

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Hsp90 – cíl protinádorové terapie

Co pacientky potřebují vědět před operací mamárního karcinomu

Adaptivní IG-IMRT karcinomu prostaty



Slovenská
onkologická
spoločnosť

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

ročník 24 | 2011 | číslo **5**

Kontrola onemocnění – otevření nových možností



**SUTENT® v 1. a 2. linii
metastatického renálního
karcinomu (mRCC)^{2,3,4}**

STANDARD v 1. linii*

**HRAZEN
v 1. a 2. linii
mRCC*⁶**

*pro pacienty s nízkým a středním rizikem

Zkrácená informace o přípravku •
SUTENT 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg, 50 mg
tvrdé tobolky

Léčivá látka: Sunitinibi malas odpovídající 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg nebo 50 mg sunitinibum v jedné tobolce. **Indikace:** Neresekovatelný a/nebo metastatický maligní gastrointestinální stromální tumor po selhání léčby imatinib-mesylátem v důsledku rezistence nebo intolerance, pokročilý a/nebo metastatický adenokarcinom ledviny, neresekovatelné/metastatické dobře diferencované pankreatické neuroendokrinní nádory s progresí onemocnění.

Dávkování a způsob podávání: GIST a mRCC: Doporučená dávka je 50 mg denně perorálně po dobu 4 týdnů, následuje 2týdenní pauza (režim 4/2). Dávku lze upravit v přírůstcích po 12,5 mg, neměla by překročit 7,5 mg nebo klesnout pod 25 mg, pNET: 37,5 mg 1x denně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na sunitinib-malát nebo pomocné látky. **Zvláštní upozornění:** Současné podávání se silnými induktory/inhibitory CYP3A4 může snížit/zvýšit koncentrace sunitinibu v plazmě, kombinaci s nimi je třeba se vyhnout.

Během léčby by měl být prováděn screening hypertenze, dysfunkce štítné žlázy a na začátku každého léčebného cyklu vyšetření úplného krevního obrazu. Pečlivé sledování klinických známek a příznaků městnavého srdečního selhání je nutné provádět u rizikových pacientů. Pacient s příznaky pankreatitidy nebo jaterního selhání musí užívání přípravku přerušit. U pacientů léčených i.v. bisfosfonáty bylo identifikováno riziko osteonekrózy čelisti. **Interakce:** S látkami ze skupiny silných inhibitorů/induktorů CYP3A4 viz Zvláštní upozornění. Pacienti užívající současně antikoagulanty by měli být pravidelně sledováni. **Těhotenství a kojení:** U těhotných žen neprovedeny žádné studie a není známo, zda je sunitinib nebo aktivní metabolit vylučován do mateřského mléka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Pacienti by měli být upozorněni, že během léčby se mohou vyskytnout závratě. **Nežádoucí účinky:** Krvácení, do gastrointestinálního, dýchacího a močového traktu, tumoru a mozkové krvácení, vzácně trombotická mikroangiopatie. Kardiovaskulární účinky: Hypertenze snížení ejekční frakce levé komory a srdeční selhání. Jiné fatální účinky: multisystémové orgánové selhání, DIC, peritoneální krvácení, rabdomyolýza, cerebrovaskulární příhody, dehydratace, adrenální insuficience, renální či respirační selhání, pleurální efuze, pneumotorax, infekce včetně pneumonie, plicní embolie, šok a náhlé úmrtí. Nejduležitější závažné nežádoucí účinky: plicní embolie, trombocytopenie, krvácení do tumoru, febrilní neutropenie a hypertenze. Nejčastější nežádoucí účinky: Únava; gastrointestinální poruchy (průjem, nauzea, stomatitida, dyspepsie, abd.bolest, flatulence, zvracení, zácpa, glosodynie, sucha a bolest v ústech), změna barvy kůže a vlasů; anémie, neutropenie, hypotyreóza; bolest hlavy, dysgeuzie a anorexie; palmo-plantární erytrodysestézie; vyrážka; bolest končetin; pokles hmotnosti; zánět sliznice; otok; suchá pokožka, alopecie; epistaxe. **Předávkování:** Nebylo hlášeno. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky. **Balení:** 30 tobolek v HDPE lahvičce. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/06/347/001-008. **Datum poslední revize textu:** 12/2010. **Výdej léčivého přípravku** je vázán na lékařský předpis. **Přípravek je částečně hrazen** z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se, prosím, seznámte s úplnou informací o přípravku.

LITERATURA: 1) Ljungberg et al. European Association of Urology guidelines, update 2010. 2) Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. JAMA. 2006 Jun 7; 295(21): 2516-24. 3) 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 Jan 1; 24(1): 16-24. 4) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 Jan 11; 356(2): 115-24. 5) Figlin RA, Hutson TE et al. Overall survival with sunitinib versus interferon-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC). ASCO 2008. Oral 5024. 6) www.sukl.cz/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni

Souhrnné údaje o přípravku jsou k dispozici na adrese:
Pfizer, spol. s r.o., Štroupežnického 17, 150 00 Praha 5
tel.: 283 004 111; fax: 251 610 270, www.pfizer.cz

Pfizer Oncology

Obsah | Contents

PŘEHLEDY | REVIEWS

- Hsp90 – cíl protinádorové terapie** 329
Hsp90 – a Target for Anticancer Therapy
Růčková E., Müller P., Vojtěšek B.
- Předoperační chemoradioterapie v kombinaci s bevacizumabem u karcinomu konečníku** 338
Neoadjuvant Chemoradiotherapy of Rectal Carcinoma with Bevacizumab
Šlampa P.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

- Co pacientky potřebují vědět před operací mamárního karcinomu** 343
What Patients Need to Know before Their Breast Cancer Surgery
Coufal O., Šporciová I., Vrtělová P.
- Neuroendoskopická biopsie tumoru mozku** 348
Neuroendoscopic Biopsy of a Brain Tumor
Novák Z., Chrástina J., Říha I., Jančálek R.
- Cetuximab Enhances the Anti-proliferative Effect of Trastuzumab in ERBB2 Over-expressing Breast Cancer Cells – Preliminary Study** 356
Cetuximab zvyšuje antiproliferativní účinek trastuzumabu u buněk karcinomu prsu s nadměrnou expresí ERBB2 – předběžná studie
Überall I., Křížová K., Steigerová J.
- Adaptivní IG-IMRT karcinomu prostaty** 361
Adaptive IG-IMRT for Prostate Cancer
Vaňásek J., Odrážka K., Doležel M., Kolářová I.

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

- Parciální regrese ložisek Erdheimovy-Chesterovy nemoci v CNS po léčbě 2-chlorodeoxyadenosinem a jejich kompletní vymizení při léčbě lenalidomidem** 367
Partial Regression of CNS Lesions of Erdheim-Chester Disease after Treatment with 2-chlorodeoxadenosine and Their Full Remission Following Treatment with Lenalidomide
Adam Z., Šprláková A., Řehák Z., Koukalová R., Szturz P., Krejčí M., Pour L., Zahradová L., Červínek L., Křen L., Moulis M., Hermanová M., Mechl M., Prášek J., Hájek R., Král Z., Mayer J.
- Sekundární angiosarkomy po konzervativní léčbě nádorů prsu** 382
Secondary Angiosarcomas after Conservation Treatment for Breast Cancers
Vojtěšek R., Kinkor Z., Finek J.

AKTUALITY Z REGISTRŮ | REPORTS FROM CLINICAL REGISTRIES

**Výsledky terapie metastatického renálního karcinomu lékem everolimus –
analýza údajů z klinického registru RENIS**

389

Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Everolimus – Data from the RENIS Clinical Registry

Büchler T., Dušek L., Fínek J., Poprach A., Budňáková D., Kandrnal V., Jarkovský J., Bortlíček Z., Klimeš D., Abrahámová J., Vyzula R.

INFORMACE Z ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI | SOCIETY NEWS

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti ČLS JEP konané dne 20. 9. 2011 v Olomouci

395

OSOBNÍ ZPRÁVY | PERSONALIA

Onkochirurg doc. MUDr. Zdeněk Pačovský, CSc., zemřel

399

RECENZE KNIHY | BOOK REVIEW

402



EXKLUZIVNÍ PARTNER

**VÍME,
JAK ŘEŠIT RIZIKA
VAŠÍ PRÁCE**

POJIŠTĚNÍ ODPOVĚDNOSTI
ZDRAVOTNICKÝCH ZAŘÍZENÍ
RESPONSIO

POJIŠTĚNÍ MAJETKU
ZDRAVOTNICKÝCH ZAŘÍZENÍ
POSSESIO

SOUBOR PRIVÁTNÍCH POJIŠTĚNÍ
ASSECURIO

PŘESEKNUTÍ VODOVODNÍHO POTRUBÍ NEMUSÍ MÍT
**FATÁLNÍ NÁSLEDKY
PŘEŘÍZNUTÍ ŽÍLY**
UŽ ALE ANO...

1. lékařská pojišťovna

www.lekarskapojistovaci.cz tel. +420 533 337 350

Nově úhrada I. linie léčby mCRC

První cílená léčba, která v I. linii terapie mCRC*:

- má prokázaný prediktivní faktor^{1,2}
- významně zvyšuje celkové přežití i dobu do progresu³

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. Používá se v kombinaci s chemoterapií na základě irinotekanu nebo FOLFOX4 a/nebo jako samostatná látka k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu a u pacientů, kteří nesnáší irinotekan. 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 je 400 mg/m², následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy. **Kontraindikace:** U pacientů se známou závažnou přecitlivělostí na cetuximab nebo radiační terapii. **Nežádoucí účinky:** Hypersenzitivní reakce: Mírné až středně závažné reakce zahrnují příznaky jako je horečka, třesavka, nevolnost, vyrážka nebo dušnost. K těžkým formám 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. Výskyt závažných reakcí z přecitlivělosti vyžaduje úplné a trvalé přerušení léčby cetuximabem. 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 (paronychium). **Interakce:** V kombinaci s infuzemi fluoropyrimidinů se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka – noha. **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:** 06/2011. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu (mCRC) v první linii v kombinaci s režimem FOLFIRI a FOLFOX4. V léčbě druhé linie mCRC v kombinaci s irinotekanem po selhání cytotoxické léčby zahrnující irinotekan nebo oxaliplatinu; v monoterapii, pokud nelze kombinovat s irinotekanem. V léčbě třetí a dalších linií mCRC v monoterapii, pokud nebyl cetuximab použit v předcházející léčbě. V kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o přípravku.

*) v kombinaci se standardní chemoterapií (FOLFIRI, FOLFOX4) u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) a nemutovanou formou proto-onkogenu KRAS.

Reference:

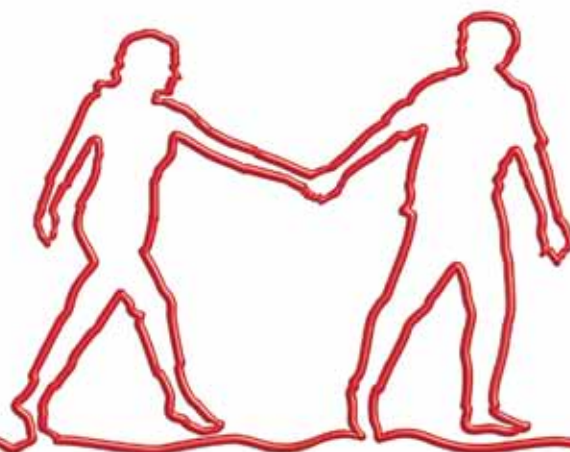
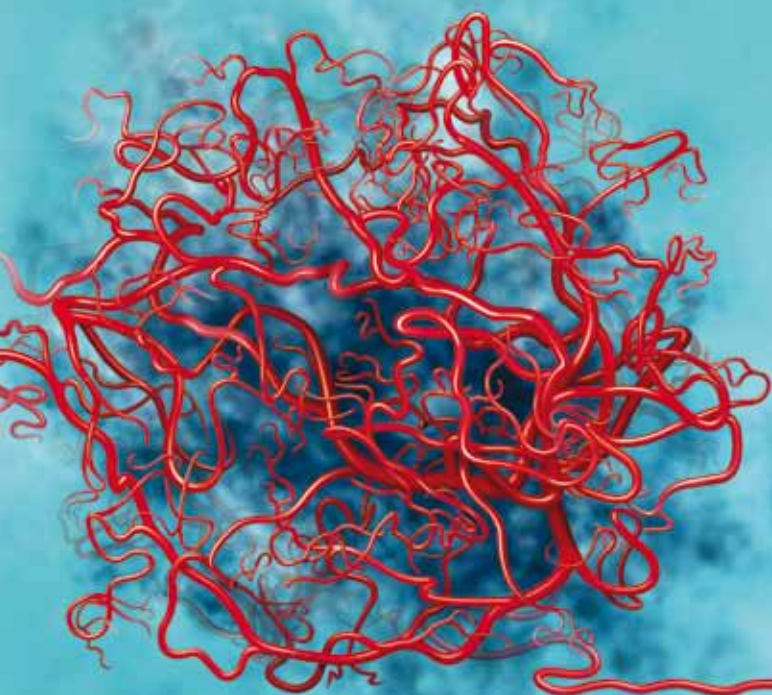
1. Van Cutsem E, et al. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) May 2008 vol. 26 no. 15_suppl.2
2. Bokemeyer C, et al. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) May 2008 vol. 26 no. 15_suppl.4000
3. Bokemeyer, C. et al., J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 3506)

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

Kontrolou angiogeneze...



...k prodloužení přežití

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

Avastin v 1. linii léčby metastatického karcinomu prsu

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

Od 1. 3. 2010 je Avastin hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro indikace kolorektální karcinom, karcinom prsu, nemalobuněčný plicní karcinom a karcinom ledviny (podmínky úhrady jsou uvedeny na www.sukl.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 je indikován jako léčba první linie u nemocných s metastazujícím karcinomem prsu. Avastin v kombinaci s kapecitabinem je indikován k první linii léčby nemocných s metastazujícím karcinomem prsu, u kterých se léčba jinou možnou chemoterapií, včetně antracyklinů a taxanů, nepovažuje za vhodnou. Nemocní, kteří byli v posledních 12 měsících léčeni režimem obsahujícím taxan a antracyklin v adjuvantním podání nemají být léčeni kombinací Avastin + kapecitabin. Avastin přidáný k chemoterapeutickému režimu s platinou je indikován k léčbě první linie nemocných s neresekabilním pokročilým, metastatickým nebo rekurentním nemalobuněčným plicním karcinomem jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk. Avastin v kombinaci s interferonem alfa-2a je indikován jako léčba první linie u nemocných s pokročilým a/nebo metastazujícím karcinomem ledviny. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo jakoukoli pomocnou látku přípravku, na látky produkované ovariálními buňkami čínských křeček nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky. Tě-

hotenství. **Upozornění:** Zvýšená pozornost u pacientů s intraabdominálním zápalivým procesem (zvýšené riziko vzniku perforace a píštěle GIT), po operaci (možné komplikace při hojení ran), s nekontrolovanou hypertenzí (nizko 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 infuzi/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 sunitinib malátu byla hlášena mikroangiopatická hemolytická anémie (MAHA). **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky** (u pacientů léčených jak v monoterapii, tak v kombinaci s chemoterapií): Nejzávažnější pozorované nežádoucí účinky – gastrointestinální perforace, píštěle, hemoragie, arteriální a žilní tromboembolismus, syndrom reverzibilní zadní leukoencefalopatie, proteinurie. Nejčastější nežádoucí účinky – astenie, průjem, dysfonie, nevolnost a jiné nespecifikované bolesti. **Dávkování a způsob podání** – Obecná doporu-

ručení: 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 podávaná během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut. Nepodávejte jako bolus v nitrožilní injekci nebo bolusovou injekci. Infuze nesmí být podávány nebo míchány s roztoky glukózy. Snížení dávky při výskytu nežádoucích příhod se nedoporučuje. V případě nutnosti musí být léčba buď trvale ukončena nebo dočasně pozastavena. **Doporučené dávkování pro jednotlivé diagnózy:** Viz platný Souhrn údajů o přípravku. **Dostupná balení přípravku:** 1× 100 mg bevacizumabu ve 4 ml; 1× 400 mg bevacizumabu v 16 ml koncentrátu pro přípravu infuze. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2°C–8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** 29. 6. 2011. **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/>.

Hsp90 – cíl protinádorové terapie

Hsp90 – a Target for Anticancer Therapy

Růčková E., Müller P., Vojtěšek B.

Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Molekulární chaperony jsou proteiny, které se podílejí na vytváření a udržování správné konformace ostatních proteinů v buňce. Váží se na nově syntetizované nebo denaturované polypeptidové řetězce, aktivně mění jejich konformaci a podílejí se na jejich transportu nebo degradaci. Chaperony hrají velmi důležitou roli v nádorové buňce, kde jejich zvýšená aktivita umožňuje stabilizovat řadu mutančních proteinů a překonávat stres vzniklý genetickou nestabilitou. Klíčovým chaperonem nádorových buněk je Hsp90, mezi jehož klienty náleží receptory růstových faktorů, steroidních hormonů a signální proteiny, z nichž řada patří mezi cíle protinádorové terapie. Nepříznivé podmínky mikroprostředí nádoru, jako jsou hypoxie a nedostatek živin, přispívají ke zvýšené destabilizaci proteinů, čímž závislost na chaperonech ještě dále prohlubují. Z těchto důvodů představují molekulární chaperony, a zvláště Hsp90, nadějný cíl protinádorové terapie. Hsp90 je dále výjimečný tím, že v nádorových buňkách vykazuje výrazně vyšší citlivost k inhibitorům oproti normálním buňkám a inhibice Hsp90 v nádorech vede k paralelnímu potlačení různých drah onkogenní signalizace. V současné době probíhají klinické testy několika inhibitorů Hsp90 a jsou stále identifikovány nové látky s různým mechanismem účinku.

Klíčová slova

molekulární chaperony – Hsp90 – nádorová onemocnění – terapie

Summary

Molecular chaperones help other proteins to achieve and maintain their proper conformation. Chaperones bind to newly synthesized or unfolded polypeptide chains, actively modify their conformation and participate on their transport or degradation. Chaperones play an important role in cancer cell, where their increased activity enables stabilization of many mutant proteins and overcoming the stress generated by genetic instability. Hsp90 represents a key chaperone in cancer cells. Growth factor receptors, steroid hormone receptors and signal proteins are among its substrates, so-called client proteins; many of them being targets for anti-cancer therapy. Adverse conditions of the tumor microenvironment, such as hypoxia and nutrient deficiency, contribute to destabilization of proteins and further escalate dependence on chaperones. This is why molecular chaperones, in particular Hsp90, may represent a promising target for anticancer therapy. Importantly also, tumour-based Hsp90 has a significantly higher sensitivity to inhibitors than that in normal cells, and Hsp90 activity inhibition in tumours leads to a suppression of cellular signaling in many different oncogenic pathways. Several inhibitors of Hsp90 are currently undergoing clinical evaluation and new agents with different mechanisms of action are continually being identified.

Key words

molecular chaperones – Hsp90 – cancer – therapy

Práce byla podpořena granty IGA MZ ČR NS/9812-4 a RECAMO CZ.1.05/2.1.00/03.010.1

This work was supported by grants of MZCR NS/9812-4 and RECAMO CZ.1.05/2.1.00/03.0101.

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.



RNDr. Bořivoj Vojtěšek, DrSc.
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: vojtesek@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 18. 4. 2011
Přijato/Accepted: 25. 5. 2011

Úvod

Přestože je konformace proteinů dána pořadím aminokyselin a je utvářena podle zákonů termodynamiky, je v intracelulárním prostředí pro vytvoření správné konformace vyžadována spoluúčast specializovaných komplexů, molekulárních chaperonů. Je to způsobeno tím, že koncentrace proteinů v savčích buňkách dosahuje velmi vysokých hodnot, a neustále tak dochází k nežádoucím interakcím polárních řetězců peptidových vazeb a hydrofobních aminokyselinových zbytků nově syntetizovaných i částečně denaturovaných proteinů. Tím by mohlo docházet k jejich nesprávnému sbalování či spojování do nefunkčních agregátů. Přechodná vazba molekulárních chaperonů tedy poskytuje vznikajícím proteinům ochranu a umožňuje sbalení do příslušné terciární struktury [1]. Molekulární chaperony také úzce spolupracují s ubikvitin-proteasomovým systémem, který denaturované proteiny odbourává, stejně jako se systémem transportujícím proteiny na místo určení. Dohromady tento aparát zajišťující homeostázu proteinů v buňce tvoří rozsáhlou a strukturně různorodou skupinu proteinů. Expresce řady molekulárních chaperonů je výrazně zvýšena působením vyšších teplot. Proto jsou nazývány proteiny tepelného šoku (Heat Shock Proteins – Hsp) a jejich označení je často tvořeno zkratkou Hsp a číslem udávajícím molekulovou hmotnost. K indukci exprese chaperonů však dochází také působením nepříznivých vlivů vnějšího i vnitřního prostředí [2].

Aktivita většiny chaperonů závisí na hydrolýze ATP, přičemž jejich struktura a mechanismus aktivity se mezi jednotlivými třídami výrazně liší. Chaperony se dělí do čtyř tříd. Třída chaperoninů zahrnuje oligomerní molekuly GroEL a TRiC (TCP1 Ring Complex) vytvářející velké soudkovité útvary, uvnitř kterých jsou uzavřeny celé proteiny nebo jejich domény, a je jim tak poskytnuta ochrana pro vytvoření správné konformace [3]. Chaperony třídy Hsp70 jsou monomerní a vyžadují spolupráci ko-chaperonů třídy Hsp40. Své klientní proteiny rozpoznávají podle krátkých lineárních hydrofobních úseků. Hsp70 slouží jako chaperon velkému množství klientních

proteinů, některé z nich jsou však poté předány k dalšímu zpracování chaperonům třídy Hsp90 [4]. Chaperony třídy malých Hsp tvoří oligomerní komplexy, které se vážou na denaturované proteiny a zabraňují jejich nevratné agregaci. Malé Hsp interagují se svými substráty bez účasti ATP, ale opětovné vytvoření správné konformace vyžaduje zapojení dalších chaperonů [5]. Kromě výše zmíněných chaperonů se širokým spektrem klientních proteinů existují i specializované chaperony podílející se na utváření konformace jediného specifického proteinu nebo multi-proteinových komplexů. Byly popsány chaperony účastnící se sestavení nukleozomu [6] nebo proteasomu [7]. Mezi nejvýznamnější chaperony patří bezesporu Hsp90. Za normálních nestresových podmínek tvoří 1–2 % celkových buněčných proteinů a v případě stresu jeho exprese dále prudce narůstá. Hsp90 je nejen nezbytnou složkou obrany před poškozením buňky teplotním stresem, ale i za fyziologických podmínek se účastní sbalování řady proteinů do funkční konformace. Poprvé byla interakce Hsp90 s proteiny objevena během afinitní purifikace prvního molekulárně charakterizovaného onkogenu, kinázy v-Src (Viral-Sarcoma), kdy Hsp90 precipitoval společně s v-Src z kuřecích buněk nakažených virem Rousova sarkomu [8]. Následně byly popsány dvě hlavní třídy klientních proteinů Hsp90, proteinkinázy a receptory steroidních hormonů a řada dalších klientních proteinů s funkcí transkripčních faktorů, chromatin remodelujících proteinů a polymeráz [2].

Struktura a funkce Hsp90

Hsp90 je evolučně konzervovaný, přičemž jeden nebo více genů kódujících Hsp90 nese ve svém genomu všechny organizmy od bakterií až po savce. Hsp90 se nachází téměř ve všech kompartmentech eukaryotických buněk a u většiny eukaryot navíc existují příbuzné chaperony specifické pro dané orgány. Jedná se např. o protein GRP94 (Glucose Related Protein 94) exprimovaný v endoplazmatickém retikulu nebo TRAP1 (TNF Receptor Associated Protein 1) v mitochondriích. Nejvíce poznatků bylo získáno o proteinech Hsp90 lokalizovaných

v cytosolu. U obratlovců byly nalezeny dvě izoformy, Hsp90α a Hsp90β, které se navzájem liší funkcí, buněčnou lokalizací i mírou inducibility [9]. Isoforma Hsp90α se nachází i na buněčném povrchu a je také secernována do extracelulárního prostoru [10]. O úloze extracelulárního Hsp90 zatím není získáno mnoho poznatků, ale předpokládá se, že plní funkci molekulárního chaperonu i vně buňky. Na buněčném povrchu byl Hsp90 nalezen v komplexu s MMP2 (Matrix Metalloproteinase 2), která se podílí na degradaci extracelulární matrix. Působením inhibitoru Hsp90 modifikovaného tak, aby nepronikal dovnitř buňky, nebo inaktivací Hsp90 neutralizující protilátkou bylo pozorováno snížení aktivity MMP2 a invazivnosti nádorových buněk [11].

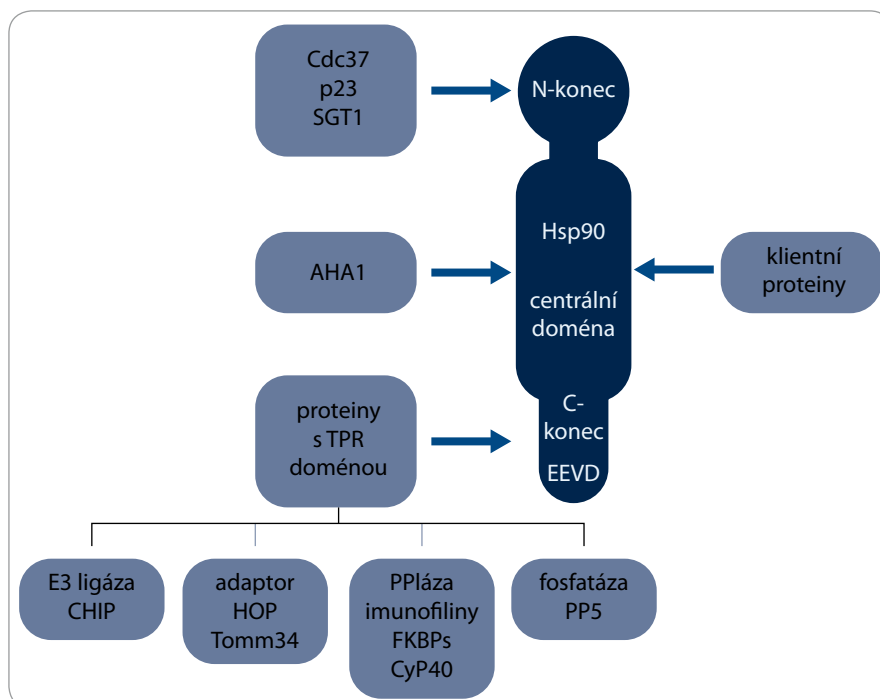
Hsp90 se nachází v cytoplazmě ve formě dimeru, přičemž každý monomer je složen ze tří funkčních domén: N-koncové, centrální a C-koncové. N-koncová doména obsahuje adenosintrifosfát (ATP) vazebnou kapsu. Motiv vazebné kapsy vykazuje strukturní homologii s ATPázovými doménami DNA-gyrázy, histidin kinázy a proteinu systému reparace DNA MutL. Tento motiv není příbuzný s ATP-vazebnou doménou proteinkináz ani Hsp70, což otvírá možnost využití vysoce specifických inhibitorů [12]. N-koncová doména je s centrální doménou flexibilně spojena, což umožňuje konformační změny proteinu po vazbě ATP a jeho hydrolýze na ADP. Ty mají zásadní význam pro aktivitu dimeru Hsp90 jako molekulárního chaperonu [13]. Hlavní úlohou centrální domény je zřejmě rozlišení typů klientních proteinů [14]. C-koncová doména je především zodpovědná za dimerizaci [15] a nachází se zde také konzervovaný motiv MEEVD (tvořený aminokyselinami Met-Glu-Glu-Val-Asp), který zprostředkovává interakce s ko-chaperony obsahujícími TPR (Tetratricopeptide Repeat) doménu [16].

Samostatná ATPázová aktivita Hsp90 je pouze slabá a je ovlivněna vazbou klientních proteinů a interakcemi s určitými ko-chaperony. U eukaryot bylo identifikováno více než 20 ko-chaperonů, ale jejich funkce je v mnoha případech dosud neznámá. Ko-chaperony modulují aktivitu Hsp90 čtyřmi způsoby:

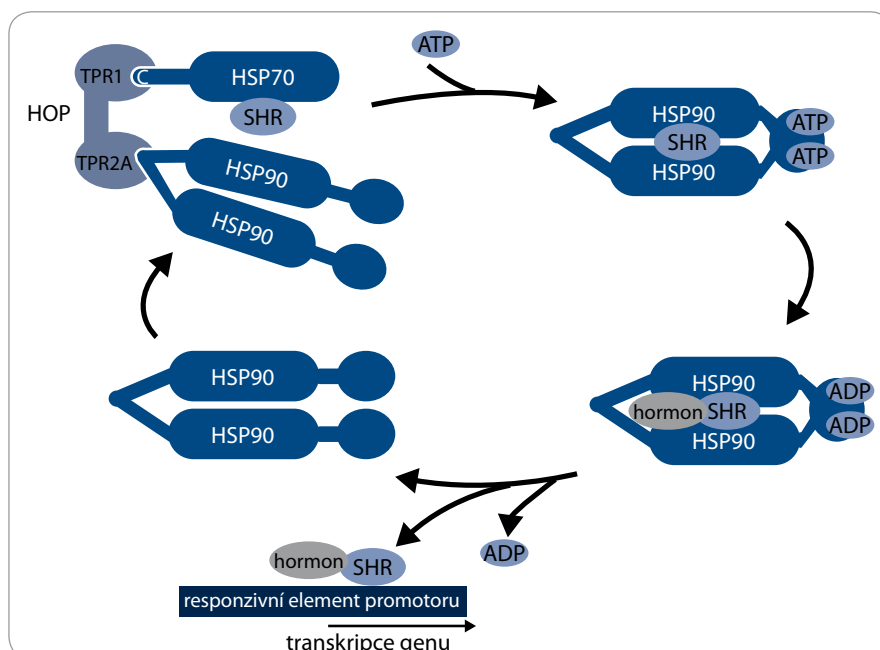
- koordinují interakce s dalšími chaperonovými systémy,
- stimulují nebo inhibují ATPázovou aktivitu,
- zprostředkovávají interakce s různými typy klientních proteinů,
- ovlivňují svou enzymatickou aktivitou další aspekty chaperonového cyklu.

Největší skupinou jsou ko-chaperony s TPR doménou, která interaguje s MEEVD motivem v C-koncové doméně Hsp90. Patří mezi ně např. ko-chaperony HOP (Hsp90/Hsp70 Organizing Protein), CHIP (C-terminus of Hsc70-Interacting Protein), FKBP (FKBP51), CyP40 (Cyclophilin40) a PP5 (Protein Phosphatase 5). S centrální doménou Hsp90 interaguje ko-chaperon AHA1 (Activator of Hsp90 ATPase homologue 1) a na N-koncovou doménu se vážou např. Cdc37 (Cell Division Cycle 37), p23 a SGT 1 [2]. Interakce některých ko-chaperonů s Hsp90 jsou schematicky znázorněny na obr. 1.

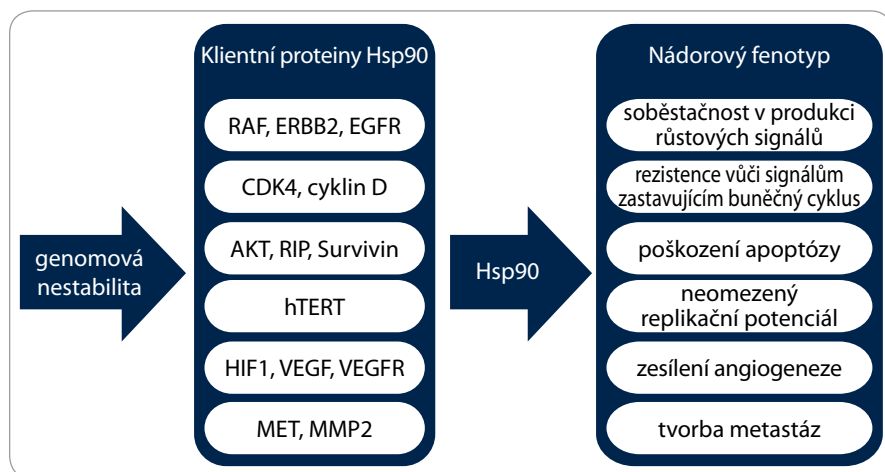
Mechanismus aktivity multi-chaperonového systému Hsp90 je nejlépe prostudován při procesu maturace receptorů steroidních hormonů (SHR) – viz obr. 2. Klientní protein je vázán pouze na dimer Hsp90 v otevřeném stavu, kdy jsou jeho N-koncové domény separovány. Chaperonový cyklus začíná navázáním nově syntetizovaného nebo denaturovaného polypeptidového řetězce na komplex chaperonu Hsp70 a jeho ko-chaperonu Hsp40. Za účasti adaptorového proteinu HOP, který interaguje současně s Hsp70 i Hsp90, je poté klientní protein připojen k dimeru Hsp90. Vazba ATP způsobí uzavření víčka ATP-vazebné kapsy a ovinutí N-koncových domén kolem sebe, čímž vznikne kompaktní prstencová konformace dimeru Hsp90, v níž je klientní protein sevřen. Po vazbě ATP jsou dále Hsp70 a HOP nahrazeny ko-chaperony p23 a FKBP51 a vzniká zralý komplex. SHR je v tomto stavu aktivní, je připraven vázat steroidní hormony a být následně transportován do jádra [17]. Hydrolýza ATP je stimulována aktivitou FKBP52 a dalšího ko-chaperonu AHA1 [18]. Po hydrolýze ATP se dimer Hsp90 navrácí do otevřeného stavu a klientní protein, v tomto případě



Obr. 1. Interakční partneři Hsp90. S molekulou Hsp90 interaguje řada proteinů. K vazbě klientních proteinů dochází v centrální doméně, zatímco ko-chaperony se vážou na všechny domény Hsp90. S motivem EEVD v C-koncové doméně interaguje heterogenní skupina ko-chaperonů obsahujících TPR doménu, které plní různé biologické funkce, např. E3 ubiquitin ligázy, adaptorového proteinu, peptidylprolyl cis/trans-izomérazu (PPláza) nebo protein fosfatázy.



Obr. 2. Chaperonový cyklus. Průběh chaperonového cyklu je znázorněn na příkladu receptoru steroidních hormonů (SHR) jako klientního proteinu. Komplex SHR s Hsp70 je přiváděn pomocí adaptorového ko-chaperonu HOP k dimeru Hsp90. HOP je následně disociován a za účasti dalších ko-chaperonů dochází k vazbě ATP, konformační změně Hsp90 a modifikaci SHR. SHR je poté v aktivním stavu, je schopen vázat ligandy, steroidní hormony. Po vazbě ligandu je SHR translokován do jádra a iniciuje transkripci genů. Dimer Hsp90 vstupuje do dalšího chaperonového cyklu.



Obr. 3. Význam Hsp90 pro vznik nádoru. Schéma zobrazuje účast Hsp90 na získání všech šesti charakteristických vlastností nádorových buněk. Důležité proteiny účastníci se těchto onkogenních drah jsou klientními proteiny chaperonu Hsp90. Umožněním existence genomové nestability Hsp90 podporuje akumulaci dalších mutací a rozvoj agresivnějších vlastností nádorových buněk.

