QHP RFQÊFK

 **Tarceva**[®]
erlotinib



Více informací o Tarcevě
naleznete na

www.tarceva.cz

Tarceva[®] 25 mg potahované tablety, Tarceva[®] 100 mg potahované tablety, Tarceva[®] 150 mg potahované tablety - =i NDCQ IQRP DFH R ŠÍSUDYFR

Účinná látka: HUBXQEXP ' UÅ WOURK RQXWVR UHUVWDFL 5 RFXH5 HUVWDFLQ/ IP IWS 9HNI %UWQH5 HUVWDFLQ ÈTVØ (8 (8 D(8 6FKYI ØIKI IQGINDFH SUR
SRXÅUW PŠISUDYN7DUFHYD IMIQINRY QYP RQRUMDSILXGÅRYDR Øčbë SDFHQW VØN Qš pokročilØP QHERP HUVWQJ XNRP QHP DBEXQšÈQšP NDUFQRP HP SØF VH VØEIQ DFI QHP RFLSR SR ' A NØFK VØQØDØQ
FKP RUMDSILX SUQ ØQH V SDNQX 3 ŠISUDYN7DUFHYD IMIQINRY QURYQšÅ NØčbë SDFHQW VØN Qš pokročilØP QHERP HUVWQJ XNRP QHP DBEXQšÈQšP NDUFQRP HP SØF Y Šípade ÅH DBMSRY IMIGRX GRÅØ
NVHØ Q ŠFHGRJ t FKHP RUMDSILXWVØ ØčE 0 ÈØ EI ÈÈVØU Q Y-YØKX IDNRY VSRMØQ V SURGXÅHQP GRE ŠHÅUW 3 ŠISUDYN7DUFHYD YNRP EIQDVLV JHP FVDEIQP IMIQINRY QX SDFHQW V P HUVWQJ XNRP
NDUFQRP HP SDQNUHDM 3 ŠLSHG-SURY Q IM QVÅR YJ IYW-YØKX IDNRY VRYVHVR V GØLP ŠHÅUW 9 ÈKRGD GHÅIKR ŠHÅUWQ-EI Ø SURN j i QD X QHP RFQÊFK VØN Qš pokročilØP RQHP RFQÊQP 3 RNXGVH
X QHP RFQÊFK V NDUFQRP HP SDQNUHDM GR WØQØ QREWM Y U ÅND IM QVÅR QRYX j Y ÅVGDØI ØčEX . RQMDLQGINDFH 9i ÅQ ŠHFWØØWØQD HUBXQE QHER QD NØMURNØY SRP RFQÊFK ØWVN / pčba
7DUFHYR VH QHRSRUXÅXMI X QHP RFQÊFK V WÅNFX SRUXFKRX IXQVH NØMUD QHER ØIGYQ =YØÅWÅ XSRI RUQØQ 6 IQØ IQGKNRY <3 \$ P RKRX VQÅRYDNY-ØIQRW HUBXQEX j DWP FR VØQ IQEIMVU <3 \$
P RKRX QDYRGVIMKR j YÈHQX VQ IAW - H VHEH VH Y YURYDNYRÈDØQ ØčE ØWØP LVRKVR WSK 3 RGBI YÈVØGNI populaEQ IDUP DNØQ HUBN VØGHI EI SDFHQW NØFI XÅYDMSŠISUDYN7DUFHYD D VRXÈDØQ
kouř P ØØSFHUXÅUWVRŠeni bÈKP WUDSIH QHER EI P RKR GRWVH VQÅHQ SØ j P DWPÈFK NQFQWDR HUBXQEX 3 RDNWQIP YÈVN W QRYÈFK D QHER SURUHYVQFK QHY VÈVØQÈFK SØQFK V P SWP ů ØNR
např G VSRH NØHOD KRUÈND EI P ØØ ÈÈVWUDSIH ŠÍSUDYNP 7DUFHYD ŠHUXÅHQ DÅ GR Y KRGQRFHQ GDJQ j \ 3 RNXGIM GDJQVIMRY QD IQMUVWIL Q SØQ QHP RF IM VHEH SRG YI Q ŠÍSUDYNK 7DUFHYD