SHR, je disociován [19]. Signální protein-kinázy jsou největší třídou klientních proteinů Hsp90. Mechanismus jejich aktivace chaperonem Hsp90 je podobný jako u steroidních receptorů, v procesu jsou však zahrnuty odlišné ko-chaperony. Nově syntetizovaný polypeptidový řetězec kinázy je připraven komplexem Hsp70/Hsp40 k interakci s ko-chaperonem Cdc37 [20]. Cdc37 je ko-chaperon specifický pro proteinkinázy a společně s proteinem HOP zprostředkovává jejich vazbu k chaperonovému komplexu Hsp90. Cdc37 inhibuje ATPázovou aktivitu, a proto musí poté dojít k jejich disociaci [21]. Další ko-chaperony jako p23 a AHA1 se procesu pravděpodobně také účastní, ale detailnější informace o mechanismu zraní proteinkináz zatím nejsou známy [22].

Význam Hsp90 v kancerogenezi

Zvýšená exprese a aktivita jednoho nebo více stresových proteinů je typickým znakem nádorů a předpokládá se jejich prognostický význam u řady malignit. Mnoho klientních proteinů Hsp90 jsou onkogeny. Příkladem mohou být proteinkinázy (Her-2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2), Cdk4 (Cyclin-Dependent Kinase 4), Bcr-abl, AKT, c-Raf, POLO-1 a MET), transkripční faktory (estrogenový a androgenový receptor, mutantní p53 a HIF-1 α (Hypoxia Inducible Factor 1 α)) a další proteiny, jako

je katalytická podjednotka telomerázy TERT (Telomerase Reverse Transcriptase) nebo eNOS (Endothelial Nitric Oxide Synthase) [23]. Tyto proteiny se podílejí na získání a udržení všech šesti charakteristických znaků nádorů:

- soběstačnosti v produkci růstových signálů,
- necitlivosti k signálům zastavujícím buněčný cyklus,
- poškození apoptózy,
- neomezeného replikačního potenciálu,
- posílení angiogeneze,
- tvorby metastáz [24].

V neposlední řadě se Hsp90 na vzniku onkogenních vlastností nepřímo podílí tím, že umožňuje existenci genomové nestability (obr. 3). Vzhledem k faktu, že inhibice Hsp90 vede k degradaci různých onkogenních proteinů, dochází k současné a kombinované supresi signálních drah způsobujících maligní transformaci a modulaci všech zmíněných znaků nádorové buňky [23].

Pohled na maligní progresi z hlediska evoluce nádoru ukazuje, že terapie ovlivňující klíčové faktory určující schopnost adaptace transformované buňky je efektivnější než inhibice jednotlivých onkogenních signálních drah, při nichž může dojít k vytvoření rezistence. Většina solidních nádorů má již v době diagnózy dostatečnou genetickou diverzitu pro

vznik rezistence vůči terapii zaměřené pouze na jeden molekulární cíl [25]. Velmi často je např. pozorována rezistence vůči inhibitoru tyrozinkinázy EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), gefitinibu [26], která je potlačena právě kombinací gefitinibu a inhibitoru Hsp90, 17AAG [27]. Hsp90 může také maskovat fenotypový projev genetické variability, která je typická pro většinu nádorů [28]. Díky své funkci molekulárního chaperonu umožňuje Hsp90 akumulovat polymorfni varianty genů v klíčových signálních drahách za současného zachování standardního fenotypu. Tím je zajištěno přežití buňky i při extrémně vysokém výskytu mutací. Za stresových podmínek vyskytujících se v nádoru se zvyšují požadavky na aktivitu Hsp90 a po vyčerpání jeho stabilizační kapacity se začnou projevovat rozmanité genotypově-specifické fenotypy. Takto se může zrychlit vývoj invazivních, metastatických a rezistentních nádorů [29]. Zpomalení evoluce a adaptace nádorové buňky by mohlo být z terapeutického hlediska výhodné, může se však vyskytnout nebezpečí, že inhibice aktivity Hsp90 odhalí již existující genotypovou diverzitu a nepředvídatelně urychlí proces maligní progresi [30].

Mechanismus inhibice Hsp90 a vývoj nových inhibitorů

Chaperon Hsp90 je nezbytný pro existenci eukaryotické buňky, a proto nebyl dlouhou dobu považován za potenciální cíl protinádorové terapie. Teprve objevem silných protinádorových účinků antibiotika geldanamycinu způsobených právě inhibicí molekuly Hsp90 [31] došlo k intenzivnímu výzkumu vztahu stresových proteinů a terapie nádorů, což vedlo k identifikaci a syntéze řady nových inhibitorů chaperonu Hsp90. Z hlediska klinického využití inhibitorů Hsp90 je nezbytným předpokladem výrazná citlivost nádorových buněk k inhibici tohoto stresového proteinu ve srovnání s buňkami normálními. Tato selektivita účinku může být vysvětlena řadou faktorů specifických právě pro nádorové buňky. V nádorových buňkách byl pozorován zvýšený podíl Hsp90 v aktivovaném stavu, tedy v multi-chaperonových komplexech. Takto má Hsp90

zvýšenou afinitu k ATP, a tudíž i k inhibitorům [32]. Nádorové buňky jsou závislé na aktivitě onkoproteinů, často exprimovaných jako mutantní varianty, které vyžadují stabilizaci pomocí Hsp90 ve větší míře oproti standardním formám. Jejich inaktivace tedy postihne zejména buňky nádorové. Dalším faktorem je nepříznivé prostředí uvnitř nádoru, kde buňky trpí nedostatkem kyslíku, živin a acidózou, což zvyšuje nároky na účast chaperonů [33].

ATP-vazebná kapsa na N-konci proteinu Hsp90 je místem vazby strukturně nepříbuzných přírodních látek, jako jsou geldanamycin a radicicol, jejich semi-syntetických derivátů a malých syntetických molekul. Tyto látky mají vyšší vazebnou afinitu než přirozené nukleotidy ATP, a inhibují tak funkci chaperonu zamezením cyklických změn konformace navozených vazbou a hydrolýzou ATP. Klientní proteiny proto nemohou být uvnitř dimeru Hsp90 zpracovány, což vede k jejich ubiquitinaci a následné degradaci [34]. Nejznámějším inhibitorem Hsp90 je bezesporu geldanamycin (GA), antibiotikum ze skupiny ansamycinů, izolované z kultury *Streptomyces hygroscopicus* v roce 1970 [35]. Jedná se také o první látku, u které byla objevena schopnost inhibovat Hsp90 [31]. Přestože GA vykazuje *in vitro* velmi silné protinádorové účinky, jeho klinický potenciál je bohužel nízký z důvodu špatné rozpustnosti ve vodných roztocích a hepatotoxicity [36]. Z výše uvedených důvodů byla syntetizována řada derivátů GA, které si zachovaly srovnatelné protinádorové účinky, ale mají lepší toxikologické vlastnosti. Do klinického testování doposud vstoupily deriváty 17AAG (17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin, tanespimycin), 17DMAG (17-dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin, alvespimycin), IPI-504 (retaspimycin hydrochlorid) a nejnověji pak 17AG (IPI-493) [37]. Sloučenina 17AAG se ze všech derivátů dostala až do třetí fáze klinického hodnocení.

Další intenzivně studovanou látkou je radicicol, makrocyclické přírodní antibiotikum izolované z houby *Monosporium bonorden*. Radicicol kompetuje, stejně jako GA, s ATP o vazebné místo v N-kon-

cové doméně Hsp90 [38]. Radicicol vykazuje protinádorové účinky pouze *in vitro*, nikoliv *in vivo*, a to z důvodu jeho chemické a metabolické nestability. Naproti tomu nově vytvořené stabilnější oximové deriváty a cyklopropanadicol již u zvířecích modelů protinádorovou aktivitu s tolerovatelnou toxicitou prokázaly [39].

Kromě hledání přirozených inhibitorů Hsp90 se výzkum protinádorových látek zaměřuje i na syntézu malých molekul, které mohou potenciálně vykazovat větší specifitu i lepší farmakologické vlastnosti. Tento přístup využívá predikci molekulární struktury inhibitoru podle vlastností vazebného místa v N-koncové doméně. První syntetizovaný inhibitor PU3 je založen na kostře purinu, čímž napodobuje přirozené nukleotidy ATP [40]. Následně byl vytvořen panel různě chemicky modifikovaných derivátů PU3, z nichž N9-benzyl derivát CNF-2024 (BIIB021) byl vybrán pro klinické testování. Tyto látky mají podobné biologické účinky jako GA, ale vyznačují se lepší rozpustností ve vodných roztocích, možností orálního podání a metabolickou stabilitou [41]. Další skupinou syntetických molekul jsou pyrazoly. Molekula 3,4-diaryl pyrazolu (CCT018159) se váže do N-koncové ATP-vazebné kapsy Hsp90 a má podobné účinky jako GA, stejně jako nově vytvořené účinnější amidy pyrazolu a strukturně podobný isoxazol [41,42].

Aminokumarinové antibiotikum novobiocin izolované ze *Streptomyces spheroides* se váže v C-koncové doméně Hsp90. Novobiocin inhibuje interakce s některými ko-chaperony a vazbu ATP do potenciálního druhého ATP-vazebného místa Hsp90 [43]. Protože je vazebná afinita novobiocinu k C-konci Hsp90 velmi nízká, není klinicky využitelný. Byla však syntetizována řada analogů novobiocinu se srovnatelným inhibičním účinkem na proliferaci nádorových buněk, vykazujících minimální toxicitu při *in vivo* testech. Významným zjištěním je, že použití C-terminálních inhibitorů vede na rozdíl od N-terminálních k degradaci HSF-1, Hsp27 a Hsp70. Tyto látky proto mohou mít lepší terapeutické vlastnosti [44].

Nejnověji se výzkum inhibitorů zaměřuje na modulaci interakcí Hsp90

s jeho ko-chaperony. Tento přístup by oproti inhibici vazby ATP mohl mít výhodu ve větší specifitě účinku. Nejvíce poznatků bylo zatím získáno o inhibici ko-chaperonu Cdc37, který je nezbytný pro maturaci proteinkináz tím, že umožňuje jejich rozpoznání a připojení ke komplexu Hsp90. Odstranění Cdc37 metodou RNA interference vede ke snížení hladiny klientních proteinkináz, včetně Her-2, Raf-1, Cdk4 a Akt, a následně i k redukcí buněčné proliferace. Kombinace posttranslačního umlčení Cdc37 a inhibice Hsp90 pomocí 17AAG pak snižuje hladinu klientních kináz a podporuje apoptózu ještě účinněji [45]. Tyto výsledky naznačují terapeutický potenciál inhibice interakce mezi Cdc37 a Hsp90. Zajímavým inhibitorem je celastrol, látka izolovaná z rostliny *Tripterygium wilfordii*, která reguluje dráhu Hsp90 a způsobuje stresovou odpověď podobně jako jiné inhibitory [46]. Pomocí počítačového modelování a biochemických metod bylo prokázáno, že celastrol nemá vliv na vazbu ATP, ale narušuje právě interakci Cdc37 s Hsp90. Jeho protinádorové účinky byly pozorovány *in vitro* i *in vivo* [47].

Klinické studie inhibitorů Hsp90

Aktuální údaje o probíhajících klinických studiích inhibitorů Hsp90 jsou přehledně shrnuty v nedávné publikaci, která popisuje 40 ukončených a 23 aktivních onkologických klinických studií [48]. Nejdéle známý inhibitor Hsp90, 17AAG (tanespimycin), vstoupil do klinického testování v roce 1999 a byl testován v nejrozličnějších dávkovacích plánech a způsobech podání u pacientů s různými diagnózami, a to formou mono-terapie i kombinované terapie [48]. Největším nedostatkem 17AAG je jeho nízká rozpustnost ve vodných roztocích. Je tedy nutná aplikace v roztocích organických látek, jako je DMSO nebo Cremophor EL. DMSO se vyznačuje systémovou toxicitou a Cremophor vyvolává hypersenzitivní reakci organismu, čímž oba ještě více podporují negativní vedlejší účinky samotného 17AAG. Proto jsou vyvíjeny nové formy nosičů 17AAG, jako jsou suspenze polysorbátu 80, lecitinu a sacharózy [49], stejně jako nano-vektory ve formě polymerních micel různého chemického slo-

žení, které zajišťují plynulejší uvolňování léčiva [50,51].

Během první fáze klinického hodnocení bylo zjištěno, že toxicita 17AAG závisí na četnosti dávkování. Např. při podávání po dobu pěti dnů ve třítydenních intervalech byla maximální tolerovaná dávka (MTD) 40–56 mg/m² [52], na rozdíl od 450 mg/m² při podávání jednou

týdně [53]. Z pozorovaných vedlejších účinků byla nejzávažnější hepatotoxicita. Studie druhé fáze klinického hodnocení vycházely z dávkovacího schématu jedna nebo dvě dávky týdně, ale nepřinesly ani v jednom případě klinicky významné odpovědi. Nedostatečná odpověď může být vysvětlena krátkodobým účinkem 17AAG v organizmu, který

vyplývá z farmakodynamických údajů dvou klinických studií [53,54]. V rámci studie první fáze klinického hodnocení u pacientů s pokročilými malignitami byly odebrány vzorky tkáně před léčbou a dále jeden a pět dní po podání první dávky 320–450 mg/m² 17AAG v třítydenních intervalech. Suprese klientních proteinů Hsp90 c-Raf a Cdk4 a indukce

Tab. 1. Přehled inhibitorů Hsp90. V tabulce jsou zahrnuty inhibitory Hsp90, které jsou v současné době testovány v klinických zkouškách. Údaje o počtu studií, fázi testování a indikaci byly získány z databáze ClinicalTrials.gov k únoru 2011.

Inhibitor	Počet studií	Fáze	Společnost	Podání	Indikace
1 tanespimycin (17AAAG)	36	III	Bristol-Myers Squibb, Kosan	intravenózní	mnohočetný myelom; lymfomy; leukemie; myelodysplastický syndrom; myeloproliferativní a lymfoproliferativní onemocnění; neuroblastom; sarkom; karcinom pankreatu, tenkého střeva, prsu, vaječníku, prostaty, ledvin, hlavy a krku, peritoneální dutiny, močového měchýře, žaludku; melanom; syndrom Von-Hippel Lindau; solidní nádory u dětí
2 retaspimycin (IPI-504)	11	II/III*	Infinity Pharmaceuticals	intravenózní	solidní nádory; metastazující melanom; karcinom prsu; karcinom prostaty; nemalobuněčný karcinom plic; GIST; sarkomy měkkých tkání; nediferenciovaný liposarkom; mnohočetný myelom
3 alvespimycin (17DMAG)	7	II	Bristol-Myers Squibb, Kosan	intravenózní	solidní nádory; karcinom prsu; lymfomy; leukemie; karcinom tenkého střeva
4 STA-9090	14	II	Synta Pharmaceuticals Corp.	intravenózní	AML; ALL; CML; myelodysplastický syndrom; myeloproliferativní onemocnění; karcinom kolorekta, prsu, prostaty, jícnu a žaludku, pankreatu, nemalobuněčný a malobuněčný karcinom plic; GIST; oční melanom
5 AUY922	11	II	Novartis Pharmaceuticals	intravenózní	hematologické malignity; refrakterní nebo relabující mnohočetný myelom; karcinom prsu, žaludku, gastro-ezofageálního spojení, nemalobuněčný karcinom plic; adenokarcinom plic
6 CNF2024 (BIIB021)	7	II	Biogen Idec	orální	solidní nádory; karcinom prsu; GIST; lymfomy; B-buněčná CLL
7 SNX-5422	4	I	Pfizer, Serenex, Inc.	orální	solidní nádory; leukemie; lymfomy; lymfoproliferativní onemocnění; nádory mozku a CNS; karcinom tenkého střeva
8 AT13387	3	I	Astex Therapeutics	intravenózní	refrakterní solidní nádory; metastazující solidní nádory
9 KW-2478	2	I/II	Kyowa Hakko Kirin Pharma, Inc.	intravenózní	mnohočetný myelom; CLL; B-lymfocytární non-Hodgkinské lymfomy
10 IPI-493	2	I	Infinity Pharmaceuticals	orální	solidní nádory; hematologické malignity
11 HSP990	2	I	Novartis Pharmaceuticals	orální	solidní nádory
12 MPC-3100	1	I	Myrex Inc.	orální	refrakterní nebo relabující nádory
13 Debio 0932	1	I	Debiopharm S.A.	orální	solidní nádory; lymfomy
14 XL888	1	I	Exelixis	orální	solidní nádory
15 BIIB028	1	I	Biogen Idec	intravenózní	solidní nádory

* předčasně ukončeno

Hsp70 byla po jednom dni prokazatelná, zatímco po pěti dnech nebyly změny hladin těchto proteinů jednoznačně interpretovatelné [53]. Ve studii druhé fáze klinického hodnocení u pacientů s metastazujícím melanomem byly provedeny biopsie před léčbou a 18–50 hodin (medián 44 hodin) po podání první dávky. U vzorků tkání byla stanovena hladina proteinů Raf a ERK (Extracellular signal-Regulated Kinase) náležejících do signální dráhy MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase), která je u melanomů často deregulována, a tyto proteiny jsou klienty Hsp90. Dále byla stanovena hladina cyklinu D1 a Hsp70. Významné rozdíly v hladinách proteinů Raf a ERK před a po podání 17AAG nebyly pozorovány, zato hladina cyklinu D1 byla u většiny nádorů snížena a hladina Hsp70 zvýšena. Vzhledem k výsledkům obou studií je pravděpodobné, že trvání biologické aktivity inhibitoru 17AAG je krátkodobé a u jednotlivých klientních proteinů se liší. Tyto dočasné změny hladin onkogenních proteinů zřejmě nejsou pro zastavení růstu nádoru dostatečné [54] a v dávkování 17AAG je nutný vývoj nových postupů umožňujících jeho pozvolné uvolňování.

Klinické studie kombinující 17AAG a cytotoxickou chemoterapii, jako např. paklitaxel [55] nebo irinotekan [56], znamenaly lepší klinické účinky, přesto u žádného z pacientů nedošlo k úplné ani částečné odpovědi podle kritérií RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Klinické hodnocení této kombinované terapie nadále pokračuje a je možné, že s novými způsoby podání 17AAG se její účinky zvýší. Studie testující 17AAG a gemcitabin prokázala protinádorovou aktivitu a tato kombinace je testována ve druhé fázi klinického hodnocení. Naproti tomu kombinace 17AAG a cisplatiny vykazala závažnou toxicitu [57]. Spojení 17AAG a cílené protinádorové terapie je ještě účinnější, neboť 17AAG může potencovat účinky inhibice specifického molekulárního cíle. Byla testována kombinace 17AAG a bortezomibu, která přinesla výraznou léčebnou odpověď. Zdá-li se protichůdné využití inhibitorů molekulárního chaperonu a proteazomu přináší efekt kumulace toxických agre-

gátů proteinů vzniklých inhibicí Hsp90. Hsp70 indukovaný 17AAG dále prokazoval neuroprotektivní funkci, a snížil tak negativní účinky monoterapie bortezomibem [58]. Nadějná se zdá být i terapie kombinující 17AAG a trastuzumab u Her-2 pozitivních nádorů prsu rezistentních k trastuzumabu. Her-2 je klientním proteinem Hsp90 a k jeho inhibici je velmi citlivý. Úloha trastuzumabu při této odpovědi je zatím neznámá [59]. Jedním z faktorů omezujících terapeutické využití 17AAG je výskyt primárních i získaných rezistencí, které jsou způsobeny zvýšenou expresí P-glykoproteinu (P-gp) [60] nebo ztrátou či mutací genu NQO1 (NAD(P)H chinon dehydrogenáza 1), který je nezbytný pro metabolismus 17AAG na hydrochinon [61] s výrazně větší afinitou k Hsp90 [62]. Inhibicí Hsp90 se také indukuje stresová odpověď v buňce vyvolaná uvolněním a aktivací transkripčního faktoru HSF-1 (Heat Shock Factor 1). Tento faktor se váže na responzivní elementy HSE (Heat Shock Elements) nacházející se v promotorech mnoha genů kódujících stresové proteiny, jako jsou Hsp90, Hsp70 a Hsp27 [63]. Indukce stresové odpovědi může také vyvolat rezistenci k léčbě. U buněčných linií bylo zjištěno, že umlčení exprese Hsp70 nebo Hsp27 pomocí RNA interference má pozitivní vliv na zvýšení citlivosti a potlačení rezistence k 17AAG. Kombinovaná inhibice všech těchto proteinů by proto mohla významně zvyšovat účinnost terapie [64].

Analog 17DMAG (alvespimycin) je rozpustný ve vodě a umožňuje jak intravenózní, tak i orální podání. Nedávno byly publikovány výsledky tří klinických studií. Při jedné byl 17DMAG podáván intravenózně denně po dobu pěti (16 mg/m²) nebo tří dnů (25 mg/m²) ve třítydenních intervalech pacientům se solidními nádory. Tyto dávky byly dobře tolerovány, nebyla však pozorována významná odpověď, pouze u 7 % pacientů došlo ke stabilizaci onemocnění [65]. Další dvě studie pro následující klinické hodnocení doporučily dávkování 21 nebo 24 mg/m² intravenózně dvakrát týdně [66,67]. Toto dávkovací schéma bylo klinicky úspěšnější, u 29 % pacientů s pokročilými malignitami došlo ke stabili-

zaci onemocnění po dobu 2–22 měsíců s mediánem 4 měsíce [66] a u 3 ze 17 pacientů s leukemií došlo k remisi [67].

IPI-504 (retaspimycin) je také rozpustný ve vodě a je podáván intravenózně. Klinické hodnocení druhé fáze bylo prováděno na pacientech s nemalobuněčným karcinomem plic. IPI-504 byl aplikován infuzí ve dnech 1, 4, 8 a 11 v cyklu 21 dní. Podávaná dávka 400 mg/m² byla snížena na 225 mg/m² z důvodu hepatotoxicity. Objektivní odpověď na léčbu byla zaznamenána u 7 % pacientů [68].

Výsledky klinických studií dalších inhibitorů Hsp90 zatím nebyly publikovány, v tab. 1 je uveden přehled studií inhibitorů Hsp90 registrovaných v databázi ClinicalTrials.gov k únoru 2011.

Závěr

Hsp90 je díky svému univerzálnímu výskytu v nádorových buňkách považován za důležitý cíl protinádorové léčby. Inhibicí Hsp90 dochází k narušení mnoha onkogenních signálních drah současně, což umožňuje využití inhibitorů Hsp90 v léčbě různých typů nádorových onemocnění. Klinické testování nejdéle známých N-koncových inhibitorů 17AAG a 17DMAG však prozatím nepřináší očekávané výsledky, neboť kromě nízké odpovědi nádorů se projeví i závažné negativní vedlejší účinky terapie. Negativní výsledky mohou být způsobeny farmakodynamickými a farmakokinetickými vlastnostmi testovaných látek, které však mohou být zlepšeny novými modifikacemi či syntézami jejich analogů [44]. Aplikace inhibitorů rovněž indukuje expresi stresových proteinů, např. Hsp70, Hsp27 a ko-chaperonu HOP, které mají anti-apoptotické vlastnosti, a tím mohou interferovat s degradací klientních proteinů [63]. Východiskem by mohla být kombinovaná terapie zaměřená na více součástí chaperonového systému a nalezení markerů, které by pomohly předvídat odpověď buňky na terapii. Předběžné analýzy nově objevených C-koncových inhibitorů, jako je novobiocin a jeho deriváty, ukazují, že se jedná o nadějná léčiva. Hsp90 proto stále zůstává významným cílem protinádorové léčby.

Literatura

1. Hartl FU, Hayer-Hartl M. Converging concepts of protein folding in vitro and in vivo. *Nat Struct Mol Biol* 2009; 16(6): 574–581.
2. Taipale M, Jarosz DF, Lindquist S. HSP90 at the hub of protein homeostasis: emerging mechanistic insights. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010; 11(7): 515–528.
3. Horwich AL, Apetri AC, Fenton WA. The GroEL/GroES cis cavity as a passive anti-aggregation device. *FEBS Lett* 2009; 583(16): 2654–2662.
4. Wegele H, Müller L, Buchner J. Hsp70 and Hsp90 – a relay team for protein folding. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2004; 151: 1–44.
5. Nakamoto H, Vigh L. The small heat shock proteins and their clients. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64(3): 294–306.
6. Laskey RA, Honda BM, Mills AD et al. Nucleosomes are assembled by an acidic protein which binds histones and transfers them to DNA. *Nature* 1978; 275(5679): 416–420.
7. Besche HC, Haas W, Gygi SP et al. Isolation of mammalian 26S proteasomes and p97/VCP complexes using the ubiquitin-like domain from HHR23B reveals novel proteasome-associated proteins. *Biochemistry* 2009; 48(11): 2538–2549.
8. Brugge JS, Erikson E, Erikson RL. The specific interaction of the Rous sarcoma virus transforming protein, pp60src, with two cellular proteins. *Cell* 1981; 25(2): 363–372.
9. Sreedhar AS, Kalmár E, Csermely P et al. Hsp90 isoforms: functions, expression and clinical importance. *FEBS Lett* 2004; 562(1–3): 11–15.
10. Tsutsumi S, Neckers L. Extracellular heat shock protein 90: a role for a molecular chaperone in cell motility and cancer metastasis. *Cancer Sci* 2007; 98(10): 1536–1539.
11. Eustace BK, Sakurai T, Stewart JK et al. Functional proteomic screens reveal an essential extracellular role for hsp90 alpha in cancer cell invasiveness. *Nat Cell Biol* 2004; 6(6): 507–514.
12. Dutta R, Inouye M. GHKL, an emergent ATPase/kinase superfamily. *Trends Biochem Sci* 2000; 25(1): 24–28.
13. Hainzl O, Lapina MC, Buchner J et al. The charged linker region is an important regulator of Hsp90 function. *J Biol Chem* 2009; 284(34): 22559–22567.
14. Hawle P, Siepmann M, Harst A et al. The middle domain of Hsp90 acts as a discriminator between different types of client proteins. *Mol Cell Biol* 2006; 26(22): 8385–8395.
15. Minami Y, Kimura Y, Kawasaki H et al. The carboxy-terminal region of mammalian HSP90 is required for its dimerization and function in vivo. *Mol Cell Biol* 1994; 14(2): 1459–1464.
16. Young JC, Obermann WM, Hartl FU. Specific binding of tetratricopeptide repeat proteins to the C-terminal 12-kDa domain of hsp90. *J Biol Chem* 1998; 273(29): 18007–18010.
17. Prodromou C, Panaretou B, Chohan S et al. The ATPase cycle of Hsp90 drives a molecular „clamp“ via transient dimerization of the N-terminal domains. *EMBO J* 2000; 19(16): 4383–4392.
18. Panaretou B, Siligardi G, Meyer P et al. Activation of the ATPase activity of hsp90 by the stress-regulated cochaperone aha1. *Mol Cell* 2002; 10(6): 1307–1318.
19. Richter K, Walter S, Buchner J. The Co-chaperone Sba1 connects the ATPase reaction of Hsp90 to the progression of the chaperone cycle. *J Mol Biol* 2004; 342(5): 1403–1413.
20. Lee P, Shabbir A, Cardozo C et al. Sti1 and Cdc37 can stabilize Hsp90 in chaperone complexes with a protein kinase. *Mol Biol Cell* 2004; 15(4): 1785–1792.
21. Roe SM, Ali MM, Meyer P et al. The Mechanism of Hsp90 regulation by the protein kinase-specific cochaperone p50(cdc37). *Cell* 2004; 116(1): 87–98.
22. Wandinger SK, Richter K, Buchner J. The Hsp90 chaperone machinery. *J Biol Chem* 2008; 283(27): 18473–18477.
23. Workman P. Altered states: selectively drugging the Hsp90 cancer chaperone. *Trends Mol Med* 2004; 10(2): 47–51.
24. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100(1): 57–70.
25. Kitano H. Cancer robustness: tumour tactics. *Nature* 2003; 426(6963): 125.
26. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005; 352(8): 786–792.
27. Pashtan I, Tsutsumi S, Wang S et al. Targeting Hsp90 prevents escape of breast cancer cells from tyrosine kinase inhibition. *Cell Cycle* 2008; 7(18): 2936–2941.
28. Sangster TA, Lindquist S, Queitsch C. Under cover: causes, effects and implications of Hsp90-mediated genetic capacitance. *Bioessays* 2004; 26(4): 348–362.
29. Gatenby RA, Maini PK. Mathematical oncology: cancer summed up. *Nature* 2003; 421(6921): 321.
30. Whitesell L, Lindquist SL. HSP90 and the chaperoning of cancer. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(10): 761–772.
31. Whitesell L, Mimnaugh EG, De Costa B et al. Inhibition of heat shock protein HSP90-pp60v-src heteroprotein complex formation by benzoquinone ansamycins: essential role for stress proteins in oncogenic transformation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91(18): 8324–8328.
32. Kamal A, Thao L, Sensintaffar J et al. A high-affinity conformation of Hsp90 confers tumour selectivity on Hsp90 inhibitors. *Nature* 2003; 425(6956): 407–410.
33. Whitesell L, Bagatell R, Falsey R. The stress response: implications for the clinical development of hsp90 inhibitors. *Curr Cancer Drug Targets* 2003; 3(5): 349–358.
34. Blaagg BS, Kerr TD. Hsp90 inhibitors: small molecules that transform the Hsp90 protein folding machinery into a catalyst for protein degradation. *Med Res Rev* 2006; 26(3): 310–338.
35. DeBoer C, Meulman PA, Wnuk RJ et al. Geldanamycin, a new antibiotic. *J Antibiot (Tokyo)* 1970; 23(9): 442–447.
36. Supko JG, Hickman RL, Grever MR et al. Preclinical pharmacologic evaluation of geldanamycin as an antitumor agent. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995; 36(4): 305–315.
37. Porter JR, Ge J, Lee J et al. Ansamycin inhibitors of Hsp90: nature's prototype for anti-chaperone therapy. *Curr Top Med Chem* 2009; 9(15): 1386–1418.
38. Roe SM, Prodromou C, O'Brien R et al. Structural basis for inhibition of the Hsp90 molecular chaperone by the antitumor antibiotics radicicol and geldanamycin. *J Med Chem* 1999; 42(2): 260–266.
39. Soga S, Shiotsu Y, Akinaga S et al. Development of radicicol analogues. *Curr Cancer Drug Targets* 2003; 3(5): 359–369.
40. Chiosis G, Timaul MN, Lucas B et al. A small molecule designed to bind to the adenine nucleotide pocket of Hsp90 causes Her2 degradation and the growth arrest and differentiation of breast cancer cells. *Chem Biol* 2001; 8(3): 289–299.
41. Taldone T, Chiosis G. Purine-scaffold Hsp90 inhibitors. *Curr Top Med Chem* 2009; 9(15): 1436–1446.
42. Cheung KM, Matthews TP, James K et al. The identification, synthesis, protein crystal structure and in vitro biochemical evaluation of a new 3,4-diarylpyrazole class of Hsp90 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 2005; 15(14): 3338–3343.
43. Marcu MG, Chadli A, Bouhouche I et al. The heat shock protein 90 antagonist novobiocin interacts with a previously unrecognized ATP-binding domain in the carboxyl terminus of the chaperone. *J Biol Chem* 2000; 275(47): 37181–37186.
44. Holzbeierlein JM, Windsperger A, Vielhauer G. Hsp90: a drug target? *Curr Oncol Rep* 2010; 12(2): 95–101.
45. Smith JR, Clarke PA, de Billy E et al. Silencing the co-chaperone CDC37 destabilizes kinase clients and sensitizes cancer cells to HSP90 inhibitors. *Oncogene* 2009; 28(2): 157–169.
46. Westerheide SD, Bosman JD, Mbadugha BN et al. Celastrols as inducers of the heat shock response and cytoprotection. *J Biol Chem* 2004; 279(53): 56053–56060.
47. Zhang T, Li Y, Yu Y et al. Characterization of celastrol to inhibit hsp90 and cdc37 interaction. *J Biol Chem* 2009; 284(51): 35381–35389.
48. Kim YS, Alarcon SV, Lee S et al. Update on Hsp90 inhibitors in clinical trial. *Curr Top Med Chem* 2009; 9(15): 1479–1492.
49. Burris HA 3rd, Berman D, Murthy B et al. Tanespimycin pharmacokinetics: a randomized dose-escalation crossover phase 1 study of two formulations. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67(5): 1045–1054.
50. Chandran T, Katragadda U, Teng Q et al. Design and evaluation of micellar nanocarriers for 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17-AAG). *Int J Pharm* 2010; 392(1–2): 170–177.
51. Xiong MP, Yáñez JA, Kwon GS et al. A cremophor-free formulation for tanespimycin (17-AAG) using PEO-b-PDLLA micelles: characterization and pharmacokinetics in rats. *J Pharm Sci* 2009; 98(4): 1577–1586.
52. Grem JL, Morrison G, Guo XD et al. Phase I and pharmacologic study of 17-(allylamino)-17-demethoxygeldanamycin in adult patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23(9): 1885–1893.
53. Banerji U, O'Donnell A, Scurr M et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of 17-allylamino, 17-demethoxygeldanamycin in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 2005; 23(18): 4152–4161.
54. Solit DB, Osman I, Polsky D et al. Phase II trial of 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2008; 14(24): 8302–8307.
55. Ramalingam SS, Egorin MJ, Ramanathan RK et al. A phase I study of 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin combined with paclitaxel in patients with advanced solid malignancies. *Clin Cancer Res* 2008; 14(11): 3456–3461.
56. Tse AN, Klimstra DS, Gonen M et al. A phase 1 dose-escalation study of irinotecan in combination with 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res* 2008; 14(20): 6704–6711.
57. Hubbard J, Erlichman C, Toft DO et al. Phase I study of 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin, gemcitabine and/or cisplatin in patients with refractory solid tumors. *Invest New Drugs* 2011; 29(3): 473–480.
58. Richardson PG, Badros AZ, Jagannath S et al. Tanespimycin with bortezomib: activity in relapsed/refractory patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2010; 150(4): 428–437.
59. Modi S, Stopeck AT, Gordon MS et al. Combination of trastuzumab and tanespimycin (17-AAG, KOS-953) is safe and active in trastuzumab-refractory HER-2 overexpressing breast cancer: a phase I dose-escalation study. *J Clin Oncol* 2007; 25(34): 5410–5417.
60. Tsuruo T, Naito M, Tomida A et al. Molecular targeting therapy of cancer: drug resistance, apoptosis and survival signal. *Cancer Sci* 2003; 94(1): 15–21.
61. Kelland LR, Sharp SY, Rogers PM et al. DT-Diaphorase expression and tumor cell sensitivity to 17-allylamino, 17-demethoxygeldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(22): 1940–1949.

62. Gaspar N, Sharp SY, Pacey S et al. Acquired resistance to 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17-AAG, tanespimycin) in glioblastoma cells. *Cancer Res* 2009; 69(5): 1966–1975.
63. Kim HR, Kang HS, Kim HD. Geldanamycin induces heat shock protein expression through activation of HSF1 in K562 erythroleukemic cells. *IUBMB Life* 1999; 48(4): 429–433.
64. McCollum AK, TenEyck CJ, Stensgard B et al. P-Glycoprotein-mediated resistance to Hsp90-directed therapy is eclipsed by the heat shock response. *Cancer Res* 2008; 68(18): 7419–7427.
65. Ramanathan RK, Egorin MJ, Erlichman C et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of 17-dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin, an inhibitor of heat-shock protein 90, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28(9): 1520–1526.
66. Kummer S, Gutierrez ME, Gardner ER et al. Phase I trial of 17-dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin (17-DMAG), a heat shock protein inhibitor, administered twice weekly in patients with advanced malignancies. *Eur J Cancer* 2010; 46(2): 340–347.
67. Lancet JE, Gojo I, Burton M et al. Phase I study of the heat shock protein 90 inhibitor alvespimycin (KOS-1022, 17-DMAG) administered intravenously twice weekly to patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2010; 24(4): 699–705.
68. Sequist LV, Gettinger S, Senzer NN et al. Activity of IPI-504, a novel heat-shock protein 90 inhibitor, in patients with molecularly defined non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(33): 4953–4960.