PŠHUXÅUW DØI WØSRVHEQX ØčEX % Ø j QD QP HQ Q Y j i FQ ŠISØG YÈVN W K SRNDØP IHDUQ ØIKRVHØ Q YÈtne IDWØIKR ØNR Q VØGH-NWÅØ GHK GUDØFH ŠFH-YÅIP X SDFHQW VRXÈDØQ ØÈHQÈK
K HP RUMDSIL . ØQFN YÈ j QD QP IQMUDFH PŠNRP EIQRY Q HUBXQEX VH VÈVW W <3 \$ QDS NØMURQJ RO WDNQD RO YRØNQD RO HUVWQJ VQ NDUWV P IQ NDUWV SRVMSRYDWH j YÈHQX
RSDMQRW 3 RNXGIM NØMURP EIQFH QH EI VQ P ØØ EI ÈÈVØRY Gēna dūNDQ ØQFN NØMURQ 9 Šípade QVØRVMIP RQD G YN HUBXQEX VQÅUW HRP pQD SRNXGGRFQ j t NSURWYUP VQ IAW 6 IQØ IQGKNRY
DNWVW <3 \$ QDS UIDP SØQ IHQ VØQ NDUEDP DJ HØQ EDUEWU W ŠÍSUDYN REVOXMF Vēzalku tečNYDQX j Y ÅXMP HØØØP XV HUBXQEX D VJØikantnē VQÅXVNRQFQWDFL HUBXQEX Y SØ j P È 3 ŠL
NRP EIQRY Q WFKVR ØčY V HUBXQEH P IM VHEH SRVMSRYDWH j YÈHQX RSDMQRW 0 ÈØ EI ÈÈVY ÅHQ DØMØDØQ ØčED EH SRXÅUWØÈFK IQGKNRY DNWVW <3 \$ 8 SDFHQW XÅYDNYRFX Z DUDUQ
QHER NQD NRP DUCRYØ GHUW W EI P ØØ ÈÈVØRYGØÈ NØMURRY Q j P ÈQ SURWV EIQRYØK ÈØX QHER 15 + ØVQØ NØQFN YÈQ DP QP QH GRXFT -činky: 1 HØDVMØKØÅHQÈP LQHÅ GRXRP L-ØQNI EI Ø
Y U ÅND D ŠUWMP X YÈVØQ QHP RFQÊFK VMSØÈ EH QVØRVMØFNØP IQMUYQH 6 QÅHQ G YN EI Ø VHEH SURP WNYØY U ÅFH X DNYØSØW X X SDFHQW DØ QH GRX -čIQNI NYVFI Q
GR j DÅYØIKR WDNW DEQRUP j Q IXQÈQ NØMUD WÅW NØMUD ' i YNRY Q D j ŠUVR SRG YI Q ' RSRUXHQ GHQ G YND ŠÍSUDYN 7DUFHYD XÅUW QHP pÈ MQØK KRGQX ŠFH QHER GYÈ KRGQ SR NØMIM
P j ŠLØčbë QHP DBEXQšÈQK RNDUFQRP X SØF D P j NRP EIQDVLV JHP FVDEIQP ŠLØčbë Q GRUX SDQNUHDM 3 RNXGIM QVÅQ VQÅUW YNRY Q VQÅXMI VH G YND SRVMSØÈ SR P j ' RVMØQ EDØQ
PŠISUDYNK 3 RMRKYDQ WÈØW [P j HUBXQEX [P j HUBXQEX D [P j HUBXQEX 3 RGP IQNI XFKRYI YI Q Åi QD j YØÅW SRGP IQNI QHMF Y ÅDGY Q ' DWP SRVØGQ UHY j HVM V
9 ÈGMPØčivho PŠISUDYN IM Y j Q QD QNDVNE ŠFHGSV / pčiv PŠISUDYN IM KUH j Q SURVØGNI VÈHQØK j GUYRØK SRVØQ 3 RGP IQNI -KUDG YJ ZZZ 68. / F