**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.**

Předoperační chemoradioterapie v kombinaci s bevacizumabem u karcinomu konečníku

Neoadjuvant Chemoradiotherapy of Rectal Carcinoma with Bevacizumab

Šlampa P.

Klinika radiační onkologie, LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Standardním postupem v léčebné strategii u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem konečníku je kombinace konkomitantní chemoradioterapie a radikální operace. Neoadjuvantní aplikace chemoradioterapie s 5-fluorouracilem nebo kapecitabinem se považuje za optimální léčebné schéma. Léčebné výsledky neoadjuvantní chemoradioterapie se v klinických studiích zkoušejí zlepšit přidáním cílené biologické léčby. Antiangiogenní efekt bevacizumabu může zvýšit radiosenzitivitu. V předložené souhrnné práci jsou uvedeny standardní postupy léčby karcinomu konečníku a přehled publikovaných výsledků neoadjuvantní chemoradioterapie s bevacizumabem v léčbě lokálně pokročilého karcinomu konečníku. V současnosti v České republice nepatří tato kombinace mezi standardní postupy neoadjuvantní léčby, nicméně na základě výsledků dalších studií lze výhledově předpokládat širší využití této konkomitantní chemobioradioterapie v praxi, zvláště u lokálně pokročilých stadií karcinomu konečníku.

Klíčová slova

karcinom konečníku – neoadjuvantní chemoradioterapie – biologická léčba – bevacizumab

Summary

Concomitant chemoradiotherapy and radical surgery are standard methods of treatment in patients with locally advanced rectal carcinoma. Neoadjuvant chemoradiotherapy with 5-fluorouracil or capecitabine is considered to be an optimal treatment approach. Clinical studies attempt to facilitate treatment response to neoadjuvant chemoradiotherapy by adding targeted biological therapy. Anti-angiogenic effect of bevacizumab may potentiate radiosensitivity. We present an overview of standard methods of treatment of rectal carcinoma and a summary of published results of neoadjuvant chemoradiotherapy with bevacizumab in the treatment of rectal carcinoma. At present, this combination is not considered to be a standard procedure of neoadjuvant treatment in the Czech Republic. However, based on the results of forthcoming clinical studies, wider use of this concomitant chemobioradiotherapy in clinical practice can be expected, especially in the treatment of locally advanced stages of rectal carcinoma.

Key words

rectal carcinoma – neoadjuvant chemoradiotherapy – biological therapy – bevacizumab

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

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

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

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



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

Obdrženo/Submitted: 17. 4. 2011

Přijato/Accepted: 25. 5. 2011

Úvod

V léčbě nemocných s maligními nádory se hledají neustále nové terapeutické možnosti a prosazují se především vzájemné kombinace protinádorové léčby. Dnes je v léčbě řady malignit standardní léčebnou metodou kombinované použití cytostatik a ionizujícího záření – konkomitantní chemoradioterapie. Obě modalitby léčby, chemoterapie a radioterapie, zasahují do buněčného cyklu a účinky obou metod se mohou vzájemně ovlivňovat. Především se využívá radiosenzibilizujícího efektu vybraných preparátů. Radiosenzibilizace je navozena více mechanismy, např. indukci enzymů, inhibicí oprav DNA poškozené radioterapií, zvýšenou fragilitou vláken DNA, apoptózou, semisynchronizací a redistribucí nádorových buněk aj. U některých látek nelze zatím s určitostí zjistit jejich přesný mechanismus účinku ve vztahu k ionizujícímu záření.

Hledání dalšího zlepšení lokální a regionální kontroly nádorů vedlo k zavedení dalších preparátů do klinické praxe, resp. do klinických studií. V klinických studiích konkomitantní chemo(bio)radioterapie fáze I/II jsou zkoušeny inhibitory růstových faktorů, např. růstového faktoru pro endotelie (VEGF – vascular endothelial growth factor) a epidermálního růstového faktoru (EGFR – epidermal growth factor receptor). Výsledky studií jsou sice předběžné, ale zajímavé a povzbudivé. Radiobiologické mechanismy kombinované terapie jsou však značně složité, a proto se je dosud nepodařilo zcela definitivně popsat [1,2].

Zhoubné nádory při svém invazivním růstu vyžadují tvorbu cévního řečiště a podpůrného vaziva. Právě na tyto pochody se zaměřuje moderní cílená biologická léčba. V současnosti jsou více dostupné látky ovlivňující angiogenezi než tvorbu nádorového stromatu. Proces angiogeneze je nevyhnutelný pro normální vývoj a růst lidského organismu, ale má také negativní význam u zhoubných nádorů, u zánětů, revmatoidní artritidy, psoriázy či retinopatie. Za normálních okolností existuje mezi pro- a antiangiogenními faktory rovnováha. Jejich produkce je zajištěna i nádorovými buňkami s podílem lišícím se podle typu a lokalizace tumoru. Prostřednic-

tvím novotvořených, svou stavbou však poměrně nedokonalých cév je umožněn růst nádoru a jeho metastazování. Proangiogenní faktor VEGF je zřejmě nejvýznamnější proteinový růstový faktor a stejně jako ostatní se zdá být schopen stimulovat řadu dosud známých signálních drah. Jeho biologický efekt je zprostředkován vazbou na jeden ze tří endoteliálních receptorů VEGFR-1, 2, 3 a konečným výsledkem je buněčná proliferace, angiogeneze. Faktor VEGF dále podporuje přežití stávajících cév a zvyšuje jejich propustnost. Blokáda faktoru má za následek regresi existujících nádorových mikrovaskulit, normalizaci zbývajících nádorových cévních sítí. Látka s antiangiogenním účinkem je dnes již známo více než dvacet, ale v klinické praxi (nejen v onkologii) patří mezi nejvíce používané preparáty bevacizumab (Avastin®) [3].

Standardní léčba karcinomu konečníku

Základní kurativní metodou zůstává radikální **chirurgický zákrok**. Nejčastějším typem operace je resekce se zachováním sfinkteru (nízká přední resekce) s totální mezorektální excizí; jsou využívány i staplerové techniky. U nádorů distální třetiny rekta, kde není sfinkter zachovávaný operace technicky možná, se provádí abdominoperineální amputace (podle Milese). Při výrazné stenóze průsvitu konečníku a při hrozícím ileu je vhodné před neoadjuvantní léčbou zajištění pasáže odlehčující stomii.

V léčebné strategii má své pevné místo **radioterapie**. V současné době se v léčebné strategii karcinomu konečníku radioterapie používá především v neoadjuvantním (předoperačním) a adjuvantním (pooperačním) podání. Výjimečně je radioterapie indikována u inoperabilních stadií onemocnění s kurativním cílem, častěji je v těchto případech využívána v paliativní léčbě. Cílem protražované předoperační radioterapie (v 5 týdnech) je regrese nádorového objemu (downstaging, downsizing), a tím zvýšení pravděpodobnosti pooperačního zachování funkce svěrače. Dále se zvyšuje míra lokální kontroly a celkového přežití proti skupině

pacientů s adjuvantní aplikací radioterapie. Předoperační, neoadjuvantní radioterapie standardní frakcionací (tzn. $5 \times 1,8\text{--}2,0$ Gy/týden) je indikována u lokálně pokročilých nádorů T3, T4 (Dukes B, C), v případě průkazu patologických (postižení) lymfatických uzlin, u nízké sedících tumorů a dále u hraničně resekabilních nebo neresekabilních nádorů s cílem redukce primárního nádoru. Proti pooperační radioterapii má neoadjuvantní ozařování více výhod, např. cévní zásobení v oblasti pánve není porušeno chirurgickým zákrokem a fibrotickými změnami – lze tedy předpokládat větší pravděpodobnost odpovědi oxygenovaných buněk na záření. Dále je menší pravděpodobnost radiačního poškození tenkého střeva, neboť pooperačně může dojít k přesunu a fixaci kliček v ozařované pánvi. Předoperační léčbou se může dosáhnout konverze inoperabilního nálezu na operabilní.

Přidáním systémové **chemoterapie** k předoperační radioterapii se zvyšuje míra kompletních patologických remisí i dosažení downstagingu tumoru. Navíc se snižuje riziko peroperačního rozsevu nádorových buněk v oblasti pánve a břicha. K potenciaci účinku radioterapie se standardně využívá kontinuálně aplikovaný 5-fluorouracil v 1. a 5. týdnu radioterapie ($500\text{--}1\,000$ mg/m² i. v. kont., den 1.–5.), event. 225 mg/m² i. v. kontinuálně po celou dobu radioterapie či v dny ozáření. Další možností je konkomitantní aplikace kapecitabinu (Xeloda®, Roche). Kapecitabin je aplikován v průběhu radioterapie (i během víkendu) dvakrát denně 825 mg/m² nebo 900 mg/m² v dny radioterapie [4–7].

Chirurgické řešení je doporučováno provést minimálně 4–6 týdnů po ukončení neoadjuvantní standardně frakcionované radioterapie, kdy se plně projeví účinek neoadjuvantní terapie. **Akcelерованé režimy radioterapie** ($5 \times 4,0\text{--}5,0$ Gy/týden) jsou indikovány u vybraných pacientů s operabilními nálezy. Nejsou vhodné u hraničně operabilních tumorů, protože při ihned následující operaci nelze očekávat zmenšení objemu nádoru (downsizing). Operaci je vhodné provést do 72 hod od ukončení akcelерованé radioterapie, dříve než se plně projeví její akutní toxicita. Nebo

vzhledem k dosažení zmenšení objemu tumoru lze s operací vyčkat 4–6 týdnů po ukončení předoperačního akcelero- vaného ozáření; při tomto řešení však nelze vyloučit vyšší riziko peroperačních komplikací [8,9].

Hlavním smyslem neoadjuvantní chemoradioterapie je umožnit chirurgovi dosáhnout negativního chirurgického (laterálního) **cirkumferenčního okraje** (CRM) při následné totální mezorektální excizi. Pozitivní CRM je hlavním rizikovým faktorem lokálního relapsu choroby. Tento faktor přímo nezávisí na TNM klasifikaci a je patologem určen jako vzdálenost tumoru od mezorektální fascie. Předoperačně se tato vzdálenost posuzuje při MRI vyšetření, které se doporučuje provádět u hraničně operabilních tumorů ke stanovení optimální léčebné strategie a zvláště při zvažování indikace akcelerované předoperační radioterapie [10,11].

Pooperační ozáření je indikováno u nádorů rozsahu pT3 a pT4 a při průkazu pozitivních lymfatických uzlin, při neradikální resekci (při pozitivních okrajích resekátu) a dále při fixaci tumoru k sakru nebo k stěnám pánevním a zvažuje se u pT2 tumorů s rizikovými faktory (G3, lymfangioinvaze, angioinvaze) a je zpravidla kombinováno s adjuvantní chemoterapií [6,9,10].

Interakce bevacizumabu s radioterapií

Mechanismus interakcí mezi bevacizumabem a ionizujícím zářením je nejasný; existují jen teoretické verze možného aditivního radiosenzibilizujícího působení. Nejspíše se maximálně uplatňuje vliv biologického preparátu na stabilizaci cévního řečiště nádoru a na snížení permeability cév. Výsledkem je zvýšení radiosenzibilizace na základě kyslíkového efektu při zlepšení průtoku krve nádorem. Kyslíkový efekt při užití záření o nízkém lineárním přenosu energie (X a γ záření) znamená, zjednodušeně řečeno, zvýšení účinnosti ionizujícího záření vlivem vzniku většího množství reaktivních toxických radikálů s obsahem kyslíku v buňce po ozáření (např. zářením vzniklé $\cdot\text{OH}$ radikály z H_2O se spojí na peroxid vodíku H_2O_2 , který v cytoplazmě buňky působí toxicky). Nicméně

ani tuto verzi nelze pokládat za signifikantní, neboť dlouhodobá antiangiogenní blokáda může mít efekt právě opačný, tzn. zvýšení radiorezistence. Zde se pak může pozitivně uplatnit efekt zmenšení velikosti tumoru (debulking). Zvýšení prokrvení následkem zmenšení tumoru vede k vyšší oxygenaci nádorových buněk kyslíkem vázaným na hemoglobin – dochází k reoxygenaci. Na radiosenzibilitu má určitě vliv i načasování podání bevacizumabu, které má být krátké s indukčním podáním. K potenciálním biomarkerům pro antiangiogenní léčbu patří biopsie nádorů, cirkulační faktory spojené s angiogenezí (včetně VEGF, IL-8, cirkulujících endoteliálních buněk) [2,15].

Nežádoucí účinky antiangiogenní léčby

Toxicita konkomitantní chemoradioterapie u pacientů s karcinomem konečnicku je hlavně střevní, urologická, kožní a hematologická. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je poškození tenkého střeva vzájemnou potenciací účinků chemoterapie a záření. Iatrogeně vyvolaná kolitida těžkého stupně s případnou neutropenií může mít i fatální průběh [12].

Většina antiangiogenních preparátů má obdobné spektrum vedlejších účinků. V případě bevacizumabu mezi nejvýznamnější projevy patří hypertenze (6–16 %), méně často se vyskytují proteinurie (3–4 %), event. i s nefrotickým syndromem, bolesti hlavy. Mezi vzácnější (méně než 1 %), ale závažné komplikace patří riziko krvácení, horší hojení operačních ran vlivem snížení obnovy endoteliálních buněk a vznik píštělí nebo gastrointestinální perforace, na nichž se podílí zejména zhoršená aktivita cév GIT. Dalším nežádoucím účinkem je riziko tromboembolie, což ovšem může souviset s projevy samotného pokročilého tumoru. Vzácnější jsou symptomy charakteru nauzey, zvracení, mukozitida, průjem, únavnost, hypotyreóza a leukopenie [3,13,14].

Přehled studií

Kombinace konkomitantní neoadjuvantní chemoradioterapie s biologickými preparáty je jedna z možností, jak

u pacientů s pokročilejším karcinomem konečnicku zvýšit léčebnou odpověď. Ve studiích se zkouší antiangiogenní preparáty, bevacizumab a cetuximab. Výsledky studií ukazují zvýšení míry patologické celkové remise (pCR) po přidání především bevacizumabu. Randomizované studie fáze II a III, ve kterých bylo použito neoadjuvantní konkomitantní podání kapecitabinu s radioterapií, prokazují míru pCR mezi 9 a 24 % [16–18]. První klinické studie (viz dále) fáze I/II a II kombinující chemobioradioterapii s kapecitabinem, bevacizumabem a radioterapií popisují zlepšení míry pCR (16–69,8 %).

Přidání dalšího cytostatika do kombinace konkomitantní neoadjuvantní radioterapie, např. oxaliplatinu, znamená zvýšení toxicity režimu za stejných léčebných výsledků [19]. Zařazení cetuximabu do předoperační chemoradioterapie zatím nepřináší očekávané výraznější zlepšení léčebných výsledků proti chemoradioterapii s kapecitabinem, i když míra dosažení downstagingu je také vysoká (75,7 %). Optimální schéma podání cetuximabu v kombinaci s chemoradioterapií v neoadjuvantní aplikaci u pacientů s karcinomem konečnicku se dále hledá a je předmětem dalších klinických studií [20,21].

Autoři Crane et al z M. D. Anderson Cancer Center v období let 2004–2007 na souboru 25 pacientů s karcinomem konečnicku T3 N0-1 v rámci klinické studie fáze II vyhodnotili výsledky neoadjuvantní radioterapie (50,4 Gy) v kombinaci s kapecitabinem (900 mg/m² v dny radioterapie) a bevacizumabem (3× 5 mg/kg každý druhý týden). Operace byla provedena 6–10 týdnů po ukončení neoadjuvantní léčby. Celkem 32 % pacientů dosáhlo celkové patologické odpovědi (pCR) a 24 % parciální odpovědi; v jiné studii na stejném pracovišti dosáhli pCR ve 22 % případů při neoadjuvantní aplikaci radioterapie s 5-fluorouracilem nebo kapecitabinem na souboru pacientů také s pokročilým karcinomem rekta. Perianální de-skvamace pokožky 3. stupně se vyskytla u 4 % pacientů, žádný z pacientů neměl hand-food syndrom, hematotoxicitu či gastrointestinální toxicitu 3. stupně. Nebyla pozorována těžší hypertenze ani

tromboembolické komplikace či perforace stěny střeva. Snížení klasifikace T (downstaging) bylo pozorováno v 64 % a v kategorii N v 79 %. Ve 12 % vznikly perioperační komplikace těžšího stupně, především dehiscence anastomózy. Při mediánu sledování 22,7 měsíce vznikla u jednoho pacienta lokální recidiva a u tří vzdálená diseminace [16].

Willet et al v roce 2009 publikovali výsledky fáze I/II, kdy u 32 pacientů s pokročilým karcinomem rekta byla kombinována chemoradioterapie s 5-fluorouracilem (225 mg/m² i. v. kont.) s konformní radioterapií standardní frakcionací (50,4 Gy) a bevacizumabem (5 nebo 10 mg/kg, celkem 2–4×). Operace následovala 7.–10. týden po ukončení léčby. Během ní byly monitorovány buněčné a fyziologické biomarkery. U všech pacientů došlo k regresi tumoru. Kombinovaná léčba byla provázena přijatelnou toxicitou. Funkční analýzy potvrdily výrazný antiangiogenní a cévy stabilizující efekt bevacizumabu. Průtok krve nádorem byl od 12. dne léčby významně snížen a významné cévní změny byly pozorovány i po ukončení jeho aplikace. Při posuzování biomarkerů byly zjištěny změny v hodnotách VEGF, PlGF, sVGF1, IL-6 a CECs v plazmě korelující s podáním biologického preparátu. Tyto markery považují autoři za možné kandidáty predikce odpovědi na tuto kombinovanou terapii [22].

Koukorakis et al realizují zajímavou studii fáze II s využitím předoperační konformní radioterapie s akceleračním frakcionačním režimem 10 × 3,4 Gy. Léčba je doplněna radioprotektivem amifostinem a kombinovanou chemoterapií, kapecitabinem (600 mg/m² 2× denně, 5 dnů v týdnu) a bevacizumabem (dva cykly 5 mg/kg, po dvou týdnech). Operační zákrok je proveden 6 týdnů po ukončení neoadjuvantní terapie. Jedním z cílů studie je zhodnotit míru toxicity po přidání bevacizumabu k chemoradioterapii. Ta zůstává na přijatelné úrovni a není statisticky horší než při aplikaci jen chemoradioterapie. Přínosným výsledkem je míra patologické kompletní (36,8 %) a parciální odpovědi (42,1 %); hodnoceno na souboru 19 pacientů [23].

Slovinská skupina na ASCO 2010 představila výsledky interní analýzy stu-

die CRAB fáze II s neoadjuvantní aplikací konformní radioterapie standardní frakcionací 5 × 1,8 Gy/týden do celkové dávky 50,4 Gy a biochemoradioterapie na souboru 39 pacientů s karcinomem rekta stadia II a III. Autoři předpokládají radiosenzibilizační efekt bevacizumabu při aplikaci 5 mg/kg dva týdny před zahájením chemoradioterapie a v 3., 5. a 7. týdnu léčby. Standardní je i dávkování kapecitabinu, 2× denně 825 mg/m² po celou dobu léčby, i o víkendů. Z důvodu objektivního stanovení stagingu onemocnění bylo u všech pacientů realizováno MRI vyšetření pánve. Medián vzdálenosti tumoru od anu byl 5 cm (1–11 cm). Radikální chirurgický zákrok byl proveden v 6.–8. týdnu po ukončení neoadjuvantní léčby. Downstagingu bylo dosaženo až v 76 %, patologické celkové odpovědi v 16 % a parciální remise také v 16 %. U 73 % pacientů byla provedena sfinkter šetřící operace. Nebyla pozorována vyšší míra akutních komplikací [24].

Stejná skupina z Ljubljany publikovala na kongresu ASCO v roce 2009 své výsledky zkoumání souboru 37 pacientů s pokročilým karcinomem konečnicku, kteří byli léčeni stejnou kombinací chemoradioterapie, ale s přidáním cetuximabu. Celkové patologické odpovědi dosáhli v 8,1 % a downstaging byl konstatován u 73 % pacientů. U 75,7 % pacientů s nádorem do 5 cm od análního ústí provedli sfinkter šetřící operaci [21].

Na kongresu ASCO 2010 byly také prezentovány výsledky probíhající španělské studie, kombinace bevacizumabu (4 cykly; 10 mg/kg a 3 × 5 mg/kg) s kapecitabinem (900 mg/m²) současně s radioterapií (45 Gy) v předoperační léčbě u pacientů s pokročilým karcinomem rekta. Do studie nebyli zařazeni pacienti se závažnějšími kardiovaskulárními chorobami, s cerebrovaskulárními nemocemi, koagulopatiemi a akutně krvácejícím tumorem. Celkem 39 pacientů po ukončení neoadjuvantní léčby podstoupilo radikální chirurgický zákrok, v 85 % R0 resekce. Downstaging byl popsán u 82 % pacientů a svěrač zachovná operace byla provedena v 79,5 %. Patologické celkové odpovědi bylo dosaženo u 69,2 % a parciální u 20,5 % pacientů v souboru. V souvislosti s aplikací be-

vacizumabu autoři uvádějí ve 2,4 % výskyt vazospastické anginy pectoris a ve 4,9 % vznik leukocytopenie 3.–4. stupně. Pooperačně popisují infekci rány (6 pacientů), dehiscenci rány (2 pacienti), paralytický ileus (2 pacienti) [25].

Závěr

V léčbě nádorových onemocnění se stále hledá optimální kombinace základních protinádorových metod a prostředků. S vývojem nových preparátů je logickým postupem zařazovat tato léčiva k ověřeným kombinacím s předpokladem zlepšení léčebných výsledků za přijatelné toxicity. Konkomitantní léčba může totiž způsobit větší poškození normálních tkání ve srovnání s vedlejšími účinky při aplikaci jen jedné složky léčby. Zvýšení poškození je výsledkem aditivního efektu všech léčebných modalit v určité tkáni nebo následkem poškození více tkání v jednom orgánu. Indikace konkomitantní chemobioradioterapie musí být zvažována pečlivě, odpovědně a individuálně, s přihlédnutím k celkovému stavu pacienta a k jeho interkurentním chorobám.

Výsledky uvedených studií fáze II při použití bevacizumabu v kombinaci s neoadjuvantní chemoradioterapií neprokazují zvýšení akutní toxicity léčby. V případě bevacizumabu se předpokládá zvýšení radiosenzibilizujícího účinku především u pacientů s karcinomem konečnicku a glioblastomem. V předložené souhrnné práci jsou uvedeny celkem povzbudivé výsledky léčby s bevacizumabem v neoadjuvantním podání s chemoradioterapií u zhoubného nádoru konečnicku. V současnosti v České republice nepatří tato kombinace mezi standardní postupy neoadjuvantní léčby, nicméně na základě výsledků dalších studií lze výhledově předpokládat širší využití této konkomitantní chemobioradioterapie v praxi, zvláště u lokálně pokročilých stadií choroby. Vzhledem k nákladnosti léčby bude nutné a také obtížné stanovit kritéria výběru pacientů (staging, histopatologie, nové markery, např. VEGF-A, neuropilin, CD31), neboť ani výška hladiny VEGF, K-ras a p53 není prediktorem účinku bevacizumabu. Indikační kritéria musí odborně, ale i ekonomicky zdůvodnit efekt nákladnější léčby.

Literatura

1. Šlampa P. Konkomitantní radiochemoterapie solidních nádorů. Brno: KAP 2000: 5–16.
2. Šlampa P, Soumarová R, Kocáková I et al. Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů. Praha: Galén 2005: 17–52.
3. Svoboda T. Antiangiogenní léky v klinické praxi. Klin Farmakol Farm 2010; 24(3): 127–134.
4. Šlampa P et al. Radiační onkologie v praxi. 2. aktual. vyd. Brno: MOÚ 2007: 47–52.
5. Doleželová H, Ondrová B, Hynková L. Moderní radioterapie v léčbě kolorektálního karcinomu. In: Vyzula R, Žaloudík J et al (eds). Rakovina tlustého střeva a konečníku: vybrané kapitoly. Praha: Maxdorf 2007: 205–217.
6. Šlampa P, Petera J et al. Radiační onkologie. Praha: Galén-Karolinum 2007: 153–162.
7. Šlampa P, Lovas P. Úloha kombinované radiochemoterapie u lokálně pokročilých nádorů rekta. Acta Chemo-therapeutica 2009; 18(2): 27–29.
8. Cervantes A, Rosselló S, Rodríguez-Braun E et al. Progress in the multidisciplinary treatment of gastrointestinal cancer and the impact on clinical practice: perioperative management of rectal cancer. Ann Oncol 2008; 19 (Suppl 7): vii266–vii272.
9. Glimelius B, Pahlman L, Cervantes A. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21(Suppl 5): v82–v86.
10. Valentini V, Aristei C, Glimelius B et al. Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). Radiother Oncol 2009; 92(2): 148–163.
11. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? J Clin Oncol 2008; 26(2): 303–312.
12. Swellengrebel HA, Marijnen CA, Verwaal VJ et al. Toxicity and complications of preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. Br J Surg 2011; 98(3): 418–426.
13. Kocáková I, Kocák I, Svoboda M et al. Bevacizumab v kombinaci s capecitabinem a irinotekanem (Xeliri) v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu. Klin Onkol 2009; 22(2): 73–76.
14. Kocáková I. Bevacizumab v 1. a dalších liniích léčby nemocných s kolorektálním karcinomem. Farmakoterapie 2009; 5: 74–80.
15. Czirto BG, Willett CG. Rationale, Design, and Results of Clinical Trials Combining Radiotherapy With Antiangiogenic Therapy in Rectal Cancer. Medscape 2007. Available from: www.medscape.org/viewarticle/563025_3.
16. Crane CH, Eng C, Feig BW et al. Phase II trial of neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76(3): 824–830.
17. Krishnan S, Janjan NA, Skibber JM et al. Phase II study of capecitabine (Xeloda) and concomitant boost radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 66(3): 762–771.
18. Saif M, Hashmi S, Zelterman D et al. Capecitabine vs continuous infusion 5-FU in neoadjuvant treatment of rectal cancer. A retrospective review. Int J Colorectal Dis 2008; 32(2): 139–145.
19. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-ProDIGE 2. J Clin Oncol 2010; 28(10): 1638–1644.
20. Glynne-Jones R, Mawdsley S, Harrison M. Cetuximab and chemoradiation for rectal cancer – is the water getting muddy? Acta Oncol 2010; 49(3): 278–286.
21. Velenik V, Ocvirk J, Oblak I. Neoadjuvant cetuximab, capecitabine, and radiotherapy in locally advanced resectable rectal cancer: results of a phase II trial. J Clin Oncol 2009; 27 (Suppl-ASCO): Abstract e15029.
22. Willett CG, Duda DG, di Tomaso E et al. Efficacy, safety, and biomarkers of neoadjuvant bevacizumab, radiation therapy, and fluorouracil in rectal cancer: a multidisciplinary phase II study. J Clin Oncol 2009; 27(18): 3020–3026.
23. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Tsioutsou P et al. Bevacizumab, capecitabine, amifostine, and preoperative hypofractionated accelerated radiotherapy (HypoARC) for rectal cancer: a phase II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 80(2): 492–498.
24. Velenik V, Ocvirk J, Omejc M et al. Neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and radiotherapy in locally advanced rectal cancer: Interim results of a phase II CRAB trial. J Clin Oncol 2010; 28 (Suppl 15): Abstract e14006.
25. Villacampa MM, Santos C, García M et al. Phase II study of preoperative bevacizumab, capecitabine, and radiotherapy for resectable locally advanced rectal cancer. J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl 4): Abstract 516.

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.

Co pacientky potřebují vědět před operací mamárního karcinomu

What Patients Need to Know before Their Breast Cancer Surgery

Coufal O.¹, Šporcrová I.², Vrtělová P.³

¹ Oddělení chirurgické onkologie a Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav Brno

² Úsek klinické psychologie, Masarykův onkologický ústav Brno

³ Oddělení chirurgické onkologie, Masarykův onkologický ústav Brno

Souhrn

Východiska: Kvalita zdravotní péče závisí nejen na odborných znalostech lékařů, ale také na správné informovanosti pacientů. Cílem naší práce bylo zjistit, jaké okruhy informací zajímají ženy před zahájením léčby časného karcinomu prsu. **Soubor pacientů a metody:** 254 pacientek s mamárním karcinomem léčeným primárně chirurgicky obdrželo před operací speciálně vytvořený dotazník s předpokládanými nejdůležitějšími tematickými okruhy. Pacientky vyplňovaly, zda jsou v daných oblastech informovány a zda příslušné informace potřebují. **Výsledky:** Většina pacientek (nad 70 %) věděla, že je jejich onemocnění zhoubné, že potřebují operaci a jaký bude rozsah zákroku na prsu. Výrazně menší podíl žen (47,1 %) se orientoval v otázce rozsahu operace na spádových uzlinách. Více než 80 % pacientek potřebovalo vědět údaje o svých dlouhodobých vyhlídkách, jako jsou délka celkové onkologické léčby, délka a míra tělesného omezení a šance na vyléčení. Většina mladších žen (76,2 %) před totální mastektomií žádala údaje o možnostech rekonstrukce prsu, ale i řada starších pacientek (okolo 60 %) se zajímala o kosmetické následky operace a možnosti korekce vzniklých deformit. **Závěr:** Celkový průběh onkologické léčby bývá organizován klinickými onkology. Zdá se však vhodné, aby i chirurgové byli schopni pacientkám před operací alespoň rámcově nastínit, co bude léčba karcinomu prsu obnášet a jak zasáhne do jejich života. Žádoucí je dobře objasnit rozsah operace na spádových mizních uzlinách a nevyhýbat se diskuzím na téma korekce nežádoucích kosmetických následků operací. I z hlediska poskytování informací považujeme za žádoucí, aby pacientky s karcinomem prsu byly operovány chirurgy, kteří se ve své praxi na léčbu tohoto onemocnění zaměřují.

Klíčová slova

karcinom prsu – chirurgická léčba – informovanost pacientů – komunikace

Summary

Backgrounds: The quality of health care depends not only on physicians' medical skills but also on proper patient education. The aim of the study was to ascertain the types of information required by women before they start their breast cancer treatment. **Patients and Methods:** Before a surgery, 254 patients with early breast cancer treated primarily by surgery obtained an originally developed questionnaire containing information topics assumed to be important. The patients were asked to indicate the information they had been provided and the information they required. **Results:** The majority of patients (more than 70%) knew that their disease was malignant, that they needed the surgery and what would be the extent of the resection of their breast. Markedly less patients (47.1%) knew about the planned extent of their regional lymph nodes surgery. More than 80% patients required information about their long-term expectations, such as the overall length of cancer treatment, length and extent of their anticipated physical impairment and their chances for cure. The majority of younger women (76.2%) recommended for total mastectomy required information about breast reconstruction options. A substantial proportion of older women (about 60%) were interested to learn about an anticipated cosmetic outcome and possibilities for correction of their potential defect. **Conclusion:** Multimodal breast cancer treatment is generally managed by clinical oncologists. However, a surgeon should be enabled to discuss with the patient their cancer treatment, what it involves and how it will affect the patient's future life. It is advisable to clarify the extent of the surgery on regional lymph nodes and to engage in discussions on cosmetic outcomes of the surgery. With respect to a proper patient education, breast cancer patients should be treated by surgeons specialized in the treatment of this disease.

Key words

breast cancer – surgery – patient education – communication

Tato práce byla podpořena výzkumným zá-
měrem Ministerstva zdravotnictví ČR: FUNDIN
MZ0MOU2005.

This study was supported by the following re-
search programme of the Ministry of Health of
the Czech Republic: 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. Oldřich Coufal, Ph.D.

Oddělení chirurgické onkologie

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: oldrich.coufal@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 12. 2. 2011

Přijato/Accepted: 13. 5. 2011

Východiska

Kvalita zdravotní péče se neodvíjí pouze od „řemeslného“ zvládnutí operace a podání správných léků, důležitá je i cíleně senzitivní komunikace. Samotní pacienti přikládají komunikační složce značný význam, naopak někteří lékaři ji opakovaně podceňují. Zjednodušeně řečeno: víme, co a jak máme léčit, méně se však staráme o to, co pacienti potřebují vědět, a mnohdy jim ne zrovna dostatečně nasloučáme. Cílem naší práce bylo zjistit, jaké okruhy informací zajímají pacientky před operací pro časný nádor prsu, tedy v době zahajování onkologické léčby.

Soubor pacientů a metody

Celkem 254 pacientek s nově zjištěným mamárním karcinomem obdrželo v období duben–říjen 2010 dotazník s názvem „Co potřebuji vědět o chirurgické léčbě nádoru prsu?“. Dotazník byl navržený na našem pracovišti ve spolupráci mamárního chirurga a klinického psychologa. Byl vydáván zdravotní sestrou po účasti pacientky na mamární komisi – tedy ve fázi, kdy byla ambulantně dokončena předléčebná diagnostika a pacientka obdržela termín operace s informací o typu plánovaného chirurgického výkonu. Jednalo se o ženy léčené primárně chirurgicky, bez neoadjuvantní

léčby. Dotazník neobdržely všechny pacientky v daném období, určitá selekce probíhala jednak náhodně z organizačních důvodů, částečně i cíleně, kdy byly vyloučeny ženy, u nichž nebylo možno očekávat spolupráci kvůli špatnému biologickému stavu. Vyplněné dotazníky byly sesbírány v den přijetí na chirurgické oddělení. Projekt byl schválen Etickou komisí MOÚ. V článku podáváme deskriptivní přehled našich zjištění.

Obsah dotazníku

Dotazník obsahoval ve své první části základní charakteristiku pacientky, tzn. dotaz na věk, nynější pracovní ak-

Tab. 1. Tematické okruhy uvedené v dotazníku.

Číslo otázky	Otázka (tematický okruh)	Krátké vysvětlení
1	důvod operace	Je operace v mém případě skutečně nutná? Existují i jiné účinné možnosti léčby?
2	rozsah operace na prsu	Jaká část prsu mi bude odstraněna? Bude odstraněn celý prs, nebo jen jeho část?
3	rozsah operace na mizních uzlinách (v podpaží)	Budou se odstraňovat mizní uzliny? V jakém rozsahu?
4	malignita onemocnění	Je již potvrzeno, zda je moje onemocnění zhoubné (maligní)?
5	celkový plán léčby	Bude po operaci v mém případě potřebná ještě další onkologická léčba, jako je chemoterapie, ozařování, hormonální léčba apod.?
6	bezprostřední rizika operace	Co neplánovaného se může při operaci stát a jaké je riziko, že mě to postihne?
7	kosmetické následky operace	Jak budu po operaci vypadat?
8	průběh hospitalizace	Vím, jak to v nemocnici chodí?
9	délka pobytu v nemocnici	Jak asi dlouho budu v nemocnici?
10	operátor	Který lékař mne bude operovat?
11	délka celkové onkologické léčby	Jak dlouho bude v mém případě trvat celková onkologická léčba (přibližně)?
12	délka a míra tělesného omezení	Budu po operaci nějak tělesně omezena a jak dlouho?
13	možnosti dalšího pracovního zařazení	Budu v důsledku nemoci dlouhodobě omezena v práci – hlavně tělesně? Budu moci vykonávat své dosavadní zaměstnání?
14	životní styl	Co budu moci dělat v běžném životě? Budu omezena? Budou naopak nějaké činnosti, které mi budou doporučovány?
15	epitězy, korekce kosmetických deformit	Budu po operaci potřebovat vložky do podprsenky, aby nebylo přes oblečení vidět, že jsem byla operována?
16	rekonstrukce prsu	Lze v mém případě uvažovat o vytvoření náhražky prsu pomocí operace, tzv. plastiky?
17	sexualita	Jak se onemocnění a léčba dotkne mého intimního života? Mohu sexuálně žít nyní tak jako dosud? Mohu mít pohlavní styk?
18	těhotenství, mateřství	Budu moci v budoucnu otěhotnět, mohu porodit zdravé dítě, budu moci kojit atd.?
19	vyléčení	Jaké jsou moje naděje na vyléčení, příp. jaká jsou rizika spojená s návratem onemocnění?
20	přenos onemocnění	Je mé onemocnění infekční nebo nějak přenosné? Mohu svou nemocí ohrozit zdraví jiných lidí?
21	jiné	Dopíše, prosím, co dalšího byste případně potřebovala vědět.

Tab. 2. Charakteristika souboru patientek.

Nynější pracovní aktivita nevyplněno: 11	Nejvyšší dosažené vzdělání nevyplněno: 5	Typ pracovního výkonu nevyplněno: 25	Typ operace
pracující: 72	základní: 18	převážně fyzicky náročná práce: 16	parciální mastektomie (bez výkonu na uzlinách): 5
v částečném invalidním důchodu: 6	učební obor nebo středoškolské bez maturity: 51	převážně fyzicky lehčí práce: 41	parciální mastektomie + + SNB: 123
v plném invalidním důchodu: 12	středoškolské s maturitou: 81	převážně duševní práce: 88	parciální mastektomie + + disekce axily: 14
nepracující nebo nezaměstnaný (vč. starobních důchodců): 90	vyšší odborné: 11 vysokoškolské: 25	nelze říci: 21	totální simplexní mastektomie: 3
			totální mastektomie + SNB: 27
			totální mastektomie + disekce axily (RAME): 19

SNB = biopsie sentinelové uzliny, RAME = radikální modifikovaná mastektomie

tivitu, nejvyšší dosažené vzdělání a typ pracovního výkonu. Dále byl doplněn údajem o typu chirurgického výkonu, ke kterému byla pacientka objednána.

Ve druhé části dotazníku bylo vyjmenováno 20 tematických okruhů s krátkým vysvětlením, o nichž jsme předpokládali, že jsou pro pacientky důležité. U každého okruhu ženy vy-

bíraly, zda jsou v této oblasti informovány (vím – nevím), a dále pak, zda potřebují vědět více informací (v kategoriích ne – ano – nutně ano). Na závěr mohly vlastními slovy doplnit, co dalšího by případně potřebovaly vědět.

Jednotlivé tematické okruhy dotazníku jsou uvedeny v tab. 1.

Výsledky

Návratnost dotazníku

Obdrželi jsme 191 vyplněných dotazníků, tj. návratnost byla 75,2 %.

Charakteristika souboru patientek

Věkové rozmezí 25–81 let, medián 60 let, průměr 58,3 let. Ostatní charakteristiky souboru jsou uvedeny v tab. 2.

Souhrnné hodnocení informovanosti patientek

V další tabulce jsou v souhrnné podobě uvedeny odpovědi patientek na jednotlivé otázky (tab. 3).

Z tabulky vyplývá, že většina patientek *věděla*, že je jejich onemocnění zhoubné (73,3 %), že potřebují operaci (79,6 %) a jaký bude rozsah zákroku na prsu (70,2 %). Výrazně menší podíl žen (47,1 %) se orientoval v otázce rozsahu operace na spádových uzlinách.

Převážná většina patientek *nevěděla* o délce a míře budoucího tělesného omezení (78,5 %), o tom, kdo je bude operovat (78,0 %), jak dlouhá bude celková onkologická léčba (77,5 %), jaké mají šance na vyléčení (72,3 %), jaká jsou bezprostřední rizika operace (68,1 %) a jaký bude jejich životní styl po operaci (68,1 %).

Potřeba informací byla obecně *nižší* jednak ve specifických oblastech týkajících se jen některých patientek (např. těhotenství – 5,8 %) a dále tam, kde byly ženy již vcelku informovány (malignita onemocnění – 40,3 %, nutnost operace – 37,2 %, rozsah operace na prsu – 39,8 %).

Tab. 3. Potřeba informací v okruzích 1–20.

Číslo otázky	Nevyplněno	Vím	Nevím	Potřebuji vědět více?			
				nevyplněno	ne	ano	nutně ano
1	30	152	9	48	72	65	6
2	24	134	33	47	68	66	10
3	25	90	76	45	43	87	16
4	28	140	23	47	67	66	11
5	24	54	113	37	7	100	47
6	26	35	130	32	33	99	27
7	26	61	104	39	42	93	17
8	22	91	78	40	49	90	12
9	24	61	106	35	31	107	18
10	23	19	149	32	32	107	20
11	25	18	148	24	6	116	45
12	23	18	150	25	8	129	29
13	43	49	99	52	47	74	18
14	28	33	130	33	19	121	18
15	30	53	108	36	29	111	15
16	36	53	102	44	48	81	18
17	37	106	48	54	95	40	2
18	74	98	19	73	107	10	1
19	28	25	138	28	8	104	51
20	30	132	29	48	102	34	7

Tab. 4. Co dalšího by pacientky potřebovaly vědět.

Délka rekonvalescence a její průběh, čemu se vyhýbat, délka případné domácí léčby přímo po operaci.
Dotaz na dispenzarizaci a genetické testování.
Hormonální léčba a její vliv na tělesné i duševní funkce, možnost podpory psychologa. Doporučení, co mohu pro uzdravení udělat i sama.
Informace o rekonstrukci prsu.
Jak dlouho budu v nemocnici? Kdy mě může přijít někdo navštívit?
Jaká je vhodná doplňková léčba (vitaminy, prášky)?
Je možné v mém případě provést rekonstrukci prsu? Existuje jiná další léčba než chemoterapie? Např. pankreatické enzymy a minerály?
Mohla by být moje dcera přeřazena v MOÚ do nějakého preventivního pravidelného vyšetřování?
Musím se v době rekonvalescence vyhýbat kontaktu s lidmi? Po jaké další onkologické léčbě padají vlasy?
Ozařování, chemoterapie a kontakt s malými dětmi a těhotnými.
Prosím o schůzku s operátorem.
Vhodné doplňky konvenční léčby: Se, Zn, vitaminy, Alveo, Inocell, řasy a doporučení pro můj konkrétní stav.
Vypadají mi vlasy? Budou mi řídnout kosti?
Zda existuje alternativa k lékařem nabízenému řešení.

Nejvíce patientek *potřebovalo vědět* údaje o svých dlouhodobých vyhlídkách, jako jsou délka celkové onkologické léčby (84,3 %), délka a míra tělesného omezení (82,7 %), šance na vyléčení (81,2 %), celkový plán léčby (77,0 %) a životní styl (72,8 %). *Nutně potřebovaly* být informovány především o svých šancích na vyléčení, o celkové délce onkologické léčby, jaký bude celkový léčebný plán a do jaké míry budou tělesně omezeny.

Vybraná témata a podskupiny pacientek

Některé otázky v dotazníku byly cíleny spíše na specifické podskupiny pacientek než na celý soubor. Sledovali jsme, zda se odpovědi lišily podle věku či jiných charakteristik dotazovaných žen. Zde shrnujeme nejdůležitější informace získané cílenými přehledy.

Kosmetické následky operace: Také 60leté a starší ženy potřebovaly vědět, jak budou po operaci vypadat. Informaci žádala více než polovina z nich (52,9 %). Ve věkové kategorii pod 60 let byl zmíněný podíl, v souladu s předpokladem, mírně vyšší (62,9 %).

Délka pobytu v nemocnici: 70,8 % pracujících žen potřebovalo informaci o délce pobytu v nemocnici. U žen nepracujících nebo nezaměstnaných byla tato potřeba nižší (61,1 %).

Operátor: 66,5 % patientek uvedlo, že potřeboují vědět, kdo je bude operovat.

Nicméně jen 20 z nich (10,5 % celého souboru) považovalo tuto potřebu za naléhavou („nutně ano“).

Délka a míra tělesného omezení / možnosti dalšího pracovního zařazení: Informace ohledně svého dalšího pracovního zařazení požadovalo 70,8 % pracujících žen. V souladu s tím se 89,9 % (!) žen mladších než 60 let zajímalo o délku a míru svého budoucího tělesného omezení. Tento údaj byl velmi podstatný i pro ženy 60leté a starší (potřebovalo vědět 76,5 %).

Epitézy, korekce kosmetických deformit: Informace žádalo 60–70 % žen, a to bez ohledu na věk, dokonce i bez zřetelné souvislosti s tím, zda byla plánována parciální nebo totální mastektomie.

Rekonstrukce prsu: Ve skupině žen mladších 60 let, u nichž byla v plánu totální mastektomie, poptávalo informaci o možnostech rekonstrukce prsu 16 z 21 patientek (tj. 76,2 %). Mezi staršími ženami (60 let a více) žádalo tuto informaci 11 patientek z 28 (39,3 %).

Odpovědi na otázku 21 – jiné

Jen několik žen uvedlo, jaké další informace by je zajímaly. Kompletní výpis relevantních požadavků je uveden v tab. 4.

Diskuze

Z literatury je známo, že ženy s karcinomem prsu mají obecně vyšší potřebu informací než pacienti s jinými

zhoubnými nádory, alespoň podle údajů z USA [1,2]. V naší každodenní praxi neabsolvují před přijetím na chirurgické oddělení jednotné schéma pohovorů s lékařem. Některé z nich provádějí všechna diagnostická vyšetření v našem ústavu, zpravidla v režii klinických onkologů, ostatní ženy přicházejí z pracovišť jiných. Není nám proto známo, jak dalece jsou o svém onemocnění a dalším plánu před zahájením léčby informovány. Jediným společným bodem je několikaminutová účast na mamární komisi, kde je doporučen typ chirurgického výkonu. Ten je z časových důvodů popsán pouze velmi stručně. Považujeme za vhodné, aby pacientky získaly ještě před zahájením léčby alespoň rámcovou představu v oblastech, které vnímají jako důležité.

Dotazníkovou akcí jsme chtěli získat vodítko, jakým tématům se věnovat při přijímacím pohovoru na chirurgické oddělení. Je zde sice prostor na cílené dotazy, nicméně řada z nich může zůstat nevyslovena, např. z důvodu ostychu, emočního zahlcení či jiných bariér na straně patientek nebo kvůli orientaci lékaře na čistě léčebné záležitosti, možná někdy i vinou nedostatku času. Rozhovor se tak zpravidla věnuje pouze oblastem bezprostředně souvisejícím s operací, jako je rozsah operace na prsu, rozsah operace na spádových uzlinách, možné pooperační komplikace a při-

blízná délka pobytu v nemocnici. Zde vyzdvihujeme význam adekvátní informace o rozsahu výkonu na spádových mízních uzlinách a doporučení pohybového režimu po operaci. Je známo, že morbidita po axilární disekci je výrazně vyšší v porovnání se sentinelovou biopsií [3]. Nedávno však bylo publikováno, že ke snížení kvality života po operaci přispívá především strach a zbytečně přehnané šetření horní končetiny spíše než reálné fyzické omezení zjištěné klinickým vyšetřením. Při objektivním posuzování hybnosti byly následky axilární disekce a sentinelové biopsie v podstatě srovnatelné [4].

Z naší dotazníkové akce vyplývá, že pacientky se i bezprostředně před operací více zajímají o své dlouhodobé vyhlídky, čili o plán další onkologické léčby, její celkové trvání, své budoucí tělesné omezení a – pochopitelně – také o šance na vyléčení. Lze namítnout, že většinu těchto informací by měl poskytnout spíše klinický onkolog a mohou být doplněny po operaci. Nicméně míru duševní zátěže pacientek můžeme snížit odpověďmi na dotazy, které sice objektivně nejsou bezprostředně aktuální, ale zkonkretizují ženám jejich nejistoty. Pokud i chirurg bude schopen o těchto tématech s pacientkami hovořit, posílí jistě jejich důvěru v lékaře a zdravotní péči vůbec. To však vyžaduje, aby se v daných tématech sám orientoval, tedy zajímal se o indikační kritéria i průběh a délku adjuvantní radioterapie, hormonální léčby, chemoterapie a případně biologické léčby. Na základě dostupných informací pak může odhadnout, jaký další postup bude u dané pacientky pravděpodobný. Zcela zásadní je, že většinu mladých žen s invazivním karcinomem prsu je po operaci doporučena adjuvantní chemoterapie, často i radioterapie. Náročná léčba pak může trvat více než půl roku a jen malý podíl žen je schopen po tuto dobu vykonávat svou

původní práci či jiné dosavadní namáhavé aktivity. Neměli bychom proto jejich dotazy před zahájením léčby bagatelizovat, např. že jde o „malou“ operaci, po níž se pacientka zakrátko navrátí do svého původního života. Léčba specializovanými chirurgy (tzv. „high-volume“) je spojena s objektivně lepšími léčebnými výsledky [5]; považujeme za vysoce pravděpodobné, že je příznivá i z hlediska informovanosti pacientek.

Další zjištění se týká potřeby informací o budoucím kosmetickém výsledku operace a možnosti korekce případných deformit. Tyto otázky jsou důležité i pro řadu starších žen. Měli bychom vědět, jaké jsou k dispozici epitézy a jak si je pacientka může opatřit. Za nezbytné považujeme informovat ženy před totální mastektomií o možnosti rekonstrukce prsu. Dá se předpokládat, že úroveň komunikace má vliv na to, kolik pacientek se v budoucnu pro chirurgickou náhradu prsu rozhodne [6]. I zde je dobré, pokud jsme schopni sdělit alespoň hlavní zásady a dát kontakt na pracoviště, které může případnou rekonstrukci zajistit.

Volně vypisované informační požadavky v dotazníku nám připomněly důležitost komunikační otázky u hereditárních forem mamárních karcinomů [7], naznačily zájem o psychologickou péči a upozornily na dříve popisovaný fakt, že řada pacientek přikládá význam alternativním a doplňkovým léčebným postupům [8]. I na tyto otázky bychom měli být schopni v komunikační rovině reagovat.

Závěr

Pacientky přicházející na chirurgická oddělení k zahájení léčby karcinomu prsu žádají informace v řadě oblastí. Ačkoli je v první fázi čeká operační výkon, akcentují potřebu informací spíše dlouhodobého charakteru. Z toho vyplývá, že také chirurg by jim měl být schopen nastínit,

jakou adjuvantní léčbu lze předpokládat a jak jim celkový léčebný proces zasáhne do života. Je nutné srozumitelně vyjasnit plánovaný rozsah operace na prsu i spádových uzlinách, nastínit vhodný pohybový režim po výkonu a nevyhýbat se diskuzi o možných pooperačních deformitách a možnostech jejich korekce. Mladší ženy před totální mastektomií by měly obdržet informace o mamární rekonstrukci. Věříme, že uspokojivé zodpovězení nejdůležitějších otázek před operací posiluje důvěru pacientek v lékaře a zdravotní péči vůbec, jakož i podporuje či akceleruje jejich proces adaptace v období onkologické léčby. I z důvodu správné informovanosti pacientek doporučujeme, aby ženy s karcinomem prsu byly operovány na pracovištích, jejichž chirurgové mají s léčbou tohoto onemocnění zkušenosti.

Literatura

1. Nagler RH, Gray SW, Romantan A et al. Differences in information seeking among breast, prostate, and colorectal cancer patients: results from a population-based survey. *Patient Educ Couns* 2010; 81 (Suppl): S54–S62.
2. Ehemann CR, Berkowitz Z, Lee J et al. Information-seeking styles among cancer patients before and after treatment by demographics and use of information sources. *J Health Commun* 2009; 14(5): 487–502.
3. Crane-Okada R, Wascher RA, Elashoff D et al. Long-term morbidity of sentinel node biopsy versus complete axillary dissection for unilateral breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(7): 1996–2005.
4. Aerts PD, De Vries J, Van der Steeg AF et al. The relationship between morbidity after axillary surgery and long-term quality of life in breast cancer patients: the role of anxiety. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37(4): 344–349.
5. Gooiker GA, van Gijn W, Post PN et al. A systematic review and meta-analysis of the volume-outcome relationship in the surgical treatment of breast cancer. Are breast cancer patients better off with a high volume provider? *Eur J Surg Oncol* 2010; 36 (Suppl 1): S27–S35.
6. Chen JY, Malin J, Ganz PA et al. Variation in physician-patient discussion of breast reconstruction. *J Gen Intern Med* 2009; 24(1): 99–104.
7. Mackenzie A, Patrick-Miller L, Bradbury AR. Controversies in communication of genetic risk for hereditary breast cancer. *Breast J* 2009; 15 (Suppl 1): S25–S32.
8. Wanchai A, Armer JM, Stewart BR. Complementary and alternative medicine use among women with breast cancer: a systematic review. *Clin J Oncol Nurs* 2010; 14(4): E45–E55.

Neuroendoskopická biopsie tumoru mozku

Neuroendoscopic Biopsy of a Brain Tumor

Novák Z., Chrastina J., Říha I., Jančálek R.

Neurochirurgická klinika, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Východiska: Neuroendoskopická biopsie je jednou z možností histologické verifikace předpokládaného tumoru mozku. Využití je velmi výhodné u cystických tumorů a tumorů lokalizovaných para- a intraventriculárně, které jsou rizikové pro stereotaktickou biopsii. Technika navigované neuroendoskopie umožňuje provedení biopsie pod vizuální kontrolou, hemostázu místa odběru a řešení blokády mozkových cest. **Soubor pacientů a metody:** Neuroendoskopie byla využita k provedení biopsie u jednoho pacienta se solidním mozkovým tumorem. Neuroendoskopická biopsie byla provedena u 23 pacientů s předpokládaným cystickým tumorem mozku (12 mužů, průměrný věk 49,7 roku, rozmezí 21–75 let a 11 žen, průměrný věk 59,1 roku, rozmezí 22–76 let). Předpokládaný intra- nebo paraventriculární tumor mozku byl indikací pro endoskopickou biopsii u 36 pacientů (20 mužů, průměrný věk 43,9 roku, rozmezí 6–80 let a 16 žen, průměrný věk 46,2 roku, rozmezí 11–78 let). **Výsledky:** U pacientů s cystickými tumory byl nejčastějším výsledkem biopsie high grade gliom následovaný low grade gliomy a metastatickými lézemi. Diagnostický závěr bylo možné učinit u všech pacientů. U 7 pacientů byla po neuroendoskopické verifikaci provedena resekce tumoru z kraniotomie a histologické nálezy byly identické u 70,1 %. Podobně u pacientů s intra- nebo paraventriculárními tumory byl nejčastějším nálezem high grade gliom následovaný tumory vycházejícími z tkáně pineální oblasti. Diagnostický vzorek byl získán u 94,3 % pacientů. U 5 pacientů s intraventriculárními tumory byla s odstupem po neuroendoskopické operaci provedena resekce. Histologický obraz resekovaného tumoru u 4 pacientů (80 %) odpovídal výsledku endoskopické biopsie. **Závěry:** Neuroendoskopie u části pacientů rizikových pro stereobiopsii umožňuje bezpečný odběr histologického materiálu a řešení blokády cirkulace mozkomíšního moku. Využití neuronavigace nebo stereotaktického plánování umožňuje optimální přípravu operačního přístupu, napomáhá orientaci při změnách anatomických poměrů a řešení peroperačního krvácení.

Klíčová slova

tumor mozku – neuroendoskopie – stereotaxe – biopsie

Podpořeno VZ MŠMT 0021622404 a MZCR IGA NS 10411-3.

Supported by VZ MŠMT 0021622404 and MZCR IGA NS 10411-3.

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. Jan Chrastina, Ph.D.

Neurochirurgická klinika

LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Pekařská 53

656 91 Brno

e-mail: jan.chrastina@fnusa.cz

Obdrženo/Submitted: 11. 3. 2011

Přijato/Accepted: 20. 6. 2011

Summary

Backgrounds: Neuroendoscopic biopsy is one of the techniques that can be used for histological verification of a suspected brain tumor. The use of neuroendoscopy is particularly useful for cystic tumors and para- and intraventricular brain tumors that are risky for stereotactic biopsy. The technique of navigated neuroendoscopy enables biopsy sampling under visual control, haemostasis of biopsy site and treatment of cerebrospinal fluid pathways obstruction. **Patients and Methods:** Neuroendoscopic technique was used for biopsy in one patient with a solid brain tumor. 23 patients (12 males, mean age 49.7 years, range 21–75 years and 11 females, mean age 59.1 years, range 22–76 years) with a suspected cystic brain tumor underwent neuroendoscopic biopsy. Suspected intra- or paraventricular brain tumor presented indication for neuroendoscopic biopsy in 36 patients (20 males, mean age 43.9 years, range 6–80 years and 16 females, mean age 46.2 years, range 11–78 years). **Results:** High grade glioma was most frequently diagnosed in patients with cystic brain tumors, followed by low grade gliomas and metastatic tumors. Diagnostic sample was obtained from all patients. Tumor resection was performed in 7 patients with a cystic tumor after neuroendoscopic biopsy and histological findings were identical in 70.1% of them. Similarly, high grade glioma was most frequently diagnosed in patients with intra or paraventricular tumors, followed by tumors originating from pineal region tissues. Diagnostic sample was obtained from 94.3% of patients. Tumor resection was performed in 5 patients after neuroendoscopic biopsy and histological findings of the resected tissue was identical with neuroendoscopic biopsy in 4 of them (80%). **Conclusions:** Neuroendoscopy is a safe biopsy technique for a subset of patients who are high risk for the use of stereotactic biopsy, with comparable results. Neuroendoscopy also provides for cerebrospinal fluid circulation obstruction treatment. The use of neuronavigation or stereotactic planning is particularly useful for the planning of an optimal surgical approach, helps to maintain anatomical orientation in distorted anatomy and facilitates haemostasis in case of intraoperative bleeding.

Key words

brain tumor – neuroendoscopy – stereotaxy – biopsy

Východisko

Histologická verifikace tumoru mozku před zahájením komplexní onkologické terapie je v současné době považována za nutnost, protože ani nejnovější zobrazovací metody neumožňují jednoznačnou druhovou diagnostiku mozkového nádoru. Mimo vyšetření tkáně nádoru získané při resekčním výkonu lze k odběru vzorku využít stereotaktickou techniku a techniku neuroendoskopickou.

Stereotaktická punkční biopsie mozkového tumoru je riziková nejen u cévnatých tumorů a nádorů v blízkosti komplexních cévních struktur (pineální oblast, kavernózní splav a okolí Sylviovy rýhy), ale také u cystických tumorů a tumorů nacházejících se v mozkových komorách nebo v jejich okolí. Odběr vzorku je zde spojen s rizikem krvácení do dutiny nádorové cysty nebo komorového systému, které může zůstat dlouho asymptomatické a manifestovat se až při kritické intrakraniální hypertenzi. Přímá vizuální kontrola místa odběru vzorku umožňuje vyhnout se cévám ve stěně nádorové cysty nebo komory a provést případně hemostázu bipolární koagulací. Navíc neuroendoskopie umožňuje volbu místa odběru tkáně ze stěny cysty nebo komory na základě makroskopického obrazu při přímé inspekci, protože stěna nádorové cysty může být tvořena normální

tkání s ostrůvky nádorové tkáně. Podobně je možné adekvátně zvolit místo odběru vzorku z intraventrikulárního nebo paraventrikulárního nádoru s ohledem např. na cévní struktury ve stěně komory a oblasti prorůstání paraventrikulárního nádoru do komory [1].

Mimo zlepšení bezpečnosti a diagnostické výtěžnosti biopsie odběru je nutné vzít do úvahy i terapeutické možnosti neuroendoskopie. Obsah nádorové cysty je možné v průběhu neuroendoskopického výkonu aspirovat podobně jako při stereotaktické punkci, ale zároveň je možné cystu drénovat do komorového systému. U pacientů s tumorem blokujícím tok mozkomíšního moku je možné obnovit průchodnost mozkových cest např. přímým výkonem na tumoru nebo vytvořením alternativní cesty – bypassu mozkové cirkulace (např. endoskopická fenestrace spodiny III. komory při blokádě mozkovodu, endoskopická septostomie při blokádě foramen Monroi).

Cílem sdělení je prezentace zkušeností s využitím neuroendoskopické techniky pro diagnostiku mozkových tumorů, především tumorů cystických, para- a intraventrikulárních.

Soubor pacientů a metody

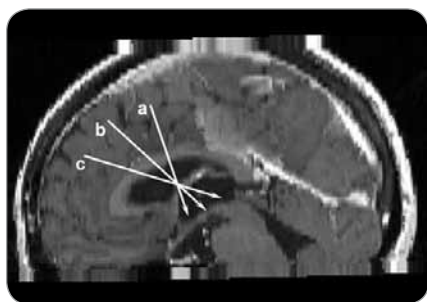
Technika stereotakticky navigované endoskopie byla na Neurochirurgické kli-

nice LF MU a FN u sv. Anny zavedena roku 1997. Neuroendoskopické operace byly prováděny převážně u pacientů s hydrocefalem a arachnoidálními cystami, ovšem první neuroendoskopická biopsie tumoru mozku byla provedena již roku 1999. Plánování neuroendoskopických operací bylo zpočátku prováděno pomocí stereotaktického rámového systému Zamorano Dujovny se softwarem Praezis, ovšem od roku 2004 používáme neuronavigační systém Brain Lab Vector Vision Sky.

V neurochirurgii je možné používat endoskopy rigidní i flexibilní, ovšem vzhledem ke kvalitě obrazu a možnosti plánování s volbou optimální trajektorie považujeme za výhodnější pro využití v neuroonkologii systémy rigidní.

Plánování neuroendoskopického výkonu by mělo splňovat dva požadavky: optimální dosažení cílové struktury z hlediska plánovaného výkonu a minimalizaci rizika ohrožení důležitých neurovaskulárních struktur v okolí trajektorie nebo cílové struktury.

U cystických tumorů je nutné stanovit bezpečné místo pro vstup endoskopu do cysty mimo cévní struktury v její stěně. Zvolená trajektorie by měla dále umožnit bezpečnou biopsii předpokládaného nádorového uzlu ve stěně cysty. Místo fenestrace cysty do komory



Obr. 1. Směrnice trajektorií pro neuroendoskopickou operaci v jednotlivých částech III. komory. a) přední část III. komory, b) střední část III. komory, c) zadní část III. komory.

volíme mimo cévní struktury obvykle v místě, kde je septum separující komoru a cysty nejtenčí, a tedy nejlépe identifikovatelné. Obrácený postup, fenestrace cystického tumoru do mozkové komory přístupem přes mozkovou komoru, je méně častý.

Při plánování trajektorie pro biopsii intraventrikulárního tumoru je rozhodující lokalizace léze a nutnost dalších výkonů, zvláště výkonů s cílem obnovení pasáže mozkomíšního moku (fenestrace septa pellucida, fenestrace spodiny III. komory). Naplánovaný přístup by měl umožnit bezproblémovou konverzi na otevřenou neurochirurgickou operaci nejen v případě peroperačního krvácení, ale také pro dosažení rozsáhlejší resekce, než umožňuje neuroendoskopický výkon.

Pro tumory v oblasti frontálního rohu a přední části těla postranní komory je nejvhodnější transfrontální přístup. Tumory v zadní části těla postranní komory mohou být dosaženy v závislosti na jejich přesné lokalizaci a vztahu

k okolním strukturám z parietooccipitálního přístupu. Přístup z parietooccipitální oblasti je možné využít i pro tumory v oblasti trigona a temporálního rohu. Možným přístupem do temporálního rohu je i transtemporální přístup cestou gyrus temporalis medius.

Pro plánování trajektorie pro transformální neuroendoskopický přístup k tumoru ve III. komoře je nutné zohlednit, zda se léze nachází v přední, střední nebo zadní části III. komory (obr. 1).

Technika neuroendoskopické biopsie byla v letech 2003–2011 využita u 1 pacienta, 57letého muže se solidním tumorem thalamu, u něhož nebyl možný transventrikulární přístup, u 23 pacientů s předpokládaným cystickým tumorem mozku a 36 pacientů s para- nebo intraventrikulárním tumorem mozku. V souboru pacientů s předpokládaným cystickým tumorem bylo 12 mužů (průměrný věk 49,7 roku, rozmezí 21–75 let) a 11 žen (průměrný věk 59,1 roku, rozmezí 22–76 let). V souboru pacientů s para- a intraventrikulárními tumory bylo 20 mužů (průměrný věk 43,9 roku, rozmezí 6–80 let) a 16 žen (průměrný věk 46,2 roku, rozmezí 11–78 let).

Výsledky

Pacient se solidním tumorem

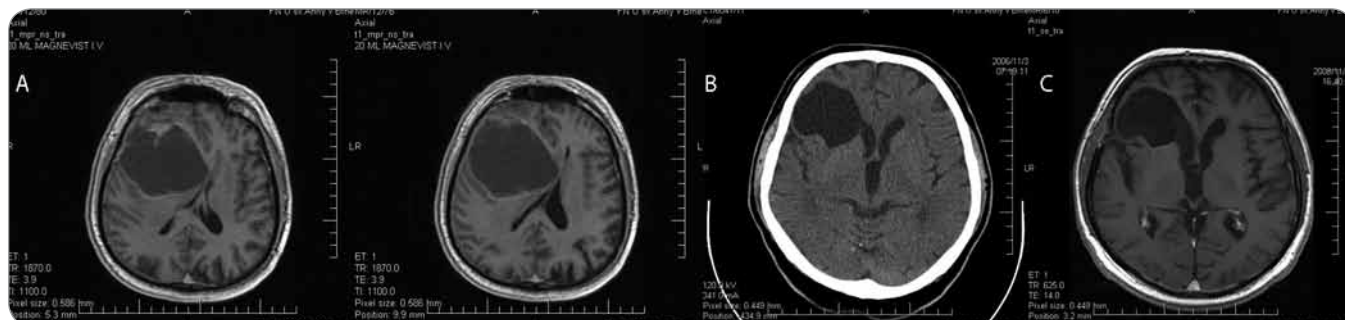
U pacienta se solidním tumorem v oblasti thalamu byl výsledkem neuroendoskopické biopsie histologický průkaz anaplastického astrocytomy gr. III.

Soubor pacientů s cystickými tumory

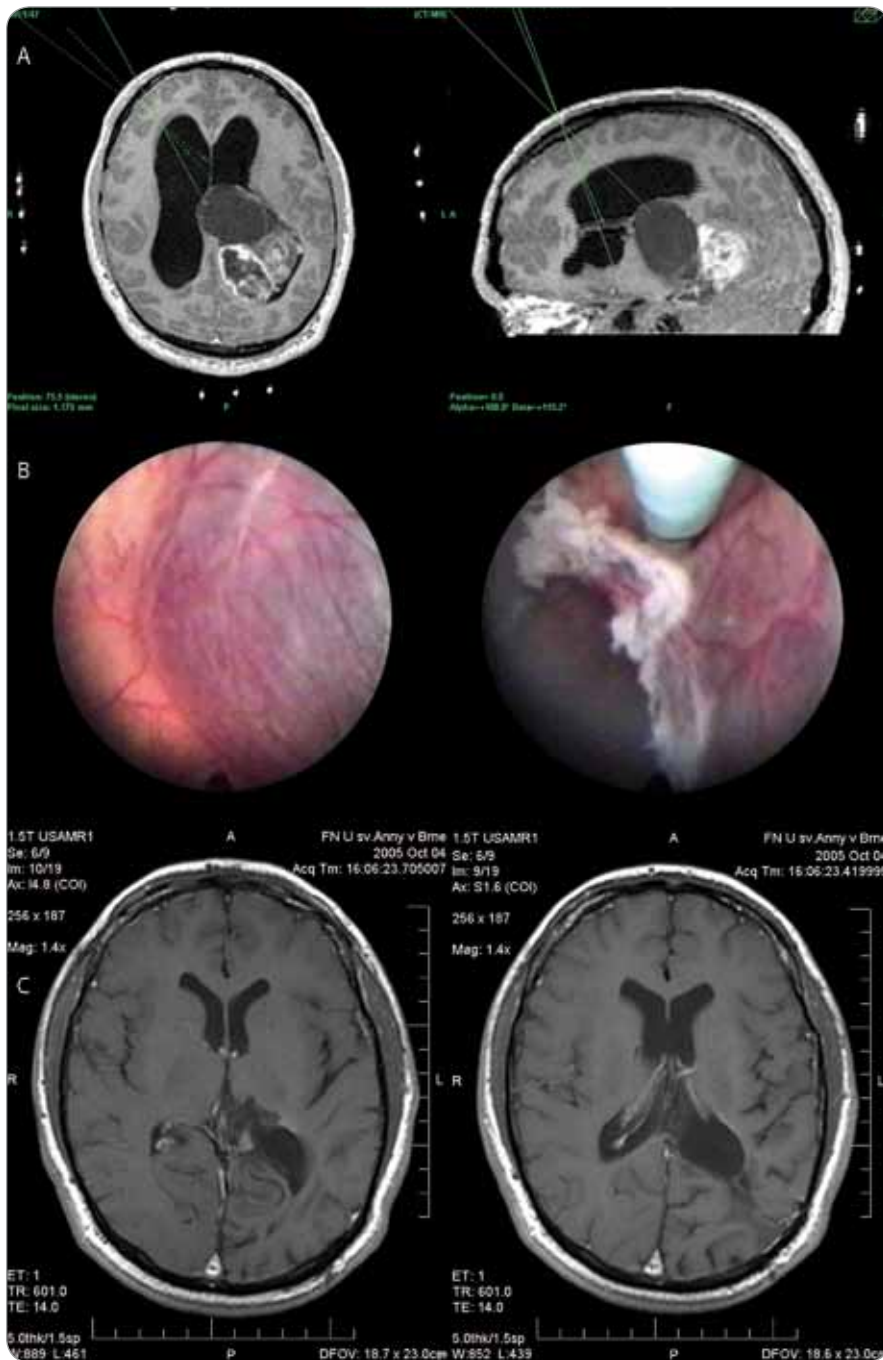
Nejčastějším výsledkem histologického vyšetření materiálu získaného

při endoskopické biopsii cystického tumoru mozku byl glioblastoma multiforme gr. IV (8 pacientů, průměrný věk 58,0 roku, rozmezí 37–76 let) a anaplastický astrocytom gr. III (3 pacienti, průměrný věk 51 let, rozmezí 31–63 let) – viz obr. 2. Méně často byl prokázán low grade gliom – 2 pacienti s pilocytickým astrocytomy gr. I (muž 38 let a žena 22 let), fibrilární astrocytom gr. II (muž 21 let), oligodendrogliom gr. II (žena 57 let), gangliogliom gr. I (žena 57 let) a pleomorfni xantoastrocytom gr. II (muž 37 let). U jednotlivých pacientů byla při histologickém vyšetření odebrané tkáně prokázána metastáza (ovariální karcinom – žena, 67 let a plicní karcinom – žena, 72 let). Podobně u jednotlivých pacientů byl prokázán mozkový lymfom (žena, 62 let) a ektopický cystický kraniofaryngeom zadní jámy lební (muž, 63 let). U 2 pacientů makroskopický obraz hladkostěnné cysty bez patologické vaskularizace nebo uzlíků nádorové tkáně a histologické vyšetření exaktně odebraných vzorků vyloučily mozkový tumor. Diagnostický vzorek byl tedy získán u všech pacientů.

U 6 pacientů z uvedeného souboru byla neuroendoskopická biopsie provedena ze stěny pseudocysty po resekci mozkového tumoru s následnou komplexní onkologickou terapií. Indikací bylo expanzivní chování pseudocysty, nově se objevující sytící se léze ve stěně cysty v MRI obraze nebo změny v PET obraze. U 4 pacientů výsledek histologického vyšetření přesně odpovídal nálezů při resekčním výkonu (66 %), u jednoho pacienta byl výsledkem en-



Obr. 2. Muž, 64 let, klinicky nitrolební hypertenze, levostranná hemiparéza, pro meningismus hospitalizace KICH. a) MRI mozku s nálezem cystické expanze frontálně vpravo s přetlakem středočárových struktur, b) endoskopická revize s odběrem biopsie ze stěny cysty, fenestrace cysty do komory, histologicky anaplastický astrocytom; CT s odstupem 3 týdnů po výkonu, c) MRI kontrola s odstupem přibližně 2 let po výkonu. Po komplexní onkologické léčbě přežití 3 roky, stav po plicní embolii v pooperačním období.