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 26. 10. 2010 ve FN Bulovka Praha

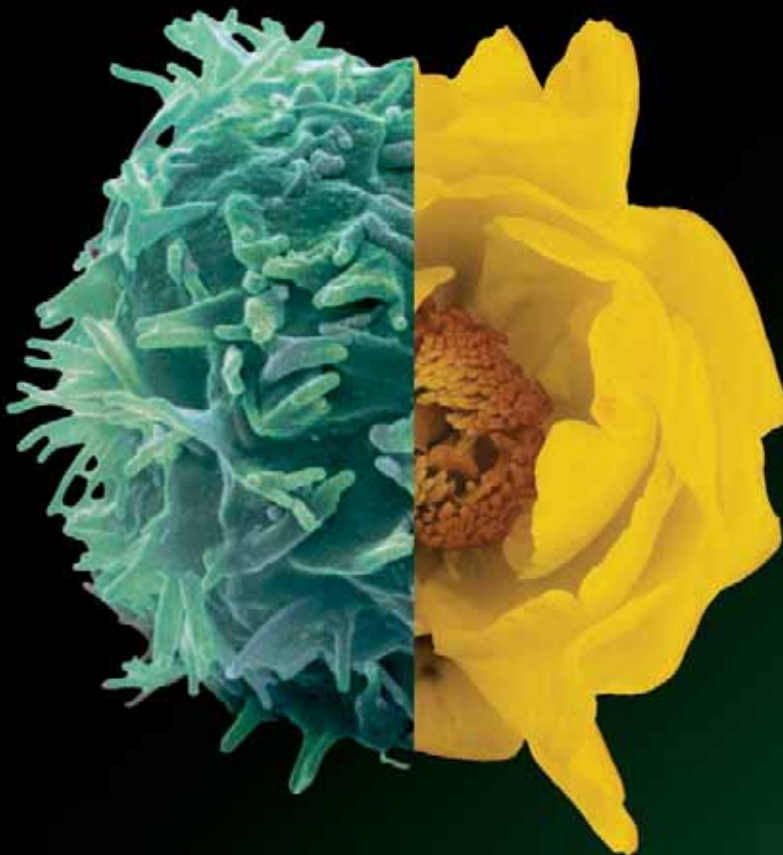
Přítomni: Vorlíček, Aschermannová, Fínek, Bartoš, Cwiertka, Abrahámová, Stáhalová, Petruželka, Jelínková