Obr. 3. Muž, 20 let, klinicky nitrolební hypertenze, v prvním stadiu endoskopická septostomie, fenestrace cysty, histologická verifikace (pleomorfní xanthoastrocytom II). a) plánování trajektorií pro neuroendoskopické operace, b) endoskopický obraz před fenestrací pseudocysty a po její fenestraci, c) MRI obraz po provedené resekci.

doskopické biopsie astrocytom gr. II (při resekci anaplastický astrocytom gr. III) a u dalšího pacienta endoskopická biopsie prokázala multifornní glioblastom gr. IV (při resekci anaplastický astrocytom gr. III).

U 7 pacientů po neuroendoskopickém odběru histologie následo-

val další výkon – neurochirurgická resekce u 6 pacientů a stereotaktická biopsie s následnou resekci u 1 pacientky. Histologické nálezy při obou výkonech byly identické u 5 pacientů (70,1 % pacientů) a odlišné u dvou. V případě 57leté nemocné ženy byl překvapivým výsledkem histologic-

kého vyšetření neuroendoskopicky odebraného vzorku z progredující cystické expanze gangliogliom gr. I. Vyšetření tkáně získané při následné resekci tumoru ovšem prokázalo multifornní glioblastom gr. IV. U další pacientky ve věku 56 let sice po neuroendoskopické biopsii cystické expanze s fenestrací do komory (histologie oligodendrogliom gr. II) došlo k významné regresi objemu cysty, ovšem zároveň se objevilo fokální postkontrastní sycení v MRI obraze. Proto byl proveden resekční výkon a histologické vyšetření odebraných vzorků prokázalo anaplastický oligodendrogliom gr. III.

U pacientky s opakovanými atakami intracerebrálního krvácení v parietálním laloku nepřineslo histologické vyšetření tkáně z okolí hematomu získané při stereotaktické evakuaci hematomu validní výsledek. Až neuroendoskopická biopsie prokázala primární lymfom mozku.

Pro pochybnost o diagnostické přínosnosti vzorku odebraného technikou stereotaktické biopsie u cystického tumoru mozku byla bezprostředně po stereobiopsii provedena ještě neuroendoskopická biopsie. Diagnostický závěr po vyšetření obou vzorků byl identický a prokázal metastázu ovariálního karcinomu.

Intra- a paraventrikulární tumory

Při histologickém vyšetření odebraného vzorku byl nejčastěji prokázán high grade gliom – glioblastoma multiforme gr. IV u 6 pacientů (4 ženy, 2 muži, průměrný věk 53 let, rozmezí 36–61 let) a anaplastický astrocytom gr. III u 5 pacientů (3 muži, 2 ženy, průměrný věk 46,5 roku, rozmezí 28–53 let). Častým nálezem byly i tumory vycházející z pineální krajiny – pinealoblastom gr. IV (4 pacienti, 2 muži, 2 ženy, průměrný věk 49,7 roku, 14–77 let), pinealocytom gr. I (muž, 17 let) a papilární tumor glandula pinealis gr. II (žena, 43 let). U 2 pacientů byl prokázán centrální neurocytom gr. II (2 muži, 42 a 80 let). Low grade gliomy byly zjištěny u 5 pacientů (2 pacienti s pilocytickým astrocytome gr. I – muž 6 let, žena 34 let, gangliogliom gr. I

u 1 pacienta – 34 let, subependymální astrocytom gr. I u 1 pacientky – žena 11 let a pleomorfni xantoastrocytom gr. II u 1 pacienta – muž 20 let) – viz obr. 3. U 2 pacientů po komplexní terapii pro prokázaný tumor mozku (2 muži, 37 a 30 let) byl výsledek histologického vyšetření popsán jako astroglióza. Kraniofaryngeom byl ve sledovaném období ošetřen u 3 pacientů (fenestrace a maximální možná resekce stěny cysty s obnovou pasáže mokových cest a preventivní endoskopickou fenestrací spodiny III. komory – 1 muž 47 let, 2 ženy 20 a 78 let). Intraventrikulárně a paraventriculárně rostoucí mozkový lymfom byl prokázán u 3 pacientů (2 ženy, 1 muž, průměrný věk 64,3 roku, rozmezí 58–69 let). U 1 pacienta byl prokázán rozsáhlý intraventrikulární rozsev maligního melanomu (muž, 65 let). U další pacientky ventrikuloskopie prokázala u předpokládaného supraselárního tumoru s cystickou složkou rozsáhlý nádorový rozsev postihující celý komorový systém včetně středočárových struktur. Výsledkem histologického vyšetření byl supratentoriální primitivní neuroektodermální tumor (PNET) gr. IV. U 2 pacientů neumožnilo vyšetření odebraného vzorku diagnostický závěr. Výťažnost neuroendoskopické techniky byla tedy 94,3 %.

Endoskopická fenestrace spodiny III. komory jako řešení hydrocefalu byla provedena u 20 pacientů. U 3 pacientů bylo i přes neuroendoskopickou fenestraci spodiny III. komory nutné zavedení shuntu pro hydrocefalus s nitrolební hypertenzí (diseminovaný pinealoblastom gr. IV, papilární tumor pinealis gr. II s peroperačním zakrvácením, PNET gr. IV po endoskopické biopsii a následné resekci). Endoskopická fenestrace byla tedy funkční u 85 % pacientů. Na druhé straně byla u 2 pacientů provedena neuroendoskopická operace pro malfunkci shuntu zavedeného pro intraventrikulární tumor na jiných pracovištích (muž 40 let, žena 44 let). U 1 pacienta s pinealocytem gr. I byla provedena endoskopická rebiopsie pro klinicky asymptomatickou mírnou progresi cystické složky tumoru popsanou radiologicky.

Biopsie prokázala pouze gliotickou tkáň.

U 1 pacienta byla prokázána vzácná nádorová duplicita – centrální neurocytom gr. II vycházející ze struktur septa pellucida potvrzený neuroendoskopicky a paraventriculární metastáza melanomu, následně mikrochirurgicky extirpovaná.

U 4 pacientů byla po provedené neuroendoskopii provedena resekce tumoru. U 3 pacientů (75 %) histologický obraz přesně odpovídal výsledku neuroendoskopické biopsie (PNET gr. IV, pleomorfni xantoastrocytom gr. II a anaplastický astrocytom gr. III). U jedné pacientky byla provedena neuroendoskopická biopsie expanze postihující spodinu III. komory prorůstající i do mesiotemporálních struktur. I když pooperační MRI kontrola potvrdila korektní lokalizaci místa odběru, histologické vyšetření vzorku nepřineslo diagnostický závěr. Vzhledem k progresi části nádoru postihující mesiotemporální struktury byla indikována resekce této části nádoru a histologické vyšetření prokázalo pilocytický astrocytom gr. I.

U dalšího pacienta byla indikována neuroendoskopická biopsie kalcifikované thalamicke expanze (v minulosti provedena radioterapie), jelikož stereotaktická technika neumožnila odběr vzorku tuhé tkáně. Histologické vyšetření exaktně odebraného vzorku neumožnilo diagnostický závěr.

U 1 pacienta byla neuroendoskopická biopsie provedena pro reziduum tumoru septa pellucida po resekci v roce 1996 (histologicky tehdy prokázán oligodendrogliom gr. II). Výsledkem histologického vyšetření byl centrální neurocytom. U 1 pacienta bylo neuroendoskopicky odstraněno kalcifikované reziduum kraniofaryngeomu velikosti do 1 cm v těsném vztahu ke stěně III. komory.

U 2 pacientů byl po neuroendoskopické operaci přítomen neurologický přechodný deficit s úpravou (5,7 %). U 2 pacientů bylo nutné pro peroperační krvácení zavést dočasnou zevní komorovou drenáž, z toho u jedné již výše zmíněné pacientky bylo nutné zavedení ventrikuloperitoneálního shuntu.

Diskuze

Neuroendoskopická technika je využívána především u pacientů s expanzí mokového prostoru (např. hydrocefalus a arachnoidální cysty) [2]. S nástupem počítačové tomografie se začínají objevovat zmínky o využití neuroendoskopie pro biopsii tumorů mozku [3,4].

Solidní tumory

Při diagnostické výťažnosti stereotaktické biopsie (až 98 %) [5] je využití neuroendoskopické techniky u solidních tumorů mozku popisováno výjimečně. Jednou z výjimek je popis využití neuroendoskopické techniky pro provedení biopsie u 6 pacientů se solidními intraparenchymovými tumory (3 maligní gliomy, 3 lymfomy) [6]. I když je četnost hemoragických komplikací stereotaktických biopsií nízká (Kreth se spolupracovníky uvádějí morbiditu ve vztahu k hemoragii 0,9 % a mortalitu 0,9 %, asymptomatické krvácení u 9,6 % odběrů) [5], není zanedbatelná a zvláště u maligních tumorů lokalizovaných v hlubokých strukturách mozku existuje zvýšené riziko vzniku hemoragické komplikace s možným závažným funkčním dopadem na kvalitu života nemocného. Endoskopická kontrola místa odběru biopsického vzorku může redukovat riziko hemoragických komplikací stereotaktické biopsie tumoru mozku. Využití neuroendoskopu napomáhá i zlepšení diagnostické výťažnosti biopsie, protože odběr lze provést mimo nekrotické oblasti tumoru [7]. Potenciálně přínosné pro diagnostickou výťažnost nejen u solidních tumorů může být i využití fluorescence s podáním 5 ALA (5 aminolevulinové kyseliny) spolu s Xe zdrojem světla v endoskopu pro identifikaci nádorové tkáně [8].

Cystické tumory

Operační výkony pro cystické léze jsou jednou z nejobvyklejších indikací neuroendoskopie. Zásadním rozdílem mezi operacemi nádorových a arachnoidálních cyst jsou odlišné optické podmínky nádorové cysty ve srovnání s průsvitným prostředím arachnoidálních cyst obsahující mozkomíšni mok (např. tekutina charakteru motorového oleje u cyst

Rathkeho výchlípku, žlutohnědá tekutina s cholesterolovými krystalky u kraniofaryngeomu a čokoládová tekutina po krvácení do tumoru) [2]. Podobně je nutné zohlednit i vlastnosti stěny nádorové cysty s ohledem na cévní zásobení. Při poranění cévy v oblasti vstupu endoskopu do dutiny cysty optické prostředí cysty zamlžuje krev vytékající zpoza endoskopu, což může činit problémy při inspekci dutiny cysty a také při hemostáze.

Tirakotai se spoluautory analyzoval soubor neuroendoskopicky ošetřených intrakraniálních cystických lézí. Ve skupině 127 ošetřených pacientů bylo 69 maligních cystických tumorů. Autoři prokazují i bezpečnost výkonů – nulová mortalita a morbidita pouze 3,1 % [9]. Neuroendoskopická resekce [10] nebo resekce s neuroendoskopickou vizualizací [11] tumorózního knoflíku u některých cystických lézí může být i kauzální léčbou (některé cystické astrocytomy, angioretikulom). Další možností využití neuroendoskopu je zavedení drenáže cysty pod endoskopickou kontrolu s napojením na rezervoár (např. Ommaya), což umožňuje opakované aspirace obsahu cysty. V průběhu endoskopické operace může být provedena i resekce sept dělících nádorovou cystu na vícečetné kompartmenty [1]. Součástí neuroendoskopického výkonu je i vytvoření fenestrace cysty do mozkové komory, která byla u pacientů v našem souboru provedena ve směru z cysty do komory. Je ovšem možné provést i fenestraci do cysty přístupem z komory mozku, avšak pacienti s paraventrikulárně uloženými cystickými tumory byli zahrnuti ve skupině paraventrikulárních lézí.

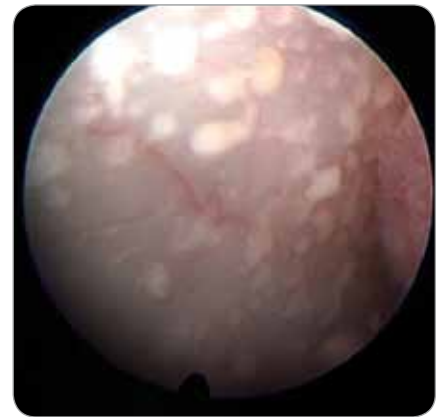
Intra- a paraventrikulární tumory

Neuroendoskopické výkony se opírají o předoperační navigaci a operace vycházejí z předem naplánovaného přístupu, který bere do úvahy lokalizaci a způsob růstu nádoru, typ plánované operace a umístění elokventních oblastí. Pro tumory postihující třetí komoru, oblast frontálního rohu a cella media postranní komory je nejvíce využíván transfrontální transkortikální

přístup. Occipitální přístup umožňuje přístup do trigona postranní komory, temporálního rohu podél jeho dlouhé osy a do oblasti cella media. Jiné možné přístupové cesty (např. transtemporalní) jsou využívány méně často. Zvolený přístup by měl umožnit i konverzi na otevřenou mikrochirurgickou operaci, a to jak v téže operační době s endoskopickým výkonem, tak i s odstupem v závislosti na řešení intrakraniální hypertenze a biologickém charakteru expanze [1].

Užití neuroendoskopické techniky bylo považováno za omezené u pacientů s intraventrikulárními tumory a úzkými komorami pro předpokládané vyšší riziko výkonu. Ovšem využití stereotaxe a neuronavigace umožňuje nejen bezpečné zavedení endoskopu i do úzké komory, ale především optimalizaci trajektorie pro bezpečný výkon s minimální manipulací endoskopem. Dokládají to i výsledky Nafetela se spolupracovníky, kteří srovnali výsledky neuroendoskopických výkonů u dětských pacientů s úzkými komorami a ventrikulomegalií. I když se jednalo o relativně malý soubor (24 pacientů), možnost dosažení stanoveného cíle operace byla srovnatelná u pacientů s úzkými i širokými komorami (83 % a 89 %). U pacientů se širokými komorami byly naopak častější pooperační hemoragické komplikace, i když za příčinu autoři považují biologický charakter tumoru (častější komplikace u maligních tumorů) a menší zkušenost chirurga [12]. Podobné stanovisko zaujímá i Souweidane, který prezentuje data ze souboru 80 pacientů s intraventrikulárním tumorem (15 bez ventrikulomegalie, z toho 3 pacienti s koloidními cystami a 65 pacientů s hydrocefalem). U 11 pacientů byl patologický proces lokalizován ve III. komoře a u 4 pacientů v postranní komoře. V souboru pacientů bez ventrikulomegalie se u všech podařilo zakanylovat komoru a splnit cíl operace. U žádného z pacientů nenastaly pooperační komplikace a po operaci nebyl pozorován rozvoj hydrocefalu [13].

Bezpečnost a diagnostickou výtěžnost neuroendoskopického ošetření para- a intraventrikulárních tumorů



Obr. 4. Operační obraz metastatických depozit v komorovém systému. Biopsie nebyla odebrána (žena, 40 let, Ca mammae, dle CT obraz hydrocefalu).

v souboru 46 pacientů prokazuje Tirakotai se spolupracovníky [14]. U 20 pacientů byl přítomen hydrocefalus, který byl nejčastěji řešen endoskopickou fenestrací spodiny III. komory nebo zavedením stentu. Histologicky byl nejčastěji prokázán astrocytom (23), kraniofaryngeom (7) a metastáza (2) a právě histologický nálezn byl klíčový pro rozhodnutí o další terapii. Výkon byl zatížen pouze minimálními komplikacemi (přechodný neurologický deficit u 3 pacientů, nulová mortalita). Podobně nízkou četnost hemoragických komplikací po neuroendoskopické operaci pro intraventrikulární tumor v souboru 86 pacientů (3,5 %) popisuje Luther. U jednoho pacienta byla komplikace příčinou neurologického deficitu [15].

Diagnostická ventrikuloskopie při neuroendoskopické operaci doplňuje informace získané při předoperačním klinickém, laboratorním a radiologickým vyšetření. Jednou z možností je i průkaz nebo vyloučení intraventrikulární nádorové diseminace (obr. 4). Tento nálezn je popisován u dětských pacientů s germinomem a meduloblastomem a u dospělých s generalizovaným maligním tumorem, mozkovým lymfomem a maligním gliomem [16]. Stav je chirurgicky radikálně neřešitelný, ovšem neuroendoskopie umožňuje paliaci potíží spojených s intrakraniální hypertenzí (bolest hlavy, nauzea a zvracení). Provedení endoskopické fe-

nestrace spodiny III. komory je při nádorovém postižení velmi obtížné, ale možné po snesení tumorózních náletů ze spodiny III. komory. K výhodám endoskopického ošetření ve srovnání se zavedením shuntu patří především eliminace možnosti malfunkce shuntu při blokadě nádorovými buňkami a vyloučení vzniku vzdálených metastáz cestou implantovaných shuntů. Potenciální diagnostický a terapeutický přístup provedené biopsie při nádorové diseminaci by neměl převýšit riziko poškození vitálních struktur, zvláště v okolí akveduktu a spodiny III. komory [1].

Otázkou možné subarachnoidální diseminace intraventriculárního tumoru po provedení endoskopické fenestrace spodiny III. komory u tumorů zadní části III. komory nebo pineální oblasti se zabýval Luther se spolupracovníky. Pacientky rozdělili podle rizika leptomeningeální diseminace v závislosti na histologickém charakteru nádoru. Identifikovali 22 pacientů s vysokým rizikem leptomeningeální diseminace a u dvou z těchto pacientů bylo skutečně prokázáno leptomeningeální postižení nádorovým rozsevem, což při analýze podle Kaplan-Meiera odpovídá dvouletému intervalu bez prokázaného metastatického rozsevu pro 94,7 % pacientů. Výsledek odpovídá literárně popisovanému riziku diseminace rizikových tumorů v rozmezí 8–24 % [17].

Srovnání se stereobiopsií

Při srovnání diagnostické výtěžnosti neuroendoskopické a stereotaktické biopsie je nutné zohlednit rizikovost pacientů indikovaných k neuroendoskopické biopsii pro eventuální stereobiopsii a nespokojit se se snižováním výtěžnosti neuroendoskopické biopsie ve srovnání se zmiňovanou vysokou výtěžností stereobiopsie na vybraných světových pracovištích. Jak dokazují vlastní výsledky i následující data, obě techniky naplňují požadavek adekvátní histologické verifikace mozkových tumorů jako podmínky adekvátní komplexní terapie tumorů mozku [16,18].

Navíc i při diagnostické výtěžnosti neuroendoskopické biopsie 61 % dosáhli Macarthur se spolupracovníky dlouhodobého řešení hydroce-

falu u 83 % pacientů. K tomu přibližně u 10 % pacientů neuroendoskopie umožnila rozsáhlou nebo parciální resekci nádorové tkáně [19]. Podobně ve skupině 23 pacientů s intra- a paraventriculárními tumory rizikových pro resekci a nevhodných pro resekční výkon získali Fiorindi a Longatti 69,6 % diagnostických vzorků, 13,1 % vzorků bylo informativních a 17,3 % vzorků bylo ned diagnostických [20].

Podobné diagnostické výtěžnosti dosáhli Ahn a Goumnerova v souboru 31 dětských pacientů s paraventriculárními a intraventriculárními tumory (33 biopsií). Diagnostická výtěžnost odebraných vzorků v kombinaci s odběry moku na onkomarkery byla 70,1 % a autoři prokázali lepší výtěžnost u tumorů v postranní komoře a pineální krajině než u thalamických a tektálních lézí. Dlouhodobá účinnost endoskopické fenestrace spodiny III. komory byla 82 %. Soubor byl zatížen 6,1 % komplikací [21].

Vynikající výsledky endoskopické verifikace lézí lokalizovaných v oblasti foramen Monroi a III. komory s využitím navigované neuroendoskopie prezentují Prat a Galeano, kteří u všech pacientů získali diagnostické vzorky. I když snadněji dostupné léze postihující přední část III. komory a okolí foramen Monroi převažovaly nad lézemi v oblasti glandula pinealis a zadní části III. komory, dosažené výsledky to nikterak nesnižuje. Navigaci považovali za velmi užitečnou při změnách anatomických poměrech nebo krvácení [22].

Naše výsledky jsou srovnatelné z hlediska získání diagnostických vzorků – 100% u cystických lézí a 94,3% u pacientů s intra- a paraventriculárními lézemi. Při srovnání diagnostického výsledku neuroendoskopické biopsie a resekce tumoru bylo zjištěno 75 % korelace u intraventriculárních a 70,1 % u cystických lézí i při limitovaném souboru pacientů, což odpovídá literárním datům popisujícím výtěžnost neuroendoskopické biopsie [14,19]. Podobné výsledky byly zjištěny i při analýze funkční stability endoskopického řešení blokády mozkových cest, kdy pouze u 15 % pacientů s hydrocefalem byla po neuroendoskopickém výkonu nutná implantace ventrikuloperitone-

álního shuntu z důvodu intrakraniální hypertenze při trvalé blokadě mozkových cest.

Závěr

Neuroendoskopická technika umožňuje bezpečný odběr histologického materiálu u pacientů s cystickými tumory a tumory se vztahem ke komorovému systému. Navíc neuroendoskopie umožňuje restoraci cirkulace mozkomíšního moku a u některých pacientů lze provést i resekci nádorové tkáně. Na neuroendoskopický výkon může navazovat konverze na otevřený neurochirurgický výkon v jedné době nebo s časovým odstupem (po stabilizaci stavu pacienta a dle výsledku histologického vyšetření). Diagnostická výtěžnost u pacientů s cystickými a paraventriculárními expanzemi (rizikovými pro stereotaktickou biopsii) je se stereotaktickou biopsií srovnatelná. Využití neuronavigace nebo stereotaktického plánování napomáhá optimální přípravě operačního přístupu, jehož výsledkem je diagnostická výtěžnost odběru a bezpečnost pro pacienta.

Literatura

1. Novák Z, Chrastina J, Říha I. Atlas of neuroendoscopic surgery. Praha: Maxdorf Jesenius 2007.
2. Novák Z, Chrastina J. Neuroendoskopie – historické poznámky. Endoskopie 2006; 15(3): 48–53.
3. Fukushima T, Ishijima B, Hirakawa K et al. Ventriculofiberscope: new technique for endoscopic diagnosis and operation. Technical note. J Neurosurg 1973; 38(2): 251–256.
4. Fukushima T. Endoscopic biopsy of intraventricular tumors with the use of a ventriculofiberscope. Neurosurgery 1978; 2(2): 110–113.
5. Kreth FW, Muacevic A, Medele R et al. The risk of haemorrhage after image guided stereotactic biopsy of intracranial brain tumours – a prospective study. Acta Neurochir (Wien) 2001; 143(6): 539–545.
6. Nakano T, Ohkuma H, Asano K et al. Endoscopic treatment for deep-seated or multiple intraparenchymal tumors: technical note. Minim Invasive Neurosurg 2009; 52(1): 49–52.
7. Akai T, Shiraga S, Sasagawa Y et al. Intra-parenchymal tumor biopsy using neuroendoscopy with navigation. Minim Invasive Neurosurg 2008; 51(2): 83–86.
8. Ritz R, Feigl GC, Schuhmann MU et al. Use of 5-ALA fluorescence guided endoscopic biopsy of a deep seated primary malignant brain tumor. J Neurosurg 2010; 114(5): 1410–1413.
9. Tirakotai W, Schulte DM, Bauer BL et al. Neuroendoscopic surgery of intracranial cysts in adults. Childs Nerv Syst 2004; 20(11–12): 842–851.
10. Novák Z. Endoscopic cure of cerebellar hemangioblastoma. Bratisl Lek Listy 2004; 105(1): 8–10.
11. Di X. Multiple brain tumor nodule resections under direct visualization of a neuronavigated endoscope. Minim Invasive Neurosurg 2007; 50(4): 227–232.

12. Naftel RP, Shannon CN, Reed GT et al. Small ventricle neuroendoscopy for pediatric brain tumors management. *J Neurosurg Pediatr* 2011; 7(1): 104–110.
13. Souweidane MM. Endoscopic surgery for intraventricular brain tumors in patients without hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005; 57 (Suppl 4): 312–318.
14. Tirakotai W, Hellwig D, Bertalanffy H et al. The role of neuroendoscopy in the management of solid or solid-cystic intra- and periventricular tumors. *Childs Nerv Syst* 2007; 23(6): 653–658.
15. Luther N, Cohen A, Souweidane MM. Hemorrhagic sequelae from intracranial neuroendoscopic procedures for intraventricular tumors. *Neurosurg Focus* 2005; 19(1): E9.
16. Lakomý R, Burkoň P, Burkoňová D et al. Nové možnosti léčby glioblastoma multiforme. *Klin Onkol* 2010; 23(6): 381–387.
17. Luther N, Stetler WR Jr, Dunkel IJ et al. Subarachnoid dissemination of intraventricular tumors following simultaneous endoscopic biopsy and third ventriculostomy. *J Neurosurg Pediatr* 2010; 5(1): 61–67.
18. Jurga L, Malý M. Úskalia kombinovanej rádio a chemoterapie maligných gliómov. *Klin Onkol* 2006; 19(6): 317–321.
19. Macarthur DC, Buxton N, Punt J et al. The role of neuroendoscopy in the management of brain tumours. *Br J Neurosurg* 2002; 16(5): 465–470.
20. Fiorindi A, Longatti P. A restricted neuroendoscopic approach for pathological diagnosis of intraventricular and paraventricular tumours. *Acta Neurochir (Wien)* 2008; 150(12): 1235–1239.
21. Ahn ES, Goumnerova L. Endoscopic biopsy of brain tumors in children: diagnostic success and utility in guiding treatment strategies. *J Neurosurg Pediatr* 2010; 5(3): 255–262.
22. Prat R, Galeano I. Endoscopic biopsy of foramen of Monro and third ventricle lesions guided by frameless neuronavigation: usefulness and limitations. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111(7): 579–582.

Cetuximab Enhances the Anti-proliferative Effect of Trastuzumab in ERBB2 Over-expressing Breast Cancer Cells – Preliminary Study

Cetuximab zvyšuje antiproliferativní účinek trastuzumabu u buněk karcinomu prsu s nadměrnou expresí ERBB2 – předběžná studie

Überall I.^{1,2}, Křížová K.^{1,2}, Steigerová J.^{1,2}

¹ Institute of Clinical and Molecular Pathology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University, Olomouc, Czech Republic

² Institute of Molecular and Translational Medicine (IMTM), Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University, Olomouc

Summary

Background: The tyrosine kinase receptor comprises a subclass of cell surface growth factor receptors. Inhibition of certain members of the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) family is an effective treatment approach in some cancers. The anti-tumor effects are greater when this approach is combined with inhibition of the ERBB2 receptors. These studies provide novel experimental data demonstrating a significant augmentation of the anti-proliferative effects of monoclonal antibodies (cetuximab and trastuzumab) on human breast carcinoma cell lines with different level of ERBB receptor expression. **Materials and Methods:** Three breast cancer cell lines, MCF-7, BT-474, and SK-BR-3 were used. These are characterised by different levels of EGFR and/or other ERBB family members. Inhibition of cell growth in response to cetuximab, trastuzumab or their combination was assessed by MTT assay. **Results:** The breast cancer cell lines differed in their sensitivity to TZ, CTX and their combination. The SK-BR-3 cancer cell line was sensitive to TZ. On the other hand, CTX had no effect on BT-474 or on SK-BR-3 that expressed low levels of EGFR and high levels of ERBB2. **Conclusion:** Our new experimental data show that the combination of anti-EGF receptor and anti-ERBB2 mAb may inhibit cancer cells expressing both EGF and ERBB2 receptors.

Key words

ERBB receptors – dual inhibition – trastuzumab – cetuximab – breast cancer

Souhrn

Východiska: Receptorové tyrozinkinázy představují podtřídu transmembránových receptorů. Inhibice členů rodiny receptorů pro epidermální růstové faktory je efektivní pro léčbu některých typů nádorů. V kombinaci s inhibicí ERBB2 receptorů je protinádorový efekt výraznější. Tato studie předkládá nová experimentální data, která prokazují zesílení anti-proliferativního účinku monoklonálních protilátek (cetuximab a trastuzumab) na nádorové linie odvozené z karcinomu prsu, které se liší rozdílnou expresí ERBB receptorů. **Materiál a metody:** Tato studie se věnuje kombinovanému účinku souběžné inhibice dvou členů rodiny ERBB, receptorů EGFR a ERBB2 pomocí monoklonálních protilátek trastuzumab (Herceptin, TZ) a cetuximab (Erbix/C225, CTX). V rámci studie byly testovány tři buněčné linie odvozené z karcinomu prsu (MCF-7, BT-474 a SK-BR-3). Tyto linie se liší různou expresí EGFR a ERB2. Inhibice buněčného růstu byla sledována využitím metody MTT assay. Rovněž byly pomocí Western blotu analyzovány změny v expresi EGFR, ERBB2 a klíčových regulátorů buněčného cyklu. **Výsledky:** Prsní nádorové linie vykazovaly rozdílnou citlivost k působení TZ a CTX a jejich kombinací. Linie SK-BR-3 byla citlivá k působení TZ. Naopak CTX neměl vliv na linii BT-474 a na SK-BR-3, které exprimují nízkou hladinu EGFR a vysokou hladinu ERBB2. **Závěr:** Získané výsledky potvrzují hypotézu o vzájemném zesilujícím anti-proliferativním efektu současné inhibice obou receptorů.

Klíčová slova

ERBB receptory – duální inhibice – trastuzumab – cetuximab – karcinom prsu

This publication was supported by a grant of the Czech Ministry of Education MSM 6198959216, grant of Palacky University LF_2011_009 and the Biomedicine for regional development and human resources project (BIOMEDREG) C.1.05/2.1.00/01.0030.

Tato práce byla podpořena grantem MŠMT ČR MSM 6198959216, grantem Univerzity Palackého LF_2011_009 a Biomedicina pro regionální rozvoj a lidské zdroje (BIOMEDREG) C.1.05/2.1.00/01.0030.

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. Bc. Ivo Überall, Ph.D.

Institute of Clinical and Molecular Pathology
Faculty of Medicine and Dentistry
Palacky University
Hněvotínská 3
775 15 Olomouc
e-mail: I.Überall@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 8. 9. 2010

Přijato/Accepted: 7. 12. 2010

Introduction

The family of ERBB receptors includes the epidermal growth factor receptors, ERBB-1/EGFR/HER1, ERBB2/HER2, ERBB-3/HER3, and ERBB-4/HER4. These are transmembrane receptors with tyrosine kinase activity and they are frequently implicated in the development and progression of epithelial cell neoplasias both in animals and humans [1–3]. EGFR and ERBB2 play the key role. [4]. ERBB receptor activation occurs via ligand binding and dimerization initiated by molecular signals that promote tumorigenesis [5]. Clinical studies show that over-expression of EGFR and/or ERBB2, common in human cancers, correlates with poor prognosis [6].

Trastuzumab (Herceptin) and cetuximab (Erbix/C225) are currently being investigated in clinical trials for their anti-tumor activity. These anti-EGFR and ERBB2 monoclonal antibodies have been approved by the FDA for treating tumors that express high levels of EGFR and ERBB2. Although some patients benefit from Erbitux and Herceptin treatment, failure may result, among other reasons, from a different expression/changed function of the multiple ERBB receptor family members leading to disharmony in receptor interaction. Cancers that co-express EGFR and ERBB2 have a poorer outcome than those that over-express either of the receptors alone. There is increasing evidence that pathways mediated by these receptors are being bypassed. A number of *in vitro* and *in vivo* studies suggest that dual inhibition of these receptors would be fruitful [7–11].

Ye et al (1999a) described the additive anti-proliferative effects of cetuximab (CTX) and trastuzumab (TZ) in the treatment of ovarian cancer cells [7]. Brockhoff et al (2004) investigated the different impact monoclonal inhibitors Cetuximab, Trastuzumab and Pertuzumab had on breast cancer cell lines. Cetuximab did not enhance inhibitory effect of Trastuzumab or Pertuzumab, most probably due to the dominant over-expression of ERBB2 [13].

In this study we tested the effect of simultaneous blockade of EGFR and ERBB2 on cell proliferation, cell survival

and signal transduction in breast cancer cell lines, expressing various levels of EGFR and ERBB2 receptors.

Materials and Methods

Cell Lines

Three breast cancer cell lines, MCF-7, BT-474, and SK-BR-3 obtained from the American Type Culture Collection (Rockville, MD) were used. These are characterized by different levels of EGFR and/or other ERBB family members. BT-474 and SK-BR-3 breast cancer cell lines exhibit ERBB2 gene amplification and over-expression of EGFR is 3-fold higher in SK-BR-3 than BT-474 [13]. MCF-7 cell line had normal EGFR and ERBB2 expression and was used as a control [14]. They were maintained in DMEM medium supplemented with 10% fetal bovine serum, 100 units/mL streptomycin-penicillin, and incubated at 37 °C in an atmosphere of 95% air and 5% CO₂. Trastuzumab and cetuximab were applied in concentrations of 0.2, 2, 20 and 200 µg/mL. (IC₅₀ was achieved at a concentration (200 µg/mL TZ and 200 µg/mL CTX).

Growth Inhibition Assay

Inhibition of cell growth in response to cetuximab, trastuzumab or their combination was assessed by 2-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide assay as previously described [15]. Briefly, aliquots of cells (2×10^4 cells/mL) in DMEM/10% fetal bovine serum were plated in a 96-well culture plate with four replicates per treatment. After 24 hours of plating, cells were incubated at 37°C in the absence (control) or presence of cetuximab and/or trastuzumab for 72 hours as stated in the legends to figures. All incubations were terminated by addition of 10 µl of 0.5 g/mL stock 2-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide to each well. The reaction was allowed to proceed for 4 hours at 37 °C. The formazan crystals were dissolved by adding 100 µl 10% SDS, and the intensity of color was measured at 570 nm.

Western Blot Analysis

Cancer cell lines were plated in DMEM/10% fetal bovine serum in Petri dishes. After 24 hours of incubation,

they were maintained for additional 72 hours in the absence (control) or presence of cetuximab (20 µg/mL) or trastuzumab (20 µg/mL). Treatment was terminated by adding a lysis buffer NP40 with protease and phosphatase inhibitors. The lysate was incubated for 30 minutes at 4 °C and then centrifuged at 15,000 g for 30 minutes at 4 °C. The supernatant was used for Western blot analysis after determination of protein concentration by the Bradford method [16]. Aliquots containing 50 µg of protein were separated on 10% SDS-PAGE and then electroblotted to a nitrocellulose membrane. The membrane was blocked 2 hours with 5% skimmed dried milk in TBS-T buffer (20 mmol/L TRIS (pH 7.5), 100 mmol/L NaCl, 0.1% Tween 20, followed by overnight incubation with the primary antibodies in TBS-T buffer containing 5% skimmed dried milk at 4°C (anti-mouse mcm7-1 : 2,000 Santa Cruz, anti-mouse EGFR-1 : 250 Neomarkers, anti-mouse ERBB2-1 : 250 Dako, anti-mouse-p27-1 : 250 Dako, anti-mouse cyclinA-1 : 250 Novocastra, anti-mouse cyclin B1 : 250 Novocastra, anti-mouse-cyclin-D1-1 : 250 Cell Signaling, anti-mouse Bcl-2 : 500, Biogenes). After washing three times with TBS-T buffer, the membranes were incubated with horseradish peroxidase-conjugated secondary antibodies for 2 hours at room temperature. Proteins were visualized using an enzyme-linked enhanced chemiluminescence detection system (ECL, Amersham, Arlington Heights, IL). The membranes were then re-probed with mcm-7 antibodies as an internal control. Signals on the blots were visualized by autoradiography.

Results

Fig. 1 shows the concentration-dependent growth inhibition measured in % of viable cells, of breast carcinoma cell lines MCF-7, SK-BR-3 and BT-474 treated with an anti-EGFR (cetuximab) and/or anti-ERBB2 (trastuzumab) monoclonal antibodies.

MCF-7:TZ caused a slight increase in viable cells at 0.2 µg/mL, it caused no inhibition at 2, 20 or 200 µg/mL. CTX caused mild increase at 0.2 µg/mL but no increase at the dose of 2 µg/mL or 20 µg/mL

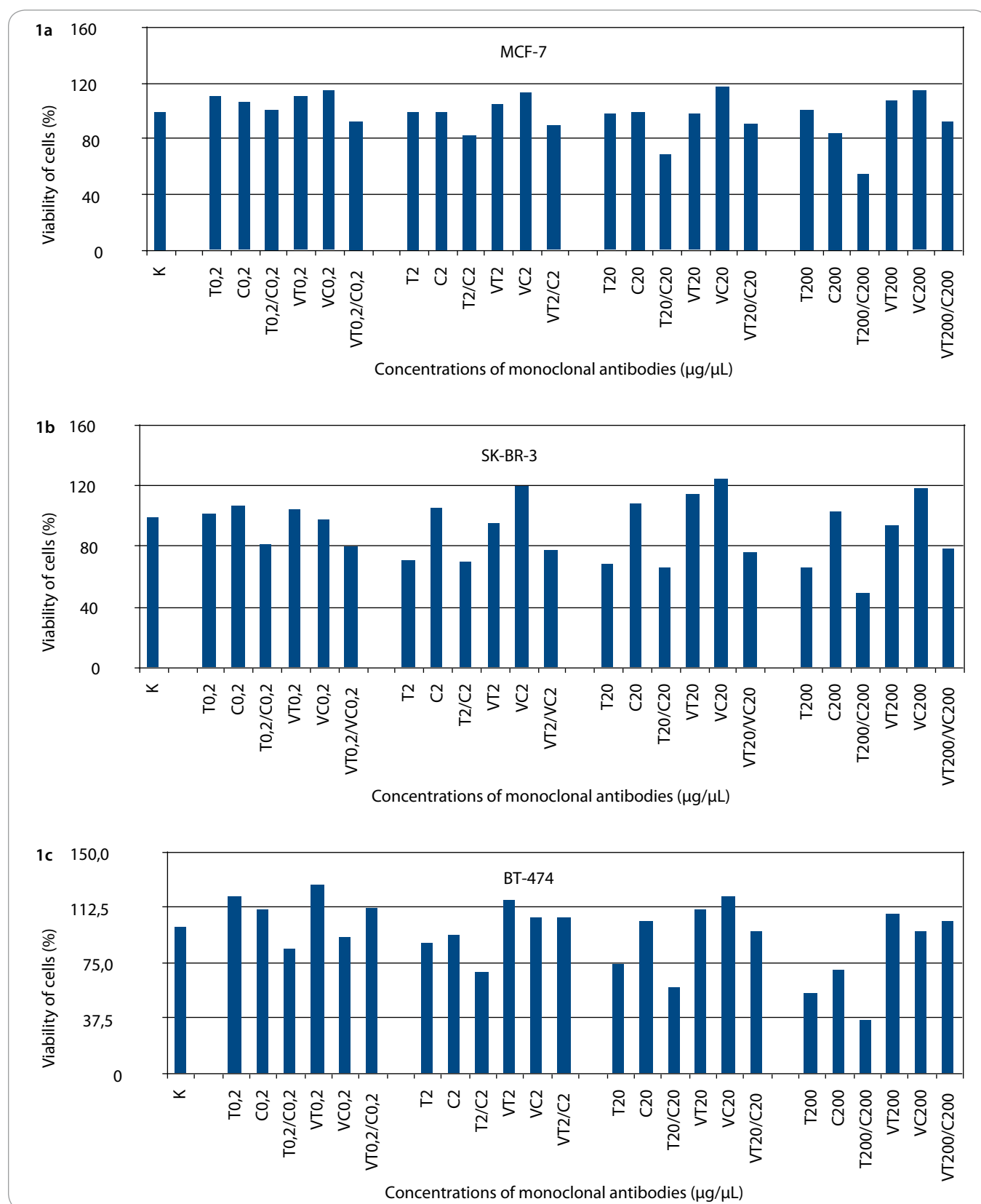


Fig. 1. Effect of monoclonal antibodies against EGF and ERBB2 receptors on cell viability in three human breast cell lines. The following concentrations of cetuximab (2-200 µg/mL) and trastuzumab (2-200 µg/mL) were applied to MCF-7 (Fig. 1a), SK-BR-3 (Fig. 1b), and BT-474 (Fig. 1c) cell lines for 72 h. VT = vehicle for different of trastuzumab concentrations, VC = vehicle for different of cetuximab concentrations). Results are expressed as the mean $\pm$ s. e. of three independent experiments.

and around 18% inhibition at the highest dose. The combined TZ + CTX shows linear decline in viable cells at 2 µg/mL, 20 µg/mL and a maximum at 200 µg/mL. SK-BR-3. There was 20% inhibition for TZ+CTX at 0.2 µg/mL, around 30% inhibition occurred at 2 µg/mL, 20 µg/mL and 200 µg/mL of TZ, there was no inhibition at any dose with C alone. However, TZ + C combination at the highest dose produced marked inhibition. BT-474: TZ rose to 120% at 0.2 µg/mL and then decreased below control values for the next three doses showing inhibition, CTX showed inhibition at the highest dose, inhibition produced by the TZ + CTX combination increased linearly from 2 µg/mL through 20 µg/mL to 200 µg/mL. Overall, treatment of MCF-7, SK-BR-3, and BT-474 cell lines with combinations of CTX and TZ resulted in more significant growth inhibition than treatment with either antibody alone and this was concentration-dependent. 42% for MCF-7, 45% for SK-BR-3 and 62% for BT-474 control. The breast cancer cell lines varied in their sensitivity to TZ, CTX and their combination. The SK-BR-3 cancer cell line was sensitive to TZ. On the other hand, CTX had no effect on BT-474 or on SK-BR-3 that expressed low levels EGFR and high levels ERBB2.

A decrease in ERBB2 expression in MCF-7 line was observed after application of CTX and TZ alone and in combination. MCF-7 cell line did not express cyclin A. Exposure of SK-BR-3 to the combination resulted in more significant decrease in expression of cyclin A than single exposure. A similar relation was found in BT-474 cell line except that exposure of BT-474 cell line to CET resulted in complete loss of cyclin A expression. Decrease in cyclin D1 was observed in all three cell lines. BT-474 was the most sensitive with loss of expression after exposure to individual substances as well as their combination. The level of Bcl-2 proteins showed no change after 72 h exposure to mAb alone or in combination. Increase in p27 expression was observed after exposure of MCF-7 to CTX alone. In contrast to MCF-7, p27 expression was increased by exposure to CTX alone and in combination with TZ. Exposure of BT-474 to CTX and TZ resulted in decrease in p27.

Discussion

We examined the mechanisms by which EGFR and ERBB2 signaling regulates cell cycle progression in MCF-7, BT-474 and SK-BR-3 human breast carcinoma cells. ERBB2 is constitutively phosphorylated in BT-474 cells, suggesting that in these cells, the orphan receptor may be trans-

activated by ligand EGFR. We demonstrated that an interruption of the EGFR pathway by inhibition of a receptor results in disturbance of the cell cycle. This study was the first to demonstrate that growth is inhibited when human breast cancer cells co-expressing EGFR and ERBB2 are treated by a combination of CTX and TZ. These results suggest that simultaneous blockade of different regulatory pathways might result in more significant anti-tumor effect. The findings are in accordance with reports on combined TZ and CTX effects on ovarian carcinoma cells [7].

The complementary effect of TZ and CTX can be explained by action at a receptor level. Binding of TZ to subdomain IV of ERBB2 does not interfere with the dimerization loop involved in receptor association and thus does not interrupt cross-signalling activity [17]. The complementary effect might be facilitated by obstruction of ERBB2 interaction with ERBB3 or ERBB4 receptors, analogous to prostatic cell lines [18]. We found that susceptibility to trastuzumab targeted to ERBB2 directly depends on the level of co-expressed EGFR. This suggests that HER2 over-expression was the best single predictive marker, although combinations of two markers provided additional predictive information. CTX failed to show any significant or additional inhibitory effect in SK-BR-3 and BT-474 cells; this is most probably due to over-expression of ERBB2 in these cell lines. Cell proliferation analysis of MCF-7, BT-474, and SK-BR-3 breast cancer cell lines revealed that both TZ and CTX inhibit cell cycle and drive cells into quiescence and that TZ is more effective than CTX. Over-expression of ERBB2 increases the turnover of p27. Lenfering et al (2001) examined the effect of forced expression on the half-life of p27 in MCF-7 cells that had a single copy of the ERBB2 gene [19]. To study ERBB2 driven cell cycle progression, we used BT-474 and SK-BR-3 breast cancer cells which exhibit ERBB2 gene amplification [20] and are ERBB2 dependent.

Ye et al reported that a combination of trastuzumab and CTX had synergistic antiproliferative effects on ovarian cancer cells [7]. However, in these cells, EGFR con-

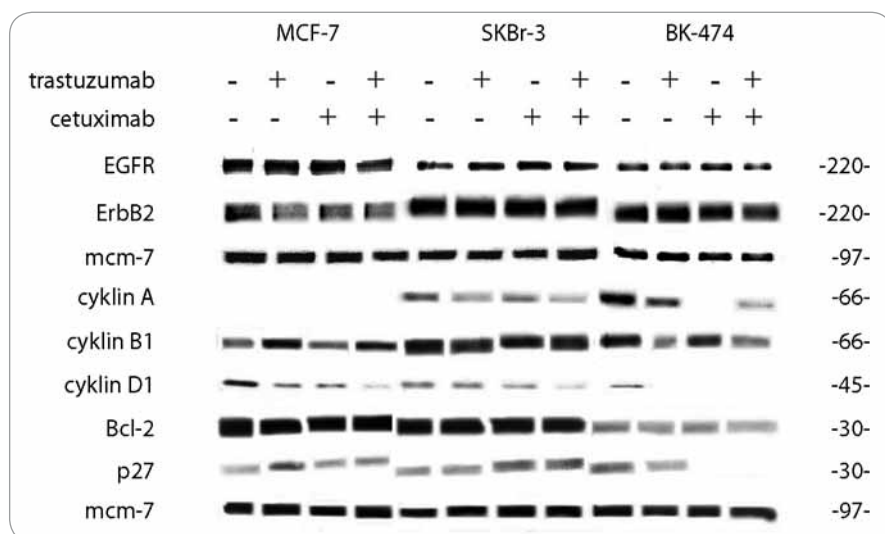


Fig 2. Western blot analysis of EGFR, ERBB2, cyclin A, cyclin B1, Bcl-2 and p27 in MCF-7, SK-BR-3, and BT-474 cells treated by cetuximab and trastuzumab. Cells were incubated in medium with cetuximab or/and trastuzumab for 72 h. The protein expressions of treated cells were compared with the protein expression of control, untreated cells. The expression of mcm-7 was used as a loading marker.

tent was higher than ERBB2 expression shown in other studies. Therefore, co-expression ratio of EGFR/ERBB2 would be conversely compared to them in breast cancer cell lines in this report. EGFR and ERBB2 both constitute biological targets for innovative treatment in breast cancer. Thus testing a combination therapy targeting these two receptors is of potential interest in prostate cancer. We are unable to anticipate the effects of a combination of the two drugs acting specifically on EGFR and ERBB2 from the results obtained with a single drug. We first addressed this question by an in vitro study using MCF-7, SK-BR-3, and BT-474 cancer cell lines. The results demonstrated that the CTX-TZ combination led to more intensive cytostatic/cytotoxic effects. The relative abundance of EGFR and ERBB2 may play a role in the final effect of dual receptor targeting since EGFR-ERBB2 heterodimers are a functionally potent signalling combination. ERBB2 over-expression reduced the EGFR internalisation rate thus increasing the fraction of EGFR recycled to the cell surface.

Nahta et al (2004) explored combined effects of TZ and pertuzumab (Omnitarg, 2C4) in a ERBB2 over-expressing BT-474 breast cancer cell line. BT-474 is a cell line with endogenous TZ-increased 2C4-mediated disruption of ERBB2 dimerization with EGFR and HER3 and both agents synergistically inhibited the survival of BT-474 cells, in part because of increased apoptosis [21]. Lenferink et al (2001) reported that over-expression of ERBB2 receptors reversibly reduced p27 and increased cyclin D1 levels. Therefore, ERBB2 blockade resulted in stabilization of p27, reduction in cyclin D1 and cell cycle arrest [19]. Several reports link signalling pathways activated by ERBB2 with regulators of cell cycle progression. Activation of Ras/MAPK results in degradation of p27 [22,23].

Molecular factors of cell proliferative and apoptotic pathways were examined in relation to cell survival analyses. The changes observed in these cellular factors mirror the findings for cell survival. It was shown that paradoxical reduction in negative regulators of cell division p27^{Kip} was less marked with a combination of the drugs than with TZ and CTX

alone. Differences in p27^{Kip} expression in MCF-7 cell lines were not significant. TZ increased the half-life of p27^{Kip} by decreasing cyclin E/cyclin-dependent kinase (CDK) 2 – mediated phosphorylation of p27^{Kip} and blocking subsequent ubiquitin-dependent degradation. TZ also mediated an association between p27^{Kip} and CDC2 complexes, resulting in G1 cell cycle arrest. Importantly, antisense oligonucleotides and siRNA that reduced p27^{Kip} expression levels also blocked trastuzumab – mediated growth arrest of ERBB2 over-expressing SK-BR-3 breast cancer cells. Cellular localization of p27^{Kip} might also be important for TZ response as shown in TZ-resistant BT-474 cell lines. ERBB2 overexpressing cells demonstrated loss of nuclear p27^{Kip} expression. Thus, p27^{Kip} could serve as a marker of TZ response and as a therapeutic target in a subset of breast cancers that show resistance to trastuzumab [24].

In summary, these studies provide novel experimental data demonstrating significant augmentation of anti-proliferative effects of TZ and CTX on human breast carcinoma cell lines MCF-7, SK-BR-3, and BT-474. Binding of mAb to both receptors may prevent formation of active receptor heterodimers. The results of this study provide experimental evidence that the combination of anti-EGF receptor and anti-ERBB2 mAb may be useful in inhibiting cancer cells expressing both EGF and ERBB2 receptors.

References

- Lohrisch C, Piccart M. An overview of HER-2. *Semin Oncol* 2001; 28 (6 Suppl 18): 3–11.
- Berkovcová J, Hajdúch M, Dzięchcierniková M et al. Predikce účinnosti tyrozinkinázových inhibitorů EGFR1 v léčbě nemalobuněčných plicních karcinomů. *Klin Oncol* 2006; 19(3): 171–176.
- Bouchalova K, Cizkova M, Cwiertka K et al. Triple negative breast cancer – current status and prospective targeted treatment based on HER1 (EGFR), TOP2 and C-MYC gene assessment. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2009; 153(1): 13–17.
- Laskin JJ, Sandler AB. Epidermal growth factor receptor: a promising target in solid tumours. *Cancer Treat Rev* 2004; 30(1): 1–17.
- Mass RD, Press MF, Anderson S et al. Evaluation of clinical outcomes according to HER-2 detection by fluorescence in situ hybridization in women with metastatic breast cancer treated with trastuzumab. *Clin Breast Cancer* 2005; 6(3): 240–246.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235(4785): 177–182.

- Ye D, Mendelsohn J, Fan Z. Augmentation of a humanized anti-HER2 mAb 4D5 induced growth inhibition by a human-mouse chimeric anti-EGF receptor mAb C225. *Oncogene* 1999; 18(3): 731–738.
- Moulder SL, Yakes TM, Muthuswamy SK et al. Epidermal growth factor receptor (HER1) tyrosine kinase inhibitor ZD1839 (Iressa) inhibits HER/neu (ERBB2)-overexpressing breast cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Res* 2001; 61(24): 8887–8895.
- Moasser MM, Basso A, Averbuch SD et al. The tyrosine kinase inhibitor ZD1839 („Iressa”) inhibits HER2-driven signaling and suppresses the growth of HER2-overexpressing tumor cells. *Cancer Res* 2001; 61(19): 7184–7188.
- Normanno N, Campiglio M, De LA et al. Cooperative inhibitory effect of ZD1839 (Iressa) in combination with trastuzumab (Herceptin) on human breast cancer cell growth. *Ann Oncol* 2002; 13(1): 65–72.
- Ye D, Mendelsohn J, Fan Z. Androgen and epidermal growth factor down-regulate cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 and costimulate proliferation of MDA PCa 2a and MDA PCa 2b prostate cancer cells. *Clin Cancer Res* 1999; 5(8): 2171–2177.
- Reid A, Vidal L, Shaw H, de Bono J. Dual inhibition of ErbB1 (EGFR/HER1) and ErbB2 (HER2/neu). *Eur J Cancer* 2007; 43(3): 481–489.
- Brockhoff G, Heckel B, Schmidt-Bruecken E et al. Differential impact of Cetuximab, Pertuzumab and Trastuzumab on BT-474 and SK-BR-3 breast cancer cell proliferation. *Cell Prolif* 2007; 40(4): 488–507.
- Cuello M, Ettenberg SA, Clark AS et al. Down-regulation of the ERBB2 receptor by trastuzumab (herceptin) enhances tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated apoptosis in breast and ovarian cancer cell lines that overexpress ERBB2. *Cancer Res* 2001; 61(12): 4892–4900.
- Romijn JC, Verkoelen CF, Schroeder FH. Application of the MTT assay to human prostate cancer cell lines in vitro: establishment of test conditions and assessment of hormone-stimulated growth and drug-induced cytostatic and cytotoxic effects. *Prostate* 1998; 12(1): 99–110.
- Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 1967; 72: 248–254.
- Badache A, Hynes NE. A new therapeutic antibody masks ERBB2 to its partners. *Cancer Cell* 2004; 5(4): 299–301.
- Mellinghoff IK, Vivanco I, Kwon A et al. HER2/neu kinase-dependent modulation of androgen receptor function through effect on DNA binding and stability. *Cancer Cell* 2004; 6(5): 517–527.
- Lenferink AE, Busse D, Flanagan M et al. ERBB2/neu kinase modulates cellular p27(Kip 1) and cyclin D1 through multiple signaling pathways. *Cancer Res* 2001; 61(17): 6583–6591.
- Alimandi M, Romano A, Curia MC et al. Cooperative signaling of ErbB3 and ErbB2 in neoplastic transformation and human mammary carcinomas. *Oncogene* 1995; 10(9): 1813–1821.
- Nahta R, Hung MC, Esteva FJ. The HER-2-targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells. *Cancer Res* 2004; 64(7): 2343–2346.
- Kawada M, Yamagoe S, Murakami Y et al. Induction of p27Kip1 degradation and anchorage independence by Ras through the MAP kinase signaling pathway. *Oncogene* 1997; 15(6): 629–637.
- Rivard N, Boucher MJ, Asselin C et al. MAP kinase cascade is required for p27 downregulation and S phase entry in fibroblasts and epithelial cells. *Ann J Physiol* 1999; 277(4 Pt 1): C652–C664.
- Lane HA, Beuvink I, Motoyama AB et al. ErbB2 potentiates breast tumor proliferation through modulation of p27Kip1-Cdk2 complex formation: receptor overexpression does not determine growth dependency. *Mol Cell Biol* 2000; 20(9): 3210–3223.

Adaptivní IG-IMRT karcinomu prostaty

Adaptive IG-IMRT for Prostate Cancer

Vaňásek J.¹, Odrážka K.^{1,2,3}, Doležel M.^{1,3}, Kolářová I.¹

¹ Oddělení klinické a radiační onkologie, Multiscan s.r.o., Pardubická krajská nemocnice a.s., Pardubice

² 1. a 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze

³ Katedra radiační onkologie IPVZ, Praha

Souhrn

Východiska: Adaptivní obrazem navigovaná radioterapie s modulovanou intenzitou (IG-IMRT) je perspektivní metoda léčby lokalizovaného karcinomu prostaty. Je třeba vytvořit a validovat optimální protokoly pro IG-IMRT s využitím kilovoltážního CT kónickým svazkem (CBCT). **Soubor pacientů a metody:** Adaptivní IG-IMRT bylo léčeno 76 pacientů s karcinomem prostaty. Na základě CBCT prováděného během prvních 10 frakcí radioterapie byla stanovena průměrná pozice prostaty vůči skeletu pánve ve třech osách: anteroposteriorní AP, kraniokaudální SI, laterolaterální RL. Adaptovaný ozařovací plán pro druhou fázi radioterapie zahrnoval posun izocentra do jeho průměrné pozice (korekce systematické chyby Σ). Podle velikosti náhodné chyby σ byl upraven lem mezi klinickým a plánovacím cílovým objemem (CTV-PTV). Ve druhé fázi radioterapie byli pacienti denně nastavováni na skelet pánve kilovoltážním skiagrafickým zobrazením ve dvou projekcích (kV-kV). Kontrolní CBCT bylo provedeno 1× týdně. **Výsledky:** Průměrná pozice izocentra byla u 63 pacientů (83 %) alespoň v jedné ose odlišná od pozice izocentra na referenčním plánovacím CT. Největší změny byly zaznamenány v AP ose – posun ≥ 2 mm u 33 pacientů (43 %), posun ≥ 5 mm u 7 pacientů (9 %). PTV pro druhou fázi radioterapie byl v rozmezí 6–10 mm v AP ose, 6–8 mm v SI ose, respektive 6 mm v RL ose. Průměrná hodnota σ byla v AP ose menší u pacientů s dietním režimem oproti pacientům bez diety (2,2 vs 2,7 mm, $p = 0,05$). Vyhodnotili jsme 446 kontrolních CBCT obrazů z druhé fáze radioterapie (66 pacientů mělo 6 CBCT, 10 pacientů mělo 5 CBCT). Chyba nastavení přesahující lem CTV-PTV se objevila ve 4 případech, vždy maximálně jedenkrát u jednoho pacienta. Bezpečnostní lem byl dostatečný u 72/76 pacientů (95 %). **Závěr:** Protokol IG-IMRT kombinující CBCT a kV-kV zobrazení zajišťuje adekvátní pokrytí cílového objemu a vyhovuje po stránce organizace provozu. Redukce lemu kolem CTV je předpokladem pro eskalaci dávky na intraprostatickou lézi.

Klíčová slova

karcinom prostaty – radioterapie – adaptivní – řízení obrazem – IMRT

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. Jaroslav Vaňásek, CSc.
Oddělení radiační a klinické onkologie
Multiscan & Pardubická krajská
nemocnice
Kyjevská 44
532 03 Pardubice
e-mail: vanasek@multiscan.cz

Obdrženo/Submitted: 16. 2. 2011

Přijato/Accepted: 15. 3. 2011

Summary

Backgrounds: Adaptive image-guided intensity-modulated radiation therapy (IG-IMRT) is a perspective method for the treatment of localized prostate cancer. Validate optimal protocols for IG-IMRT using kilovoltage cone-beam CT (CBCT) are required. **Patients and Methods:** Seventy-six patients with prostate cancer were treated using adaptive IG-IMRT. Based on the CBCT performed during the first 10 fractions of radiotherapy, an average prostate position in relation to the pelvic bones was determined in antero-posterior AP, supero-inferior SI, and right-left axes. An adapted treatment plan for the second phase of the treatment included an isocenter shift into its average position (correction of the systematic error Σ). A margin between a clinical and planned target volume (CTV-PTV) was adjusted according to the magnitude of random error σ . During the second phase of radiotherapy, set-up of patients was performed daily on pelvic bones using kilovoltage skiagraphic imaging in two projections (kV-kV). Follow-up CBCTs were repeated once a week. **Results:** An average isocenter position differed from the position of a reference planning CT isocenter in at least one axis in 63 patients (83%). Major changes were recorded in AP axis – shift ≥ 2 mm in 33 patients (43%), shift ≥ 5 mm in 7 patients (9%). PTV for the second phase of radiotherapy was in the range of 6–10 mm in AP axis, 6–8 mm in SI axis, and 6 mm in RL axis. Mean σ value in the AP axis was smaller in patients with a specific diet compared to patients without the diet (2.2 mm vs. 2.7 mm, $p = 0.05$). We evaluated 446 follow-up CBCT images from the second phase of radiotherapy (66 patients had 6 CBCT, 10 patients had 5 CBCT). Set-up error exceeding CTV-PTV margin occurred in 4 cases with no more than once per patient. Safety margin was sufficient in 72/76 patients (95%). **Conclusion:** IG-IMRT protocol integrating CBCT and kV-kV imaging provided adequate coverage of the target volume and proved to be compatible with departmental workflow. Margin reduction around the CTV is a prerequisite for dose escalation aimed at an intraprostatic lesion.

Key words

prostate cancer – radiation therapy – adaptive – image guidance – IMRT

Úvod

Protnádorový účinek zevní radioterapie u lokalizovaného karcinomu prostaty závisí na výši aplikované dávky záření. Randomizované a retrospektivní studie prokázaly, že eskalace dávky pomocí 3D-CRT (trojrozměrná konformní radioterapie) a IMRT (radioterapie s modulovanou intenzitou) přináší vyšší kontrolu nádoru a přijatelnou toxicitu [1–3]. Přesné provedení frakcionované radioterapie je nezbytnou podmínkou efektu léčby. Opakovaná verifikace pozice pacienta před ozářením, kvantifikace chyby nastavení a korekce dle přijatého protokolu jsou základními prvky IGRT (radioterapie řízená obrazem) [4]. IGRT se v klinické praxi rozšířila především v posledních 5 letech, kdy jsou komerčně dostupné různé systémy verifikace nastavení. Při radioterapii karcinomu prostaty jsou nejčastěji využívány dvě metody – kilovoltážní skiagrafičké zobrazení ve dvou projekcích (kV-kV) a kilovoltážní CT kónickým svazkem (CBCT). Nespornou výhodou CBCT je zobrazení měkkých tkání – prostaty, rekta a močového měchýře [5].

Adaptivní radioterapie je proces, při němž je ozařovací plán modifikován na základě zpětných informací – systematické monitorování variací v časně fázi léčby umožňuje optimalizovat ozařovací plán pro další fázi radioterapie [6]. Yan et al prokázali, že na základě portálového zobrazení v prvních dnech radioterapie

lze predikovat chybu nastavení a vytvořit pro pacienta individuální PTV (plánovací cílový objem) a následně nový ozařovací plán [7,8]. Touto metodou bylo možné redukovat objem PTV v průměru o 24 %. Výzkum v Netherlands Cancer Institute ukázal, že s využitím adaptivní radioterapie lze omezit lem mezi CTV (klinický cílový objem) a PTV z 10 mm na 7 mm [9]. Při prvních 6 ozářeních bylo vždy zhotoveno CBCT a na základě těchto zobrazení byl vytvořen průměrný CTV a průměrný objem rekta. Následný plán tak částečně zohlednil systematickou chybu nastavení a umožnil redukci bezpečnostního lemu.

Naším cílem bylo vytvořit a validovat protokol pro adaptivní obrazem navigovanou radioterapii s modulovanou intenzitou (IG-IMRT). S ohledem na nádorovou lokalitu, vybavení pracoviště a organizaci provozu jsme zvolili kombinaci CBCT a kV-kV.

Soubor pacientů a metody

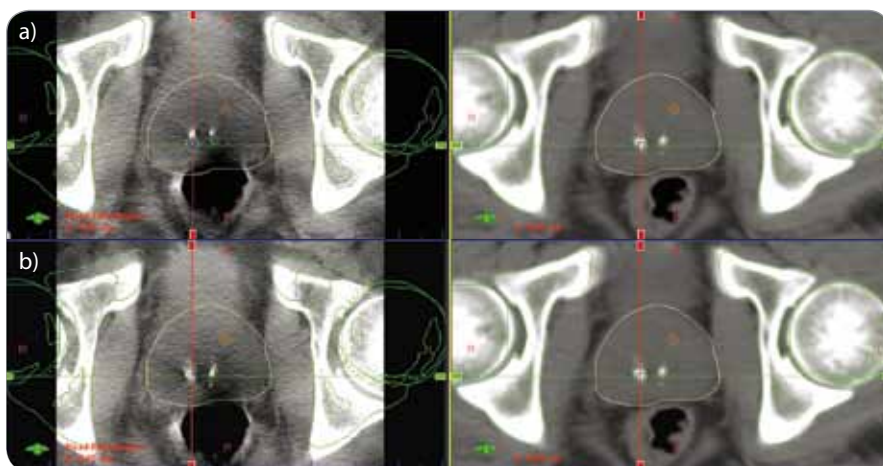
Charakteristika souboru

V období od listopadu 2008 do ledna 2010 bylo na Oddělení klinické a radiční onkologie, Multiscan a Pardubická krajská nemocnice, léčeno adaptivní IG-IMRT celkem 76 pacientů s karcinomem prostaty. Jednalo se o pacienty s lokalizovaným onemocněním, bez klinických či chirurgických známek postižení uzlin, bez klinických známek distančních metastáz – stadium T1-3 N0 (pN0) M0.

Hormonální léčba byla podávána v souladu s doporučením National Cancer Institute a National Comprehensive Cancer Network. Všichni pacienti podepsali před léčbou informovaný souhlas.

Plánování radioterapie – IMRT

Pacienti byli plánováni a léčeni v poloze na zádech s vakuovou podložkou nebo podložkou pod kolena a nohy (Vac-Lok/Dual Leg Positioner Cushion, Civco) k imobilizaci dolních končetin a pánve. Všechny ozařovací plány byly vyhotoveny v 3D plánovacím systému s inverzním plánováním (Eclipse 8.0, Varian). Klinický cílový objem zahrnoval prostatu a bázi semenných váčků / celé semenné váčky při jejich postižení. Plánovací cílový objem (PTV) je specifikován v textu o adaptivní radioterapii. Rektum bylo konturováno v úrovni PTV plus 10 mm kraniálně i kaudálně; močový měchýř byl konturován celý. Používali jsme techniku pěti koplanárních polí (45°, 105°, 180°, 255°, 315°). Předepsaná dávka v izocentru byla 78 Gy během 8 týdnů, dávka na frakci 2 Gy, jedna frakce denně. Při kalkulaci a optimalizaci ozařovacího plánu jsme respektovali řadu dávkově-objemových parametrů pro PTV a rizikové orgány. Mezi parametry s nejvyšší prioritou patřily následující limity: PTV – minimálně 95 % objemu obdrží 95 % předepsané dávky; rektum – maximálně 25 % objemu obdrží dávku 70 Gy; močový měchýř – maximálně 30 % objemu

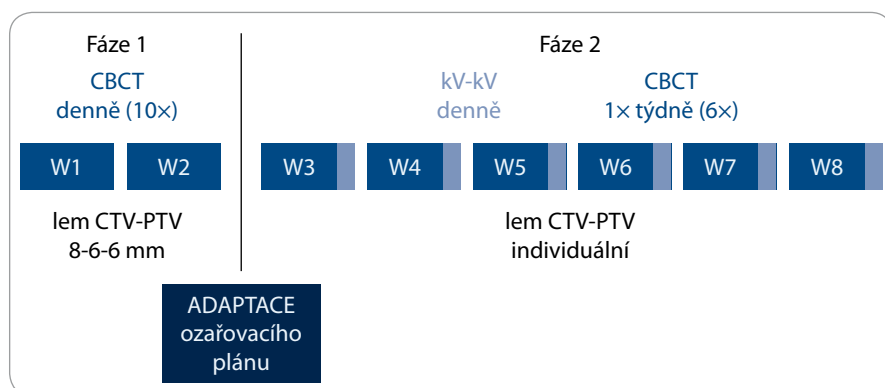


Obr. 1. CBCT – registrace pozice skeletu pánve (a), registrace pozice prostaty (b).

(a) vlevo aktuální CBCT, vpravo referenční plánovací CT

(b) vlevo aktuální CBCT, vpravo referenční plánovací CT

CBCT – kilovoltážní CT kónickým svazkem



Obr. 2. Algoritmus adaptivní IG-IMRT karcinomu prostaty.

CBCT – kilovoltážní CT kónickým svazkem; kV-kV – kilovoltážní skiagrafické zobrazení ve dvou projekcích; W – týden; CTV – klinický cílový objem; PTV – plánovací cílový objem

obdrží dávku 70 Gy. Modulace fotonového svazku byla prováděna pomocí mnoholistového dynamického kolimátoru metodou sliding window. Ozařování probíhalo na lineárním urychlovači (Clinac 2100 C/D, Varian) při energii fotonů 18 MV.

Od června 2009 byli pacienti před léčbou instruováni, aby respektovali specifický dietní režim. Jeho cílem bylo omezení plynatosti střev, evakuace rektu před ozařováním a zajištění konstantní náplně močového měchýře. Dietní opatření začali pacienti dodržovat

jeden týden před plánovacím CT a pokračovali kontinuálně v celém průběhu radioterapie.

Verifikace nastavení – IGRT

Ověření pozice pacienta a její korekce byly prováděny před každým ozářením (OBI 1.3, Varian). Kombinovali jsme dvě metody IGRT – kilovoltážní CT kónickým svazkem (CBCT) a kilovoltážní skiagrafické zobrazení ve dvou projekcích (kV-kV). CBCT bylo získáno při rotaci gantry o 360° nebo 180° a porovnávalo s referenčním plánovacím CT. Nejprve jsme provedli registraci skeletu pánve a zaznamenali chybu nastavení ve třech osách (anteroposteriorní AP, kraniokaudální SI, laterolaterální RL) – viz obr. 1a. Potom jsme dosáhli shody pozice prostaty a opět jsme zaznamenali chybu nastavení, která současně reprezentovala korekci polohy stolu před ozářením (obr. 1b). Ortogonální kV-kV obrazy byly snímány při pozici rentgenky 0° a 90°. V obou projekcích jsme provedli manuální registraci skeletu pánve s referenčními digitálně rekonstruovanými snímky z plánovacího CT. Chyba nastavení odpovídala následné korekci pozice stolu před ozářením.

Adaptivní radioterapie

Každý pacient měl v rámci IG-IMRT dva ozařovací plány – zatímco plán pro první fázi léčby byl standardní, plán pro druhou fázi radioterapie byl individuálně upraven na základě dat získaných během prvních dvou týdnů léčby (obr. 2). Lem mezi CTV a PTV byl v první fázi terapie 8 mm, 6 mm a 6 mm v AP, SI, respektive RL ose. Jeho velikost byla stanovena na základě předchozí pilotní analýzy nepřesnosti nastavení na pracovišti (vyhodnotili jsme změny pozice prostaty vůči skeletu pánve na základě 225 CBCT u 20 pacientů; stanovili jsme průměrný posun izocentra/prostaty, systematickou a náhodnou komponentu chyby nastavení (tab. 1), vypočítali jsme teoretický lem potřebný k pokrytí CTV izodózou 95 % u minimálně 90 % nastavení [10]; vypočítaný lem jsme modifikovali s ohledem na další možné zdroje chyb nastavení a použitý způsob verifikace nastavení. Po dvou týdnech léčby jsme vyhodnotili 10 CBCT procedur, stanovili jsme průměrnou pozici izocentra vůči

Tab. 1. Chyba nastavení prostata – skelet pánve.