Omluveni: Žaloudík, Příbylová, Feltl, Petera, Vyzula

Hosté: prof. Ryška, doc. Hajdúch

1. Prof. Vorlíček přivítal přítomné a zahájil schůzi výboru.
2. Za hostitele přivítala výbor ČOS ředitelka FN Bulovka MUDr. K. Toběrná.
3. Prof. Vorlíček provedl kontrolu zápisu.
4. Prof. Ryška – představil Interdisciplinární konsenzus pro prediktivní vyšetřování aktivačních mutací receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) u nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) (pozn.: plná verze bude umístěna na linkos). Doporučuje se testovat aktivační mutace EGFR (pro gefitinib a erlotinib). V návrhu je testovat všechny NSCLC (zatím bez stanoviska plátce). Test budou provádět centrální laboratoře.
 - Doc. Hajdúch – metodika vyšetření – nutnost zavedení 2 navzájem nahraditelných metod vyšetření, bude kontaktovat centrální laboratoře, které jsou schopny vyšetření zajistit. Předpokládaný podíl mutací je u NSCLC okolo 10%.
 - Výbor ČOS doporučuje: vyšetřovat všechny nemocné s NSCLC na aktivační mutace EGFR, vyšetření provádět na vyžádání pneumoonkologa specialisty zabývajících se léčbou bronchogenních karcinomů.
5. Tranfuziologové navrhuji testování krve multiplexem pro zvýšení bezpečnosti krevních převodů. Výbor ČOS nemá námitek.
6. Prof. Vorlíček – úhrada centrové léčby – VZP pracuje s mylnými čísly o počtech léčených nemocných. VZP odmítá veřejně deklarovat nedostatek prostředků na centrovou léčbu, leč tlačí na vedení nemocnic, aby nemocní nebyli zařazováni na centrovou léčbu dříve, než jiný nemocný léčbu ukončí.
 - Doc. Fínek navrhuje založení „waiting“ listů a centrální monitoraci čekacích dob a nemocných, kteří se léčby nedočkali. Metodika bude vyhlášena na jednání Onkofóra 5. 11. 2010.
 - Výbor ČOS tento návrh vítá a navrhuje projednat na Onkofóru.
7. Dopis ředitelky Bogdanové o podléčenosti nemocných s karcinomem prsu. Výbor ČOS hodnotí tuto reakci pozitivně. Dopis je přílohou k zápisu.
8. Doc. Cwiertka – problematiku postgraduálního vzdělávání v onkologii – diskutována odpověď České internistické společnosti. Výbor ČOS dále bude jednat s výborem České internistické společnosti s návrhem kompromisního řešení.
9. Výbor souhlasí se vstupem ČOS do UICC a navrhuje pořádání kongresu UICC.
10. Prof. Petruželka – v lednu 2009 byl na půdě I. LF UK a VFN v Praze zahájen projekt nazvaný Standardy pro onkologické pregraduální vzdělávání: cesta ke zkvalitnění vzdělávání i lepší uplatnitelnosti absolventů lékařských fakult na trhu práce. Prezentace současného stavu projektu bude na příštím výboru ČOS ve VFN. Další informace o projektu naleznete na <http://onkostandard.lf1.cuni.cz>.
11. Diskutována náplň činnosti onkologického stacionáře – je rozdíl mezi stacionářem a ambulantní chemoterapií, faktický rozdíl je však hlavně v proplácení péče. Výbor ČOS souhlasí s vypracovanými dokumenty pro MUDr. Friedmannovou.
12. Výbor ČOS souhlasí s evidováním nových členů až od 1. 1. 2011, aby nemuseli platit příspěvek za stávající končící rok.
13. Výbor ČOS souhlasí s uspořádáním kolokvia pod záštitou ČOS v parlamentu České republiky, navržený termín 29. 11. 2010.
14. Záštita ČOS schválena pro akce: Prague ONCO – prof. Petruželka, Radioterapeutická konference Hradec Králové – prof. Petera.
15. Různé: prof. Petruželka: zástupce ČOS v ESMO je prof. Petruželka, mandát mu končí, nejde prodloužit – výbor ČOS doporučí vhodného nového zástupce ČOS na základě e-mailové diskuze.
16. Výbor ČOS souhlasí s oficiální žádostí o uspořádání ESMO konference v Praze.
17. Výbor ČOS podporuje konání celosvětového plicního kongresu ve Vídni v roce 2017.
18. Doc. Cwiertka – kategorizace léčiv SÚKL – nelogické proplácení léků v ambulantní péči a na lůžku. Vysvětluje Stáhalová – účtuje se přes DRG.
19. Noví členové:
 - Dana Srbová, ÚHKT Praha
 - David Šulc, Ústí n. L.
 - Milan Šikut, Nemocnice Na Homolce, Praha
20. ČOS i letos vyhláší výběrové řízení na peníze získané z Běhu naděje na onkologický výzkum, vč. přístrojů. Jde o částku 575 000 Kč. Přihlášky pošlete do 30. 11. 2010 na adresu předsedy ČOS.

Příští výbor je ve VFN Praha 21. 12. 2010.