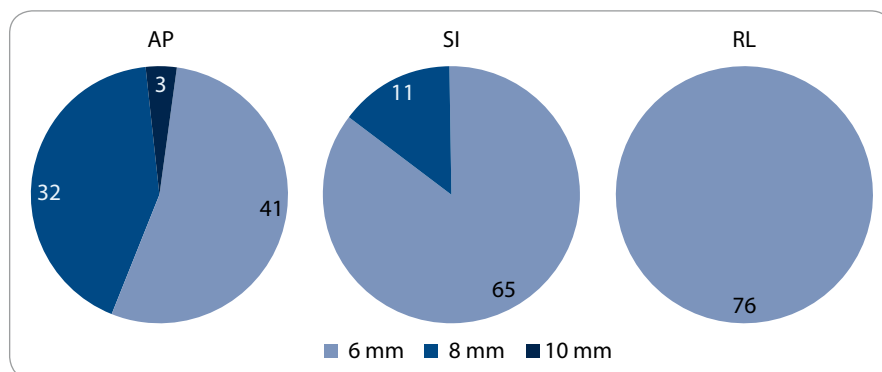
		AP	SI	RL
průměrná absolutní chyba	(mm)	2,3	1,2	0,7
systematická chyba Σ	(mm)	2,5	1,2	0,4
náhodná chyba σ	(mm)	2,4	1,8	1,1
lem CTV-PTV $2,5 \Sigma + 0,7 \sigma$	(mm)	8	4	2

AP – anteroposteriorní; SI – kraniokaudální; RL – laterolaterální; CTV – klinický cílový objem; PTV – plánovací cílový objem

Tab. 2. Posun izocentra vůči skeletu pánve.

pacienti		AP	SI	RL
	bez posunu izocentra	25 (33 %)	43 (57 %)	59 (78 %)
průměrný posun	s posunem izocentra	51 (67 %)	33 (43 %)	17 (22 %)
	(mm)	2	1	1
rozsah	(mm)	0–9	0–7	0–2

AP – anteroposteriorní; SI – kraniokaudální; RL – laterolaterální



Obr. 3. Distribuce pacientů podle velikosti lemu CTV-PTV.

CTV – klinický cílový objem; PTV – plánovací cílový objem; AP – anteroposteriorní; SI – kraniokaudální; RL – laterolaterální

skeletu pánve (systematická chyba Σ) a distribuci měření kolem průměrné pozice (náhodná chyba σ).

Úpravu ozařovacího plánu pro druhou fázi radioterapie jsme provedli ve dvou krocích:

1. posun izocentra do jeho průměrné pozice – tak jsme z větší části eliminovali systematickou chybu,
2. volba lemu CTV-PTV podle velikosti náhodné chyby (izotropní lem 6 mm při $\sigma \leq 2,5$ mm; lem 8 mm v té ose, kde bylo $\sigma > 2,5$ mm, ale maximálně 5 mm; lem 10 mm v té ose, kde bylo $\sigma > 5$ mm).

Verifikace nastavení byla ve druhé fázi léčby prováděna denně KV-KV metodou –

registrace skeletu pánve. Jednou týdně bylo zhotoveno kontrolní CBCT, tj. celkem 6 procedur mezi 3. a 8. týdnem ozařovací série.

Hodnocení nepřesnosti nastavení

Ve druhé fázi radioterapie jsme u všech 6 CBCT sledovali chyby nastavení. Znamenali jsme posun izocentra vůči skeletu pánve v AP, SI, respektive RL ose. Ověřovali jsme, zda naměřené hodnoty nepřekračují velikost individuálního lemu CTV-PTV v libovolné ose. Pokud by chyba nastavení byla větší než příslušný lem CTV-PTV minimálně při dvou kontrolních CBCT, následovala by intervence (revize velikosti lemu, změna metody verifikace nastavení).

Tab. 3. Vliv diety na náhodnou chybu nastavení.

průměrná hodnota σ (mm)		Dieta (n = 39)	Bez diety (n = 37)	p*
		AP 2,2	2,7	0,05
	SI	1,3	1,5	0,24
	RL	0,8	0,9	0,08

σ – interfrakční náhodná chyba nastavení; AP – anteroposteriorní; SI – kraniokaudální; RL – laterolaterální; *t-test

Statistika

Interfrakční náhodná chyba nastavení (σ) ve dvou skupinách pacientů (pacienti s dietou versus pacienti bez diety) byla porovnávána v AP, SI, respektive RL ose dvouvýběrovým t-testem. Jestliže výběry nepocházely z normálního rozdělení hodnot, byl použit Mann-Whitneyův test.

Výsledky

V první fázi radioterapie jsme v celém souboru 76 pacientů vyhodnotili celkem 760 CBCT obrazů (10 zobrazení u každého pacienta). Průměrná pozice izocentra vypočítaná na základě 10 CBCT měření byla u 63 pacientů (83 %) alespoň v jedné ose odlišná od pozice izocentra na referenčním plánovacím CT (tab. 2). Nejčastěji byla jiná pozice prostaty zjištěna v AP ose – 51 pacientů (67 %), přičemž posun ≥ 2 mm, respektive ≥ 5 mm, byl prokázán u 33 (43 %), respektive 7 (9 %) pacientů. Změna pozice prostaty v SI ose ≥ 2 mm byla detekována u 9 pacientů (12 %) a změna ≥ 5 mm u jednoho pacienta (1 %). Lem CTV-PTV pro druhou fázi radioterapie vycházející z hodnot σ byl v rozmezí 6–10 mm v AP ose, 6–8 mm v SI ose, respektive 6 mm v RL ose (obr. 3). Průměrná hodnota σ z 10 CBCT měření byla ve všech třech osách menší u pacientů s dietním režimem oproti pacientům bez diety (tab. 3). Rozdíl dosáhl v AP ose hranice statistické významnosti.

Ve druhé fázi radioterapie jsme v souboru 76 pacientů vyhodnotili celkem 446 kontrolních CBCT obrazů (66 pacientů mělo 6 CBCT, 10 pacientů mělo 5 CBCT). Chyba nastavení přesahující lem CTV-PTV se objevila celkem čtyřikrát, vždy maximálně jedenkrát u jednoho pacienta (tab. 4). Lem CTV-PTV byl dostatečný u 72/76 pacientů (95 %).

Diskuze

Verifikace pozice pacienta před ozářením pomocí zobrazení tělesných struktur má svoje počátky v 50. letech 20. století (mobilní či integrovaný rentgenový přístroj pro skiografii). Moderní IGRT přichází v 90. letech minulého století a je spojena s periodickým zobrazováním pomocí elektronického portálového zařízení EPID (electronic portal imaging

Tab. 4. Chyba nastavení ve vztahu k lemu CTV-PTV.

		AP	SI	RL	Jakákoliv osa
chyba nastavení	≤ lemu CTV-PTV	73 (96 %)	75 (99 %)	76 (100 %)	72 (95 %)
	> lemu CTV-PTV	3 (4 %)	1 (1 %)	0	4 (5 %)

CTV – klinický cílový objem; PTV – plánovací cílový objem; AP – anteroposteriorní; SI – kraniokaudální; RL – aterolaterální

device), vyhodnocením chyby nastavení a činností směřující ke korekci chyb [4,11]. V posledním desetiletí je v klinické praxi dostupná řada IGRT systémů – pro verifikaci pozice prostaty se nejčastěji používají EPID, ortogonální kV zobrazování, CBCT a lokalizace ultrazvukem. EPID a kV-kV zobrazí skelet a intraprostatické markery, nikoliv měkké tkáně. Naproti tomu CBCT a UZ poskytují obraz prostaty a rizikových orgánů.

Chyba nastavení mezi prostatou a kožními značkami může vyžadovat bezpečnostní lem přesahující 10 mm. Tanyi et al sledovali denně a během ozáření kontinuálně pozici prostaty pomocí mikročipů [12]. Lem potřebný k pokrytí chyby nastavení při použití kožních značek byl v AP, SI a RL ose 16,3 mm, 11,4 mm, respektive 7,5 mm; při registraci na skelet pánve klesly hodnoty na 10,5 mm (AP), 9,4 mm (SI), respektive 2,1 mm (RL). Lem potřebný k pokrytí chyby nastavení prostaty při registraci na skelet byl zkoumán rovněž na Mayo Clinic u 20 pacientů pomocí EPID a intraprostatických markerů [13]. Autoři uvádějí následující hodnoty: 7,3 mm v AP ose, 5,1 mm v SI ose a 5,0 mm v RL ose. Sami jsme analýzou 225 CBCT u 20 pacientů zjistili, že lem mezi CTV a PTV při registraci na kožní značky musí být 12 mm (AP), 9 mm (SI) a 12 mm (RL), aby izodóza 95 % pokryla minimálně 90 % nastavení. Při nastavení na skelet pánve jsme dospěli k hodnotám lemu CTV-PTV v AP, SI a RL ose 8 mm, 4 mm, respektive 2 mm (nepublikované údaje). Nastavení na skelet pánve je přesnější než nastavení na kůži, přesto je pohyb prostaty vůči skeletu významný. Podílí se na něm měnění se náplně rektu a močového měchýře, tonus svalstva pánve a dýchání. Pohyb prostaty nejvíce ovlivňuje objem rektu – naplněné rektum vytlačuje prostatu

ventrálně a kraniálně. Posun prostaty je nejmenší v oblasti apexu a zvětšuje se směrem k bázi a semenným váčkům.

Měření systematické a náhodné chyby nastavení a výpočet lemu CTV-PTV v populaci pacientů má spolehlivé výstupy [10]. Určení optimálního individuálního lemu pro konkrétního pacienta je problematické. V souboru našich pacientů jsme posunem izocentra do jeho průměrné pozice z 10 CBCT měření částečně eliminovali systematickou chybu. Podobný postup použili Nijkamp et al v Amsterdamu, kteří místo posunu izocentra vytvořili na základě 6 CBCT průměrné kontury CTV a rektu [9]. Reziduální systematická chyba závisí na počtu CBCT měření, celkovém počtu frakcí a náhodné chybě; v podmínkách našeho protokolu je její velikost přibližně ≤ 1 mm [14]. Při stanovení lemu pro druhou fázi léčby jsme vycházeli z hodnoty 1,5–2× náhodná chyba σ a zohlednili jsme reziduální systematickou chybu a nepřesnost registrace prostaty při CBCT [15,16]. Jako minimální lem CTV-PTV jsme zvolili hodnotu 6 mm. Taková velikost lemu odpovídá výsledkům výzkumu, který provedli Polat et al ve Würzburgu [17]. Ve skupině 21 pacientů bylo CBCT provedeno před ozářením a bezprostředně po jeho skončení. Intrafrakční posun prostaty přesahující 5 mm byl zjištěn u 12 % frakcí, přičemž pohyb prostaty byl nezávislý na pohybu skeletu. Autoři vypočetli, že ke kompenzaci intrafrakční chyby je potřebný lem 6 mm.

Vzhledem k nejistotě při určení správného lemu CTV-PTV má zásadní význam ověření vlastních dat. Validace našeho protokolu (446 kontrolních CBCT u 76 pacientů) prokázala, že aktuální posun prostaty nepřesahoval lem v adaptovaném plánu u 442/446 měření (99 %). Adekvátního pokrytí CTV

jsme dosáhli u 72/76 pacientů (95 %). Nijkamp et al v protokolu adaptivní radioterapie zaznamenali, že při 137/143 (96 %) kontrolních CBCT byl CTV vzat do PTV. Tomu odpovídalo adekvátní pokrytí cílového objemu u 15/20 pacientů (75 %) [9].

Analýza ozařovacích plánů u 127 pacientů léčených 3D-CRT v M. D. Anderson Cancer Center ukázala, že distenze rektu na plánovacím CT zvyšuje riziko biochemického relapsu [18]. Ke shodnému závěru dospěli rovněž onkologové v Bruselu [19]. Je evidentní, že distenze rektu je tak spojena s vyšším rizikem poddávkování cílového objemu. Zavedení dietního protokolu u našich pacientů mělo pozitivní vliv na náhodnou chybu nastavení především v AP ose (dieta σ 2,2 mm vs bez diety σ 2,7 mm, $p = 0,05$). Podobné rozdíly zaznamenali Smitsmans et al při analýze CBCT u 49 pacientů s karcinomem prostaty [20]. Náhodná chyba v AP ose 4,0 mm (pacienti bez diety) se snížila na 2,6 mm (pacienti s dietou).

Závěr

IG-IMRT protokol využívající CBCT a kV-kV zobrazování zajišťuje adekvátní pokrytí cílového objemu a vyhovuje po stránce organizace provozu. Redukce bezpečnostního lemu nám umožňuje respektovat striktní kritéria pro dávku v rizikových orgánech a eskalovat dávku záření na prostatu, případně na intraprostatickou lézi.

Literatura

1. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007; 8(6): 475–487.
2. Kuban DA, Tucker SL, Dong L et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(1): 67–74.
3. Dolezel M, Odrázka K, Vaculikova M et al. Dose escalation in prostate radiotherapy up to 82 Gy using simultaneous integrated boost: direct comparison of acute and late toxicity with 3D-CRT 74 Gy and IMRT 78 Gy. *Strahlenther Onkol* 2010; 186(4): 197–202.
4. Verellen D, De Ridder M, Storme G. A (short) history of image-guided radiotherapy. *Radiation Oncol* 2008; 86(1): 4–13.
5. Xing L, Thorndyke B, Schreiber E et al. Overview of image-guided radiation therapy. *Med Dosim* 2006; 31(2): 91–112.
6. Ghilezan M, Yan D, Martinez A. Adaptive radiation therapy for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2010; 20(2): 130–137.
7. Yan D, Vicini F, Wong J et al. Adaptive radiation therapy. *Phys Med Biol* 1997; 42(1): 123–132.

8. Martinez A, Yan D, Lockman D et al. Improvement in dose escalation using the process of adaptive radiotherapy combined with three-dimensional conformal or intensity-modulated beams for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(5): 1226–1234.
9. Nijkamp J, Pos FJ, Nuver TT et al. Adaptive radiotherapy for prostate cancer using kilovoltage cone-beam computed tomography: first clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(1): 75–82.
10. Van Herk M, Remeijer P, Rasch C et al. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(4): 1121–1135.
11. Odrážka K, Vaculíková M, Petera J et al. Nepřesnost nastavení během konformní radioterapie karcinomu prostaty. *Radiační onkologie* 2011; 1: 11–19.
12. Tanyi JA, He T, Summers PA et al. Assessment of planning target volume margins for intensity-modulated radiotherapy of the prostate gland: role of daily inter- and intrafraction motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78(5): 1579–1585.
13. Schallenkamp JM, Herman MG, Kruse JJ et al. Prostate position relative to pelvic bony anatomy based on intraprostatic gold markers and electronic portal imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(3): 800–811.
14. Bortfeld T, van Herk M, Jiang SB. When should systematic patient positioning errors in radiotherapy be corrected. *Phys Med Biol* 2002; 47(23): N297–N302.
15. Litzenberg DW, Balter JM, Lam KL et al. Retrospective analysis of prostate cancer patients with implanted gold markers using off-line and adaptive therapy protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(1): 123–133.
16. White EA, Brock KK, Jaffray DA et al. Inter-observer variability of prostate delineation on cone beam computerized tomography images. *Clin Oncol* 2009; 21(1): 32–38.
17. Polat B, Guenther I, Wilbert J et al. Intra-fractional uncertainties in image-guided intensity-modulated radiotherapy (IMRT) of prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2008; 184: 668–673.
18. de Crevoisier R, Tucker SL, Dong L et al. Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(4): 965–973.
19. Engels B, Soete G, Verellen D et al. Conformal arc radiotherapy for prostate cancer: increased biochemical failure in patients with distended rectum on the planning computed tomogram despite image guidance by implanted markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 74(2): 388–391.
20. Smitsmans MH, Pos FJ, de Bois J et al. The influence of a dietary protocol on cone beam CT-guided radiotherapy for prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(4): 1279–1286.

Parciální regrese ložisek Erdheimovy-Chesterovy nemoci v CNS po léčbě 2-chlorodeoxyadenosinem a jejich kompletní vymizení při léčbě lenalidomidem

Partial Regression of CNS Lesions of Erdheim-Chester Disease after Treatment with 2-chlorodeoxadenosine and Their Full Remission Following Treatment with Lenalidomide

Adam Z.¹, Šprláková A.², Řehák Z.³, Koukalová R.³, Szturz P.¹, Krejčí M.¹, Pour L.¹, Zahradová L.¹, Červínek L.¹, Křen L.⁴, Moulis M.¹, Hermanová M.⁵, Mechl M.², Prášek J.⁶, Hájek R.¹, Král Z.¹, Mayer J.¹

¹ Interní hematologická klinika, LF MU a FN Brno

² Radiologická klinika, LF MU a FN Brno

³ Oddělení PET CT, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴ Ústav patologie, LF MU a FN Brno

⁵ Ústav patologické anatomie, LF MU a FN Brno

⁶ Klinika nukleární medicíny, Brno

Souhrn

Úvod: Erdheimova-Chesterova nemoc je velmi vzácná choroba dospělých. Typicky způsobuje hyperostózu dlouhých končetin, fibrózu retroperitonea, zesílení stěny aorty a může tvořit i infiltráty ve stopce hypofýzy a v dalších částech mozku. Pacienti často mívají teploty způsobené touto nemocí a bolesti v dolních končetinách. Vzácnost těchto případů je důvodem, proč pro léčbu této nemoci neexistují žádná doporučení. Proto popisujeme naše zkušenosti s aplikací lenalidomidu u pacienta s malou léčebnou odpovědí po 2-chlorodeoxyadenosinu. **Případ:** Prvním příznakem nemoci byl diabetes insipidus a v průběhu 4 let postupně se rozvíjející neurologické problémy (dysartrie, pravostanná hemiparéza). Diagnóza byla stanovena histologickým vyšetřením kostní dřeně lopaty kosti pánevní. V době stanovení diagnózy měl nemocný již vícečetné infiltráty v mozku, zesílenou stěnu hrudní a břišní aorty, fibrotické změny v retroperitoneu a typickou hyperostózu dlouhých kostí dolních končetin s vysokou akumulací jak techneciumpyrofosfátu, tak i fluorodeoxyglukózy. Léčbu jsme zahájili monoterapií 2-chlorodeoxyadenosinem 5 mg/m² s.c. 5 dní po sobě ve 28denních cyklech. V průběhu třetího cyklu na provedeném MRI mozku nebyla zřetelná léčebná odpověď, a tak 4.–6. cyklus probíhal ve složení 2-chlorodeoxyadenosin 5 mg/m² + cyklofosfamid 150 mg/m² + dexametazon 24 mg 1.–5. den ve 28denním cyklu. Po 6 cyklech bylo provedeno kontrolní MRI vyšetření mozku, které prokázalo parciální regresi ložisek. Kontrolní PET-CT vyšetření však prokázalo nárůst akumulace fluorodeoxyglukózy v kostních ložiscích nemoci. V rámci léčby druhé linie byl podán lenalidomid 25 mg denně 1.–21. den ve 28denních cyklech. Tolerance lenalidomidu byla excelentní, počet neutrofilů a trombocytů byl po celou dobu léčby ve fyziologickém rozmezí. Kontrolní MRI vyšetření prokázalo úplné vymizení ložisek v mozku. Kontrolní PET-CT vyšetření však prokázalo další nárůst akumulace fluorodeoxyglukózy v kostních ložiscích dolních končetin. **Závěr:** U pacienta došlo k parciální regresi ložisek Erdheimovy-Chesterovy nemoci v mozku po léčbě 2-chlorodeoxyadenosinovým režimem a ke kompletní regresi ložisek v mozku po léčbě lenalidomidem. V oblasti dlouhých kostí po celou dobu léčby narůstá akumulace fluorodeoxyglukózy. Příčinu, proč došlo v oblasti mozku ke kompletní regresi nemoci dle MRI hodnocení, zatímco v oblasti dlouhých kostí nemoc dle PET-CT vyšetření progreduje, neumíme vysvětlit. Lenalidomid je pro tuto nemoc perspektivní lék vyžadující další testování.

Klíčová slova

Erdheimova-Chesterova choroba – juvenilní xantogranulom – osteoskleróza – scintigrafie skeletu – PET-CT – lenalidomid – 2-chlorodeoxyadenosin – cladribin – retroperitoneální fibróza

Tato práce byla podpořena výzkumným záměrem MZD ČR: FUNDIN MZOMOU2005 a připravena v rámci aktivity následujících grantů: grantu IGA ČR NT 12215-4, grantů MŠMT MSM0021622434, LC06027 a grantů IGA MZD NT11154, NT12130, NT12215 a NS10408.

This study was supported by the research programme of the Ministry of Health of the CR FUNDIN MZOMOU2005 and prepared as part of the Internal Grant Agency of the Czech Republic grants NT12215-4, the Ministry of Education, Youth and Sports of the CR grants MSM0021622434, LC06027 and the Ministry of Health of the Czech Republic's Internal Grant Agency grants IGA MZD NT11154, NT12130, NT12215 and NS10408.

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

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

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

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



prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
Interní hematologická klinika
FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: z.adam@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 14. 3. 2011

Přijato/Accepted: 16. 5. 2011

Summary

Introduction: Erdheim-Chester disease is a very rare syndrome affecting adult population. It typically causes hyperostosis of long bones, retroperitoneal fibrosis and widening of the aortic wall. Patients frequently suffer from disease-associated fevers and pain in the lower limbs. No guidelines are available for the treatment of this rare ailment. Therefore, we describe our experience with lenalidomide in a patient with poor treatment response to 2-chlorodeoxyadenosine. **Case:** Diabetes insipidus and neurological problems developing over 4 years were the first signs of the disease. The disease was diagnosed from histology of the bone marrow extracted from the ilium. At diagnosis, the patient had multiple infiltrates in the brain, widened wall of the thoracic and abdominal aorta, fibrotic changes to retroperitoneum and typical hyperostosis of the long bones of lower limbs with high accumulation of technetium pyrophosphate as well as fluorodeoxyglucose. First line treatment involved 2-chlorodeoxyadenosine 5 mg/m² s.c. for 5 consecutive days every 28 days. There was no clear treatment response identifiable on the MR scan of the brain following the third cycle and thus 4th–6th cycle consisted of 2-chlorodeoxyadenosine 5 mg/m² + cyclophosphamide 150 mg/m² + dexamethasone 24 mg day 1–5 every 28 days. After the 6th cycle, MR showed partial regression of the brain lesions. PET-CT showed an increased accumulation of fluorodeoxyglucose in bone lesions. Second line treatment involved lenalidomide 25 mg/day days 1–21 every 28 days. Lenalidomide tolerance was excellent; the number of neutrophils and thrombocytes was within the physiological range throughout the treatment period. Follow-up MR showed complete remission of the brain lesions, while follow-up PET-CT showed further increase in fluorodeoxyglucose accumulation in the bones of lower limbs. **Conclusion:** Treatment with 2-chlorodeoxyadenosine-based regimen provided partial remission of Erdheim-Chester disease lesions in the brain, while treatment with lenalidomide resulted in complete remission of these lesions. Fluorodeoxyglucose continues to accumulate in the long bones of lower limbs. We are unable to elucidate the reasons for complete remission of the disease in the brain as per the MR and its progression in the long bones according to PET-CT. Further testing of lenalidomide in the treatment of this disease is required to support further use of this perspective treatment option.

Key words

Erdheim-Chester disease – juvenile xanthogranuloma – osteosclerosis – skeletal scinigraphy – PET-CT – lenalidomide – 2-chlorodeoxyadenosine – cladribin – retroperitoneal fibrosis

Úvod

Všechny choroby, které se odvíjejí od buněk histiocytární řady (do níž patří i dendritické buňky), se vyskytují vzácně. Jejich přehled uvádí tab. 1 [1]. Nemoci patřící do skupiny diseminovaného juvenilního xantogranulomu jsou charakterizované přítomností proliferujících histiocytů, podobných histiocytům v kožních xantogranulomech. Histiocyty v těchto ložiscích mají pěnítu (xantomatózní) komponentu a kolem nich jsou v různé míře přítomny obrovské buňky Toutonova typu. V některých případech

se zdařil průkaz klonality těchto histiocytů [1].

Nejčastější z této skupiny nemocí je solitární kožní xantogranulom, který obvykle nepřechází do agresivnější formy. Většina takzvaných hlubokých forem juvenilního xantogranulomu, které postihují viscerální orgány a pojivové tkáně, se vyskytuje u mladých osob ve věku do 10 let, nejčastěji však v průběhu prvního roku života. Výjimkou je Erdheimova-Chesterova nemoc, která postihuje dospělé osoby.

Erdheimova-Chesterova nemoc je zvláštní forma juvenilního xantogranu-

lomu s typickou kumulací patologických buněk v kostní dřeni dlouhých kostí končetin. Důsledkem je zvýšená tvorba hydroxyapatitu v těchto kostech, zesílení jejich struktury (hyperostóza), což může být provázeno paradoxně úbytkem hydroxyapatitu (osteoporózou) v obratlech nepostižených touto chorobou. Nemoc dále postihuje aortu a způsobuje zesílení její stěny a vznik periaortální fibrózy. Fibróza v okolí ledvin a v retroperitoneu může oblenit tok uretry, a připomínat tak idiopatickou retroperitoneální fibrózu (Ormondovu chorobu). Masivní

Tab. 1. Přehled všech histiocytárních forem a dále přehled forem onemocnění, které mohou způsobovat pěníté histiocyty, jejichž ložiska histologickým popisem odpovídají juvenilnímu xantogranulomu.

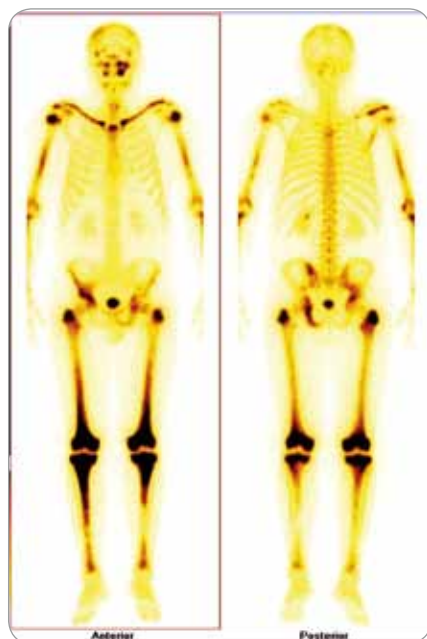
Klasifikace histiocytárních chorob dle WHO klasifikace krevních chorob z roku 2008 [27]

Přehled všech histiocytárních chorob

- histiocytární sarkom
- tumory odvozené z Langerhansových buněk (častější histiocytóza z Langerhansových buněk a vzácný sarkom z Langerhansových buněk)
- sarkom z interdigitujících dendritických buněk
- sarkom z folikulárních dendritických buněk
- tumor z fibroblastických retikulárních buněk
- tumor z indeterminovaných dendritických buněk
- diseminovaný juvenilní xantogranulom (tato nemoc má mnoho klinických forem, jednou z nich je Erdheimova-Chesterova nemoc, viz vedlejší sloupec

Formy juvenilního diseminovaného xantogranulomu

- hluboký juvenilní xantogranulom, postihující měkké tkáně
- benigní cephalická histiocytóza
- progresivní nodulární histiocytóza
- progresivní generalizovaná erupivní histiocytóza – s mnohačetnými kožními xantogranulomy, ale bez systémového poškození a bez hyperlipidemie
- xanthoma disseminatum (poškození kůže a mukózních povrchů)
- Erdheimova-Chesterova nemoc s poškozením kostí a plic



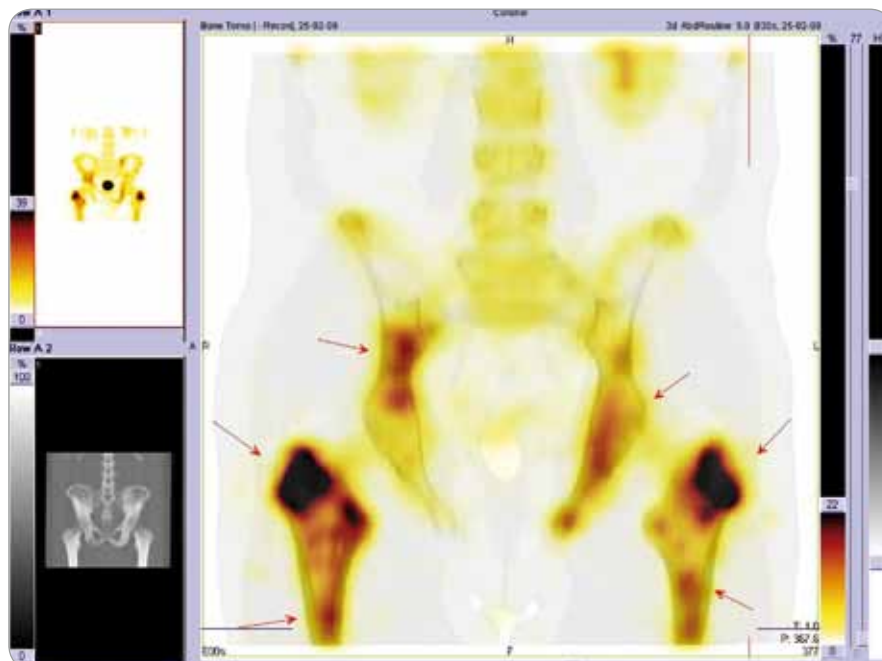
Obr. 1. Scintigrafie skeletu: zvýšená aktivita radiofarmaka je vidět především v dlouhých kostech – oba humery ve střední třetině, v distálních částech obou femurů, v proximálních částech obou tibií, v obou klavikulách, v oblasti pánve – os ischii vlevo, os pubis vpravo, os ilium pravo, v oblasti levého SI skloubení, dále v oblasti maxily vlevo, difúzně vyšší aktivita v oblasti kalvy s ložisky vpravo parietálně a částečně frontálně bilat.

infiltrace kostní dřeně dlouhých kostí nezpůsobuje anémii či cytopenii obecně, protože v dospělém věku již je v těchto dlouhých kostech krvetvorná kostní dřeň fyziologicky nahrazena dřeně tukovou [2]. Asi u třetiny nemocných s touto chorobou je postižena stopka hypofýzy a případně i další části mozku [3].

Nemoc se může přihlásit B symptomy (subfebrilie či febrilie, úbytek hmotnosti, noční pocení). Laboratorní změny provázející Erdheimovu-Chesterovu chorobu jsou nespecifické, objevují se zvýšené hodnoty CRP, leukocytů a fibrinogenu, odpovídají tedy změnám při zánětlivé reakci organismu.

Erdheimova-Chesterova nemoc byla již v českém a slovenském písemnictví popsána, byť počet publikací věnovaných této diagnóze není velký [4–14].

Podrobněji o patologii non-Langerhans cell histiocytózy pojednává článek profesora Planka [15] a o jejích klinických projevech pak další texty [16,17].



Obr. 2. Scintigrafie skeletu: podrobnější zobrazení pánve metodou SPECT. Jsou zřetelná ložiska se zvýšenou aktivitou radiofarmaka.

Popis případu

Klinické příznaky a změny typické pro tuto chorobu na rentgenovém, radioizotopovém, CT a MRI zobrazení a v laboratorním vyšetření

Muž narozený 1965 byl až do roku 2004 (do svých 39 let) zcela zdrav. Prvním příznakem nemoci byla polydipsie a polyurie. Diagnóza centrálního diabetu insipidu byla potvrzena koncentračním testem v září 2004. Tvorba ostatních hypofyzárních hormonů byla v mezích normy. Na prvním MRI vyšetření mozku v roce 2004 nebyla popsána žádná patologie v oblasti hypofýzy. Od zavedení substituce adiuretinem zůstal tento muž až do června 2006 bez dalších zdravotních problémů.

Teprve až kontrolní MRI v červnu 2006 objevilo patologické zesílení stopky hypofýzy na 4–5 mm. Protože zatím nebylo rozpoznáno základní onemocnění, pokusili se lékaři získat vzorek tkáně ze stopky hypofýzy pro histologické vyšetření. V červenci 2006 byla provedena endoskopická, stereotakticky navigovaná ventrikulocisternoanastomóza s parciální resekcí (elektrokoagulací) stopky hypofýzy a byl odebrán drobný vzorek k histologickému vyšetření.

Ve vyšetřeném vzorku z oblasti stopky hypofýzy byla zastižena glioneuronální

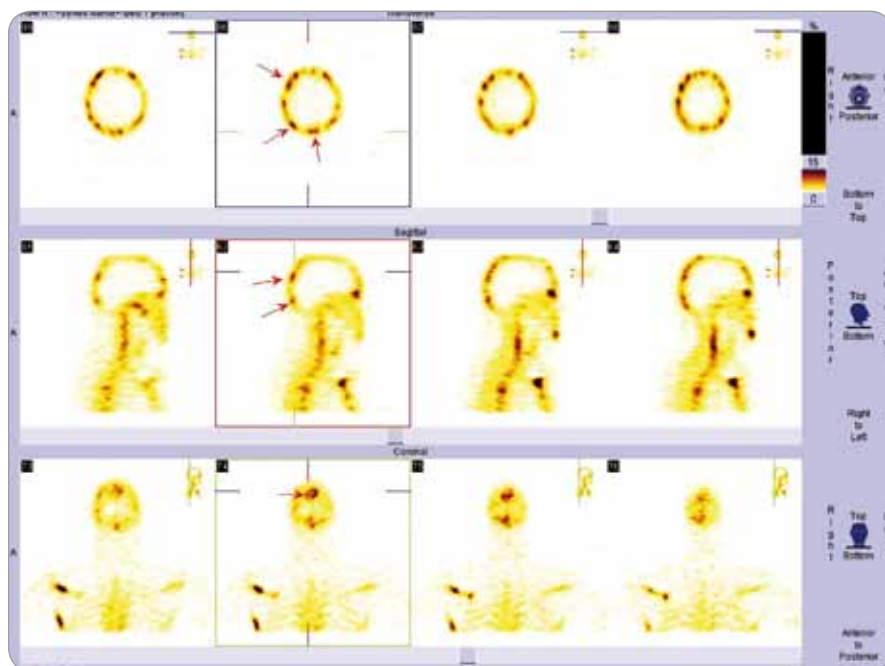
tkáň s mírnou proliferací gliové komponenty, ložisková lymfocytární celulóza tvořená smíšenou populací T a B lymfocytů, s mírnou převahou T lymfocytů a perivaskulární akcentací. Nález byl z hlediska patomorfologie zcela nespecifický.

Po neurochirurgickém zákroku došlo u pacienta k rozvoji kompletního panhypopituitarizmu v ose tyreotropní, gonadotropní, kortikotropní, s nutností substituční terapie (Hydrocortizon 10–10–5 mg, Euthyrox 75 µg 1 × 1, Sustanon 1 amp i. m. ve 3týdenním intervalu, Minirin spray 2× denně), při které byl pacient dobře kompenzován.

Při dalších kontrolních MRI zobrazeních mozku v roce 2006, 2007 i 2008 postupně přibývala ložiska v mozkové tkáni a v lednu 2008 se objevilo největší ložisko v mesencefalu.

Od ledna 2008 se u pacienta začala objevovat porucha řeči charakteru dysartrie, zprvu velmi mírná, a proto pacientem přecházená, postupně však porucha získávala na závažnosti.