Nově schválená
indikace: Tyverb®
nyní i v první linii

Nová možnost léčby HR-pozitivního/ErbB2-pozitivního metastatického karcinomu prsu v první linii¹

Tyverb®

lapatinib

Inhibice receptorů uvnitř
buňky je nadějí pro život

Reference:

1. Souhrn údajů o přípravku Tyverb®, GlaxoSmithKline, 2010

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

NÁZEV A LÉKOVÁ FORMA: TYVERB 250 mg, potahované tablety. **SLOŽENÍ:** Lapatinibum ditosylatum monohydricum v množství odpovídajícím 250 mg lapatinibu. **INDIKACE:** K léčbě pacientů s karcinomem prsu, jejichž nádory ve zvýšené míře exprimují HER2 (ErbB2): V kombinaci s kapecitabinem k léčbě pacientů s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění po předchozí léčbě, která musí zahrnovat antracykliny a taxany, a dále léčbu trastuzumabem pro metastazující onemocnění. V kombinaci s inhibitory aromatázy k léčbě žen po menopauze s metastazujícím karcinomem prsu s pozitivními hormonálními receptory, u kterých se neuvažuje o chemoterapii. Pacientky zařazené do registrační studie nebyly dříve léčeny trastuzumabem nebo inhibitory aromatázy. **DÁVKOVÁNÍ:** Kombinace Tyverb/kapecitabin: Přípravek Tyverb v dávce 1250 mg (tj. 5 tablet) 1x denně. Kapecitabin v dávce 2000 mg/m²/den, 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. Kombinace Tyverb/inhibitor aromatázy: Přípravek Tyverb v dávce 1500 mg denně (tj. 6 tablet) 1x denně. Dávkování letrozolu viz příslušné SPC. Léčba přípravkem Tyverb se má přerušit u pacientů s příznaky snížené ejekční frakce levé srdeční komory st. 3, intersticiální plicní nemocí st. 3 a u jiné toxicity od st. 2 se má také zvážit přerušení či ukončení. Opětovné nasazení viz SPC. **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 opatrnost, nejsou žádné zkušenosti s podáváním přípravku. U pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater by měl být lék podáván se zvýšenou opatrností. Pokud dojde k závažným změnám jaterních funkcí, má být léčba ukončena. Podávání dětem se nedoporučuje. U pacientů starších 65 let jsou k dispozici pouze omezené údaje o podávání přípravku. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou nebo kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPO-**

ZORNĚNÍ: Hlášeny případy snížené ejekční frakce levé srdeční komory (LVEF). Před zahájením léčby je třeba se ujistit, že LVEF pacienta je v rozmezí stanovených norm. hodnot a během léčby je třeba je kontrolovat. Hlášená úmrť neměla jasnou souvislost s léčbou. Pozorováno prodloužení intervalu QTc. Doporučeno vyšetřit QT (EKG) před léčbou a dále sledovat. Doporučeno sledovat příznaky plicní toxicity: dušnost, kašel a horečku. Pulmonární toxicita může vést ke vzrůstu respiračního selhání. Hlášená úmrť neměla jasnou souvislost s přípravkem Tyverb. Opatrnost je nezbytná u pacientů se středně až závažnou poruchou funkce jater a závažnou poruchou funkce ledvin. Transaminázy, bilirubin a ALP mají být zhodnoceny před léčbou a dále se doporučuje kontrolovat je měsíčně nebo podle potřeby. Pacienti by měli být informováni o riziku hepatotoxicity. Hlášen byl průjem, včetně těžkého, následkem závažné dehydratace zaznamenaná i několik případů akutního renálního selhání. Doporučeno zaznamenat břišní symptomatologii před léčbou a poučit pacienty, že mají lékaře neprodleně informovat o střevních potížích. Důležitá je preventivní léčba průjmu pomocí antidiarhoik. **INTERAKCE:** Je třeba se vyhnout podávání přípravku Tyverb se silnými inhibitory a induktory CYP3A4. S opatrností podávat se středně silně působícími inhibitory CYP3A4. Tyverb je substrátem pro Pgp a BCRP. Grapefruitová šťáva a látky zvyšující pH žaludku se nemají podávat současně s přípravkem Tyverb. Současné podání s irinotekanem (ve FOLFIRI) mělo za následek zhruba 40% nárůst AUC aktivního metabolitu irinotekanu. Při užívání přípravku Tyverb v kombinaci s paklitaxelem (175 mg/m² každé tři týdny) je možná těžká neutropenie s průměrem. Současné podávání přípravku Tyverb s kapecitabinem, letrozolem nebo trastuzumabem neovlivňovalo významně farmakokinetiku těchto látek (nebo metabolitů kapecitabinu) ani lapatinibu. **TĚHOTENSTVÍ, KOJENÍ:** Potenciální riziko pro člověka není známo. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Tyverb se nemá v těhotenství podávat, pokud to není nezbytně nutné. Ženy v reprodukčním věku musí být upozorněny na nutnost používání účinné antikoncepce v průběhu léčby. U žen, které

jsou léčeny přípravkem Tyverb, musí být kojení ukončeno. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Velmi časté: průjem, nauzea a zvracení, palmární-plantární erytrodysestézie (PPE) a vyrážka, akneiformní dermatitida. Incidence PPE ve skupině užívající Přípravek Tyverb s kapecitabinem podobná incidenci ve skupině se samotným kapecitabinem, dále dyspepsie, zácpa, bolesti břicha, anorexie, suchá kůže, stomatitida, záněty sliznic, zarudnutí kůže, alopecie, pruritus, bolesti končetin, zad, nespavost, únava, astenie. Časté: snížení ejekční frakce levé srdeční komory (1%), bolesti hlavy, hyperbilirubinémie, hepatotoxicita, poruchy nehtů, paronychia, zácpa. Méně časté: Intersticiální plicní nemoc, epistaxe, kašel, dyspnoe. **Vzácné:** Hypersenzitivní reakce, anafylaxe. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI:** Inhibitor proteinkinázy, skupina: ATC kód: L01XE07, inhibitor tyrozinkinázových receptorů ErbB1 a ErbB2. **UCHOVÁVÁNÍ:** Při teplotě do 30 °C. **DOBA POUŽITELNOSTI:** 2 roky. **BALENÍ:** Krabička, 70 tbl. v blistru po 10 tbl. Vícečetné balení, 140 tbl. s obsahem 2 balení o 70 tbl. Krabička s obsahem 84 tbl. po 12 tbl. v jednom blistru. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Glaxo Group Ltd., Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Velká Británie. **REG. Č.:** EU/1/07/440/001-003. **REGISTRACE:** 10. 6. 2008. **REVIZE TEXTU:** 28. 7. 2010. **DOSTUPNOST:** Lék je vázán na lékařský předpis, v kombinaci s kapecitabinem je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. V kombinaci s letrozolem není léčba z prostředků veřejného zdravotního pojištění hrazena. 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. 12. 2010.

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

KLINICKÁ ONKOLOGIE

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

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

MUDr. Petr Čoupek
MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.

výkonný redaktor

MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
MUDr. Jiří Novák
prof. MUDr. Aleš Rejthar, CSc.

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

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
MUDr. Olga Babušíková, DrSc., Bratislava
MUDr. Otakar Bednařík, CSc., Brno
MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha
MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
MUDr. David Feltl, Ph.D., Ostrava
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Ľudovít Jurga, DrSc., Trnava
doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava

prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno
prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava
doc. MUDr. Jozef Madiak, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno
MUDr. Michal Mego, Ph.D., Bratislava
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Beata Mladosičová, CSc., Bratislava
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc., Brno
MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Nová Ves pod Pleší
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. MUDr. Zdeněk Pačovský, CSc., Brno
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., Praha

doc. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha
prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc., Praha
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Brno
RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2010

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně

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

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

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

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

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

Grafická úprava: Medica Healthworld, a.s. – Karel Zlevor. Jazyková korektorka: Mgr. Ivana Dachary.

Vychází 6krát ročně. Předplatné na rok 2011 činí 540 Kč (22 eur).

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

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá:

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

Rukopisy zasílejte na adresu:

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

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