V objektivním neurologickém nálezů byla mimo dysartrii středního stupně dále reflexologická převaha na pravé dolní končetině a porucha alternujících pohybů levé ruky. Končetiny byly bez parézy. Subjektivně pacient popisoval

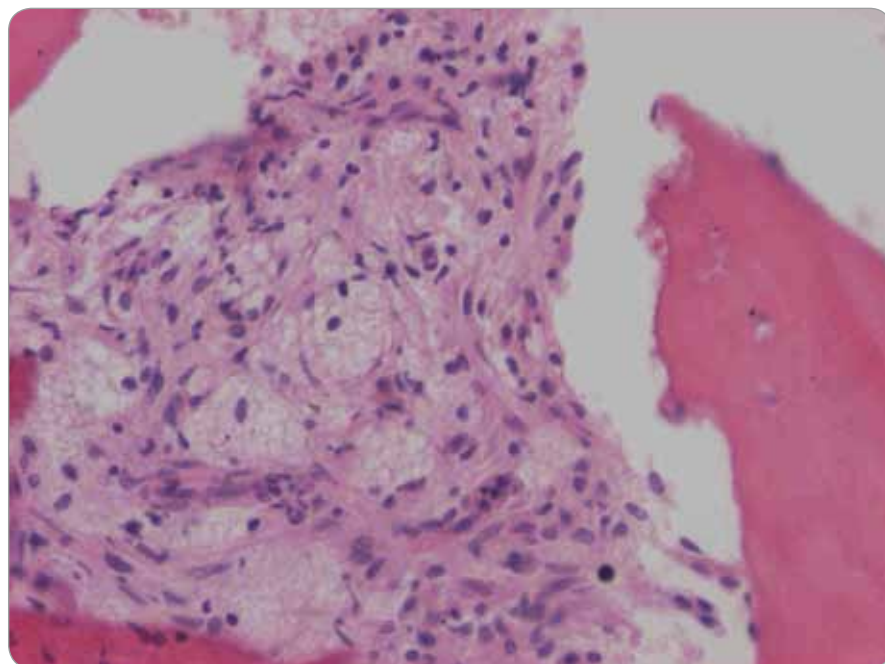


Obr. 3. Scintigrafie skeletu, podrobné zobrazení kalvy metodou SPECT. Šípkami jsou označena ložiska zvýšeného vychytávání radiofarmaka.

ještě parestzie pravostranných končetin a zvýšenou únavnost.

Nemoc zřetelně progredovala, a přitom stále nebyla pojmenována. V rámci hledání případného tumoru bylo v listopadu 2008 provedeno celotělové PET vyšetření a celotělová scintigrafie

skeletu. Byla patrná patologická akumulace obou radiofarmak (fluorodeoxyglukózy i techneciumpyrofosfátu) v dlouhých kostech. Zřetelně zvýšená kumulace techneciumpyrofosfátu byla v obou klavikulách, obou humerech, v kostech předloktí (radiu a ulně),



Obr. 4. Histologické hodnocení válečku kostní dřeně. Barvení hematoxylin – eozin, zvětšení 200x. Pěnité a vřetenité histiocyty nahrazují hemopoetické buňky kostní dřeně.

v obou femurech (maximálně v distální části), v obou tibiích (maximálně v proximální části), v pánvi, v os ischiadikum vlevo, os ilium a pubis, u pravého kyčelního kloubu, v oblasti sakroiliakálního skloubení a v přilehlé části lopaty. Dále bylo zřetelné ložisko v pravé lopatce mediálně, v horní čelisti vlevo. V kalvě byla zřetelná difúzně nehomogenně vysoká aktivita s ložisky vpravo parietálně a frontálně bilaterálně (obr. 1–3).

Koncem listopadu 2008 byl pacient předán z neurologického pracoviště na Interní hematologickou kliniku FN Brno.

Při prvním vyšetření na tomto pracovišti si muž stěžoval na zvýšenou únavu a slabost pravostranných končetin až typu pravostranné hemiparézy. Neurolog konstatoval přetrvávající pravostrannou hemiparézu lehkého stupně.

Vzhledem k tomu, že předchozí PET vyšetření a následně scintigrafie skeletu byla typická pro Erdheimovu-Chesterovu chorobu, byla provedena necílená trepanobiopsie lopaty kosti kyčelní. Při provádění tohoto zákroku jsme si byli vědomi, že nemoc nepostihuje kostní dřeň difúzně a že při nedignostickém výsledku bude zapotřebí cíleného odběru z ložiska s nejvýraznějšími patologickými změnami dle zobrazovacích vyšetření. Náhodně jsme se však střelili do ložiska nemoci v pánvi, a tak další cílený odběr již nebyl nutný.

Histologický průkaz pěnících histiocyty typického imunofenotypu (CD68+, CD1a-, S100-) v kostní dřeni

Při histologickém hodnocení válečku kostní dřeně, získaného trepanobiopsií z oblasti spina iliaca posterior superior lopaty kosti pánevní, byla zjištěna ložiskovitá infiltrace kostní dřeně shluky histiocyty s abundanční pěnitou cytoplazmou na pozadí osteosklerózy a sekundární myelofibrózy. Ložiska zaujímala 40–60 % délky trepanobiopsického válečku. Imunohistochemicky byly zjištěny pěnité histiocyty CD68+, CD1a-, vyšetření proteinu S100 nebylo hodnotitelné (obr. 4). Při cytologickém hodnocení roztěru na sklíčko nebyly tyto patologické buňky zachyceny.



Obr. 5. Zobrazení tibie metodou multidektorového CT, koronární řez. Zřetelná zesílení hydroxyapatitových struktur kortikalis i spongiózy.

Změny typické pro tuto nemoc na rentgenových snímcích a sonografickém vyšetření

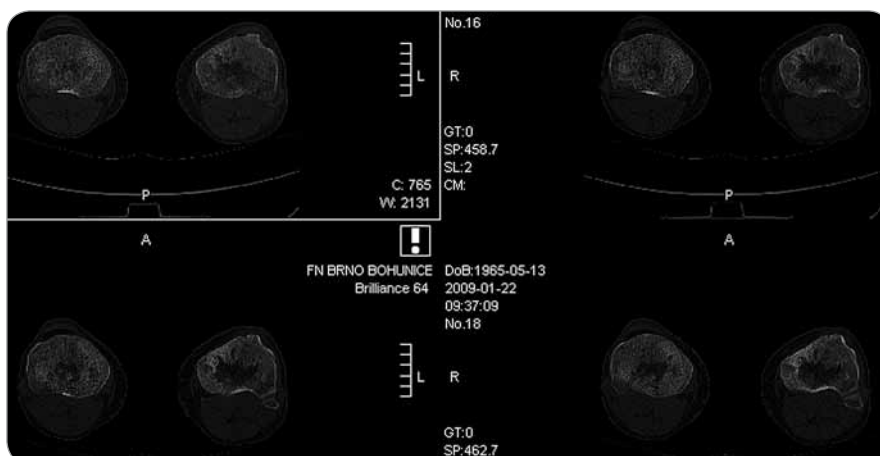
U pacienta jsme provedli rentgenové vyšetření celého skeletu. Patologické odchylky byly zřetelné pouze v oblasti pánve, kde bylo patrné zahuštění spongiózy. Nejvíce patologických změn bylo na kostech stehenních, ale i v tibiích – oboustranné zvýšení opacity stehenních kostí, zesílení kompakty, která zužuje projasnění nitrodřeňové dutiny (obr. 5, 6). Rentgenový snímek plic a sonografické vyšetření dutiny břicha byly bez patologického nálezu.

Vyšetření kostní hustoty metodou DEXA

Měření kostní hustoty metodou DEXA v oblasti 4 bederních obratlů (L1-L4) prokázalo osteoporózu, T skóre mělo hodnotu -2,7 SD (*standard deviation*) a stejně tak Z skóre -2,7 SD. Nejnížší kostní hustota byla naměřena v oblasti třetího bederního obratle: -3,1 SD. Přístroj nebyl nastaven na měření kostní hustoty v dlouhých kostech, takže rentgenologicky zřetelnou hyperostózu v dlouhých kostech nemůžeme metodou DEXA kvantifikovat.

CT vyšetření mediastina a břišní dutiny

V plicním parenchymu a mediastinu nebylo popsáno nic patologického, jedinou zřetelnou odchylkou od normy v oblasti hrudníku bylo zesílení dorzální stěny sestupné aorty až na 6 mm. Nález na abdominálních orgánech, vyjma difuzního zesílení stěny sestupné aorty,



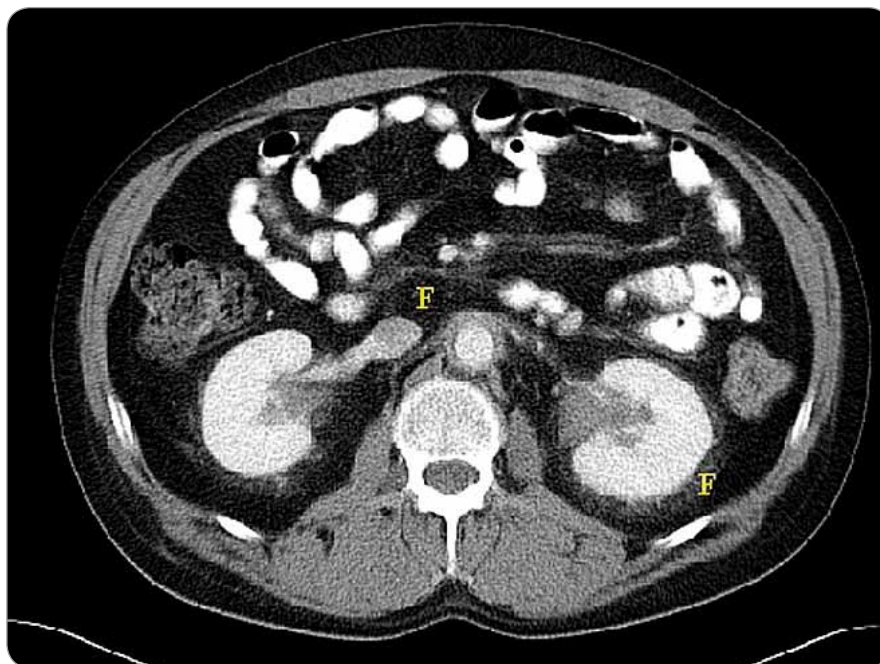
Obr. 6. Zobrazení tibie metodou multidektorového CT, axiální řez. Zřetelná osteoporotická struktura s osteosklerotickými ložisky.

byl normální. V oblasti retroperitonea však byla popsána zvýšená denzita tuku a fibrózní změny retroperitoneálně perirenálně oboustranně a také kolem aorty (obr. 7). V zachycených kostech bylo popsáno sklerotické ložisko v obratli Th4.

Celotělové MRI zobrazení skeletu

Byly zhotoveny koronární T1 STIR, DWIBS obrazy a sagitální T1 a STIR na oblast páteře. V kostní dřeni dlouhých kostí byl výrazně abnormní nález, splývavá ložiska smíšené intenzity v T1 v obou tibiích, fibulách, femurech, humerech, ulnách i radiích. Dolní konč-

tiny byly postiženy více než horní, ložiska částečně šetřila epifýzy dlouhých kostí horní končetiny. Skelet pánve byl postižen jen částečně, patrné byly nehomogenity oblastí ilických kostí s převahou vlevo. Na difuzních vážených obrazech byla jednoznačná restrikce difuze ve všech popsanych oblastech. V oblasti páteře je abnormní signál pouze v oblasti těla Th4, stejně jako v periférii. V těle Th11 je 20mm hemangiom. Páteřní kanál je volný. Obraz odpovídá rozsáhlému postižení kostní dřene periferního skeletu, zatímco v páteři je patrné pouze jedno ložisko (obr. 8, 9).



Obr. 7. Zobrazení břišní dutiny metodou CT – zřetelná fibróza v oblasti retroperitonea.



Obr. 8. Celotělové MR vyšetření v T1 váženém obraze a koronární rovině. Patrný je abnormálně snížený signál z kostní dřeně s maximem v oblasti obou femurů a tibií (šipky) oboustranně. Nehomogeneity jsou přítomné i v proximálních metafýzách obou humerů. Jedná se o obraz kumulace abnormálních histiocyťů, které tak nahrazují normální tukovou kostní dřeň a působí snížení signálu v T1 obrazech.



Obr. 9. Celotělové MR vyšetření ve STIR zobrazení (typ saturace tukové tkáně) a koronární rovině. Při saturaci signálu z tukové tkáně dobře vyniká abnormální signál ve výše popsaných oblastech, a to velmi dobře i v obou humerech (šipky). I zde se jedná o přímé zobrazení nakumulovaných histiocyťů, jejichž vyšší signál je dobře diferencovatelný od normální kostní dřeně.

Celotělové PET-CT

FDG-PET sken prokázal difúzně zvýšenou akumulaci fluorodeoxyglukózy (FDG) v místech CT strukturálních změn skeletu, míra akumulované aktivity do výše SUV 3,6. Zvýšená akumulace FDG byla také v zesílených stěnách hrudní a břišní aorty.

Laboratorní a další vyšetření

Laboratorní vyšetření před zahájením léčby: leukocyty $14,9 \times 10^9/l$, erytrocyty $4,67 \times 10^{12}/l$, hemoglobin 125 g/l, trombo $524 \times 10^9/l$; v diferenciálním krevním rozpočtu převládala neutrofilie, patologické krvinky nebyly zachyceny. Dále byla zvýšena koncentrace fibrinogenu na 5,9 g/l. Základní biochemické vyšetření bylo zcela normální, pouze hodnota CRP byla zvýšena na 72 mg/l, aniž by byla přítomna infekce. Vzhledem k pacientem uváděnému snížení fyzické zdatnosti jsme provedli echokardiografické vyšetření, které nezachytilo nic patologického, ejekční frakce byla 65 %.

Léčba

Léčba 2-chlorodeoxyadenosinem a později lenalidomidem

Léčba byla zahájena stimulačním cytostatickým režimem (cyklofosamid 2 g/m^2 den 1 a etoposid 200 mg/m^2 i.v. infuze den 1–3) se sběrem kmenových hemopoetických buněk z periferní krve (PBSC) v únoru 2009. Stimulační režim se sběrem kmenových krvetvorných buněk jsme použili v první linii léčby z toho důvodu, že po léčbě 2-chlorodeoxyadenosinem (cladribinem) se často sběr PBSC nezdaří a vzhledem k mladému věku jsme chtěli mít rezervu pro případnou vysokodávkovanou chemoterapii. Měsíc od ukončení sběru PBSC, v březnu 2009, byla zahájena léčba 2-chlorodeoxyadenosinem (Litac) v dávce 5 mg/m^2 s.c. 5 dní po sobě v 28denních intervalech. Průkaz osteoporózy v páteři, kontrastující s hyperostózou dlouhých kostí dolních končetin, je indikací k zahájení léčby bisfosfonáty. Zvolili jsme zoledronát.

Vzhledem k tomu, že na MRI mozku provedeném po třetím cyklu 2-chlorodeoxyadenosinu v monoterapii nebyly zřetelné známky léčebné odpovědi, byl od čtvrtého cyklu (červen 2009) podáván 2-chlorodeoxyadenosin (5 mg/m^2) s cyk-

Tab. 2. Výsledky vyšetření PET-CT vyjádřené jak hodnotou SUV_{max} , tak indexem SUV_{max} v ložisku/ SUV_{max} hepar. Pro srovnání jednotlivých vyšetření mezi sebou je vhodnější uvedený poměrný index.

Lokalizace měření	2. 4. 2009		19. 10. 2009		4. 5. 2010		16. 7. 2010	
	SUV_{max}	SUV_{max} ložisko/ hepar	SUV_{max}	SUV_{max} ložisko/ hepar	SUV_{max}	SUV_{max} ložisko/ hepar	SUV_{max} ložisko	SUV_{max} ložisko/ hepar
Prox F sin.	2,93	1,043	4,19	1,45	4,46	1,487	5,34	1,670
Prox F dx	2,82	1,004	4,41	1,526	5,01	1,670	5,7	1,787
Dist F sin	3,66	1,302	5,2	1,799	5,56	1,953	5,73	1,796
Dist F dx	3,61	1,285	5,21	1,803	5,43	1,810	5,04	1,58
Prox T sin	3,51	1,249	4,17	1,443	5,58	1,950	7,2	2,257
Prox T dx	3,5	1,246	4,65	1,609	6,17	2,057	6,97	2,185
Dist T sin	1,88	0,669	1,45	0,502	1,14	0,38	1,86	0,583
Dist T dx	1,86	0,662	1,40	0,484	1,07	0,357	1,47	0,461
Hepar	2,81		2,86		3,00		3,19	

Prox F sin = proximální část femuru vlevo, Dist F sin = distální část femuru vlevo,

Prox T sin = proximální tibia vlevo, Dist T sin = distální část tibia vlevo.

lofosfamidem (150 mg/m²) a dexametazonem (24 mg celková dávka), vše 1.–5. den 28denního cyklu. Poslední, šestý cyklus této léčby byl ukončen 5. 8. 2009.

V březnu 2010 pro přetrvávání ložisek v mozku dle MRI zobrazení a pro vzestup akumulace fluorodeoxyglukózy v kostních ložiscích nemoci dle PET-CT hodnocení byla zahájena léčba lenalidomidem (Revlimidem) v dávce 25 mg, podávané denně po dobu 21 dnů se 7denní pauzou. Stejně schéma běžně používáme u mnohočetného myelomu. Celkem bylo podáno 5 cyklů této léčby, poslední tabletu lenalidomidu pacient dostal 9. listopadu 2010.

Hodnocení účinnosti léčby 2-chlorodeoxyadenosinem

Po ukončení této léčby pacient udával, že dříve měl bolesti v oblasti tibí a femurů a že lýtková kost byla na dotek velmi citlivá. Tyto potíže vymizely.

PET-CT hodnocení

U pacienta jsme prováděli opakovaná PET-CT vyšetření (tab. 2). PET-CT měření bylo provedeno po prvním cyklu chemoterapie v dubnu 2009 a následně v říjnu 2009. Z tabulky je zřetelné, že nedošlo k poklesu akumulace fluorodeoxyglukózy v žádné z měřených lokalizací.

MRI mozku

• Vyšetření 22. 1. 2009 považujeme za referenční před léčbou (obr. 10). První

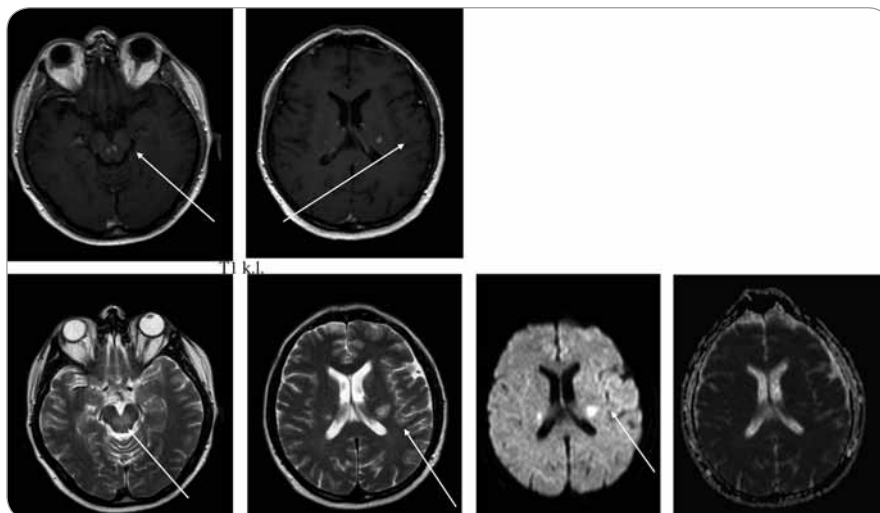
kontrola byla provedena v průběhu třetího cyklu 2-chlorodeoxyadenosinu (28. 5. 2009) a na ní se obraz nijak neměnil, velikost i syčení ložisek infra i supratentoriálně zůstalo stejné (obr. 11).

- Další vyšetření bylo provedeno při posledním cyklu 2-chlorodeoxyadenosinového režimu. V červenci (9. 7. 2009) byla již patrná regrese velikosti ložiska vlevo při postranní komoře z původních 7 mm na 4 mm, sytost po aplikaci kontrastní látky byla rovněž méně nápadná.
- Při první kontrole po ukončení léčby 2-chlorodeoxyadenosinovým režimem (21. 9. 2009) byla regrese všech ložisek na první pohled významná, ložiska v kmeni se již téměř nesytily a největší ložisko supratentoriálně vlevo se sytilo jen tečkovitě. Nicméně ložiska po ukončené léčbě pořád přetrvávala, byť ve zmenšeném rozměru.

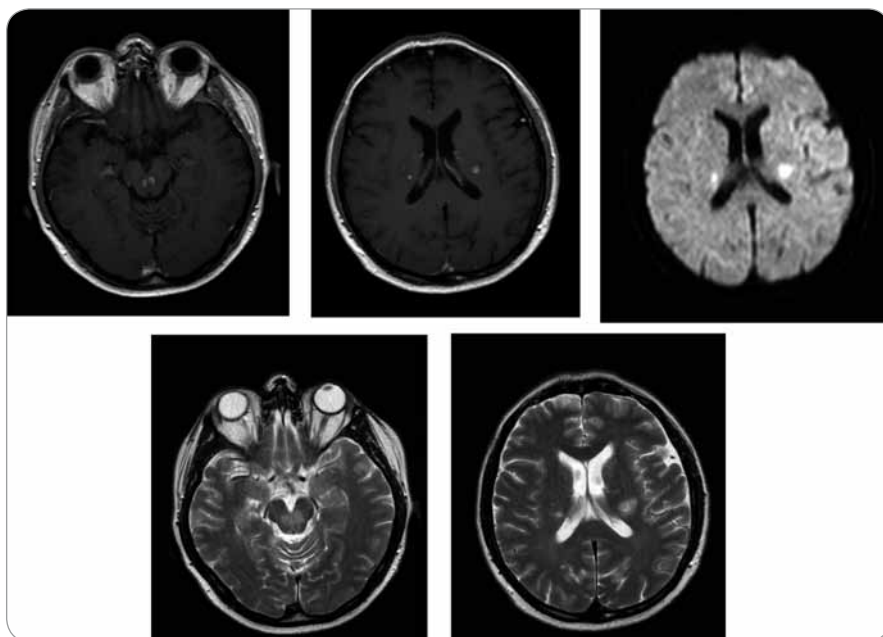
mem (21. 9. 2009) byla regrese všech ložisek na první pohled významná, ložiska v kmeni se již téměř nesytily a největší ložisko supratentoriálně vlevo se sytilo jen tečkovitě. Nicméně ložiska po ukončené léčbě pořád přetrvávala, byť ve zmenšeném rozměru.

Hodnocení účinnosti léčby lenalidomidem (Revlimidem)

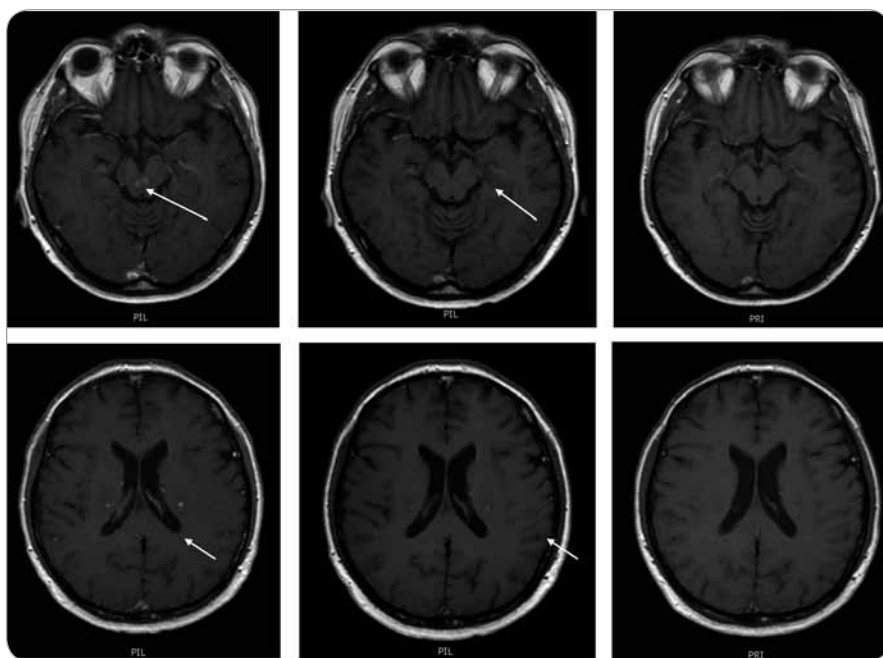
Efekt léčby lenalidomidem jsme vyhodnocovali opakovaně pomocí PET-CT vyšetření a dále pomocí MRI zobrazení mozku.



Obr. 10. MR zobrazení mozku z 22. 1. 2009, tedy před léčbou. Na MR je viditelné postižení kmene, mozečku a bílé hmoty supratentoriálně, ložiska T1 hypo, T2 hyperintenzní, postkontrastně se sytící, restrikce difuze na DWI, bez korelace na ADC.



Obr. 11. MR zobrazení mozku z 28. 5. 2009. Pokud považujeme první vyšetření (22. 1. 2009) jako vyšetření referenční před léčbou, pak se na první kontrole v průběhu léčby (28. 5. 2009) obraz nijak nemění, velikost i syčení ložisek infra i supratentoriálně je stejné.



Obr. 12. MR zobrazení mozku z 9. 7. 2009. Na vyšetření v době aplikace posledního cyklu 2-chlorodeoxyadenosinu je patrná již regrese velikosti ložiska vlevo při postranní komoře, z původních 7 mm na 4 mm, sytost po aplikaci kontrastní látky je rovněž méně nápadná (zde je nutno vzít v úvahu, že byla aplikována stejná kontrastní látka gadovist ve stejném množství, tedy hodnocení sytosti je při dodržení standardního protokolu možné, jeho přesná kvantifikace se však při MR vyšetření neprovádí, subjektivní chyba je vyvážená hodnocením dvou nezávislých lékařů). Na dalším vyšetření 21. 9. 2009 (po ukončení 2-chlorodeoxyadenosinu) je již regrese všech ložisek na první pohled významná, ložiska v kmeni se již téměř nesytí a největší ložisko supratentoriálně vlevo se sytí jen tečkovitě. Na vyšetření 28. 5. 2010 (při léčbě lenalidomidem) je již regrese kompletní, bez znalosti předcházejících vyšetření zde již nelze dohledat přesné umístění patologických ložisek. Tedy normalizace obrazu.

Poslední MRI vyšetření bylo provedeno dne 28. 5. 2010. Tehdy MRI zobrazení již prokázalo kompletní regresi ložisek v mozku. Tedy úplnou normalizaci obrazu v průběhu léčby lenalidomidem (obr. 12).

Při PET-CT kontrole však došlo k dalšímu nárůstu akumulace fluorodeoxyglukózy, korespondující se zvýšenou metabolickou aktivitou v měřených lokalizacích (tab. 2).

Potíže nemocného se zmírnily, ale nevymizely zcela. Dysartrie, obtížná chůze, závratě mají menší intenzitu než před léčbou.

V klinickém nálezu se objevila velká xantalesmata kolem očí, nejdříve na levém oku, později na pravém. Takže známky kožní progresy (obr. 13, 14).

Hodnocení laboratorních parametrů v průběhu léčby

U Erdheimovy-Chesterovy nemoci není znám žádný laboratorní marker pro sledování aktivit nemoci, který by bylo možné použít. Z biochemických parametrů bylo před zahájením léčby zvýšené CRP bez známek infekce, hodnoty CRP dosahovaly 72,6, 45,0 ... 53,0 mg/l. V prosinci 2009, po ukončení léčby 2-chlorodeoxyadenosinem, byla hodnota CRP 10,0 mg/l a po ukončení léčby lenalidomidem se pohybuje v rozmezí 10–20 mg/l. Krevní obraz byl po celou dobu léčby zcela v mezích normy.

Tolerance léčby

Pacient snášel bez subjektivních potíží jak 2-chlorodeoxyadenosin, tak následující léčbu lenalidomidem. Je velmi překvapivé, že tato léčba u něj neměla žádnou hematologickou toxicitu, počet neutrofilů v průběhu léčby lenalidomidem nepoklesl pod $2,0 \times 10^9/l$.

Shrnutí hodnocení léčby

Při hodnocení léčebné odpovědi na 2-chlorodeoxyadenosin a následně na lenalidomid jednoznačně vidíme, že léčba 2-chlorodeoxyadenosinem vedla k částečné regresi infiltrátů v CNS, které pak při léčbě lenalidomidem regredovaly zcela. Takže zobrazovací vyšetření dokumentují kompletní remisi v CNS. V opozici k tomuto příznivému vývoji v mozku dle MRI zobrazení jsou nálezy

z PET-CT vyšetření, dokumentující neustále se zvyšující akumulaci fluorodeoxyglukózy v kostních ložiscích.

Diskuze a přehled publikovaných informací o Erdheimově-Chesterově nemoci

Úvod

V roce 1930 byl zveřejněn popis dvou nemocných s popisným názvem „*lipoid-granulomatosis*“, kterážto nemoc se klinicky i mikroskopicky odlišovala od Handovy-Schillerovy-Christianovy nemoci. Oba popsaní pacienti měli symetrickou sklerózu diafýzy a metafýzy dolních končetin a mimokostní postižení [18]. V roce 1972, tedy o 42 roků později, popsal Jaffe podobný případ a vytvořil jméno Erdheimova-Chesterova nemoc tím, že k prvnímu autorovi připojil jméno jeho vídeňského kolegy, Jakoba Erdheima, který se na prvním popisu podílel [19].

Původně byla tato nemoc považována za jednu z forem histiocytóz z Langerhansových buněk, ale tento pohled byl postupně pozměněn a Erdheimova-Chesterova nemoc byla přiřazena do skupiny diseminovaného juvenilního xantogranulomu [1,20].

Průběh nemoci je velmi individuální a odpovídá stupni poškození organismu, nezřídka byl popisován fatální průběh. Údajů o prognóze je málo, největší soubor zveřejnila Catherine Veysier-Belot, která uvádí, že z 37 nemocných 22 zemřelo v průběhu 2,7letého sledování [26]. Plicní fibróza s dušností a srdeční selhání jsou nejčastější příčiny úmrtí. Neurologické postižení může způsobovat ataxii či parézy, poruchu kognitivních funkcí a vést k postupnému zhoršování funkce CNS [3].

Vzhledem k tomu, že jde o málo známou nemoc, připojujeme podrobný přehled projevů a typické scintigrafické, CT a MRI obrazy s cílem přispět k časnější diagnostice.

Definice Erdheimovy-Chesterovy nemoci

Erdheimova-Chesterova nemoc je řazena do kategorie „*non Langerhans cell histiocytosis*“ a představuje systémovou formu diseminovaného juvenilního xantogranulomatózního onemocnění dle WHO klasifikace (tab. 1). Nemoc



Obr. 13. Xantalesma kolem očí pacienta, která se postupně zvětšují.



Obr. 14. Xantalesma kolem očí pacienta, která se postupně zvětšují.

způsobují proliferující pěníte histiocyty, které obsahují hojné množství lipidů. Klinické příznaky jsou způsobeny osteosklerózou dolních končetin. Do obrazu nemoci patří dále fibróza a histiocytární infiltrace oblasti retroperitonea, mediastina, plic, srdce, sleziny a jater, kůže či orbity a CNS. Postižení CNS má obvykle za následek neurologické příznaky a panhypopituitarismus. Někteří nemocní mají i kožní projevy [21–23]. Erdheimova-Chesterova nemoc se objevuje v dospělém věku. Věkové rozpětí nemocných s Erdheimovou-Chesterovou chorobou je 21–77 let s věkovým průměrem 54 let [24–26].

Klinické příznaky

Klasickým a téměř vždy přítomným projevem je osteoskleróza tibíí a femurů, která může způsobit bolesti. Mimokostní

postižení je u této nemoci popisováno v 50 % případů.

Více než polovina nemocných má další příznaky nemoci: horečku nejasného původu, úbytek hmotnosti, slabost, exoftalmus, diabetes insipidus, dysurii, bolesti břicha způsobené obstrukční uropatií, která vzniká důsledkem fibrotických změn v retroperitoneu. Mozek je postižen u jedné třetiny nemocných (u 60 z 203 popsaných případů) [3]. Postižení CNS způsobuje ataxii, parézy a diabetes insipidus. Pokud je postižen mozek, jsou nejčastějšími problémy cerebelární příznaky (ataxie, 41 %) a pyramidální příznaky (parézy, 45 %). Méně často jsou přítomny bolesti hlavy, neuropsychiatrické či kognitivní poruchy, senzorické poruchy či parézy hlavových nervů [27]. Diabetes insipidus bývá přítomen u 47 % nemoc-

ných, kteří mají postižení CNS [28–30]. V některých případech byly prvními příznaky bolesti kostí [31] nebo kožní příznaky [32].

U našeho pacienta byl prvním příznakem diabetes insipidus, který byl od roku 2004 po celé další 4 roky jediným příznakem této nemoci, teprve později se přidaly další neurologické symptomy – poruchy řeči, ataxie a lehká pravostranná hemiparéza, takže ve shodě s projevy popisovanými v literatuře.

Projevy nemoci v jednotlivých lokalizacích

Hlava

V oblasti hlavy je nejčastěji popisována infiltrace kůže kolem orbity (xantogranulomatózní kožní projevy kolem očí) a někdy také infiltrace orbity vedoucí k exoftalmu [33–36]. U našeho pacienta se xantogranulomová ložiska na kůži kolem očí objevila až po mnoha letech průběhu nemoci.

Centrální nervový systém (CNS)

Mimokostní postižení se uvádí v 50 % případů, neurologické příznaky popsali Lachenal et al u 60 z 203 zveřejněných případů [3]. Postižení CNS je tvořeno ložisky, která vychytávají kontrastní látky, a ty v nich setrvávají až po dobu dvou týdnů. Byly popsány i projevy nitrolební hypertenze a přítomnost měštnavé papily [37–40]. MRI zobrazení může pomoci v diferenciální diagnostice cerebrálního postižení.

Neurologické postižení je možno rozdělit do tří typů [41]:

- První typ je charakteristický infiltráty v oblasti kmene, v cerebelu a v mozku. Vyskytuje se u 44 % pacientů.
- Druhým typem (37 %) je meningeální postižení s tumory, které tvarem odpovídají meningeomům, a s nodulárním zduřením *dura mater*.
- Třetí typ (19 %) je spojením obou předchozích – infiltrativního postižení CNS a meningeálního postižení.

Optimálním způsobem jejich znázornění je MRI, ložiska dávají zvýšený signál v T2 váženém obraze a sytí se po aplikaci gadolinia v T1 váženém obraze. Byla popsána proloupaná retence kontrastní látky [3,42–45].

Hypofýza a hypothalamus

Diabetes insipidus bývá přítomen asi u 25 % případů. Tito nemocní mívají na MRI vyšetření ztrátu hyperintenzního signálu z posteriorního laloku hypofýzy a zesílení infundibula, případně infiltrace stopky hypofýzy. Tyto změny vedou k atrofií zadního laloku hypofýzy [39,46].

Diabetes insipidus bývá v některých případech prvním projevem nemoci, pak následují MRI vyšetření prokazující infiltrace v oblasti stopky hypofýzy. Někdy bývá v době stanovení diagnózy zjištěna i snížená hladina gonadotropinů a dalších hormonů [47–51].

Nález infiltrace v oblasti stopky hypofýzy je velký diferenciálně diagnostický problém. Je sice možné provedení biopsie tohoto infiltrátu, ale ne vždy biopsie infiltrátu vede k diagnóze. Sheu popisuje punkci infiltrátů s nálezem pseudoinflamatorní infiltrace a teprve až sekčně se potvrdila souvislost s Erdheimovou-Chesterovou nemocí [52]. V diferenciální diagnostice infiltrátů v oblasti infundibula a stopky hypofýzy připadá v úvahu neurosarkoidóza, Erdheimova-Chesterova nemoc, histiocytóza z Langerhansových buněk a lymfocytární hypofyzitida. Proto se při diferenciální diagnostice infiltrace stopky hypofýzy vždy doporučuje provedení vyšetření dolních končetin, zda nejsou známky Erdheimovy-Chesterovy nemoci, a dále vyšetření lokalizací typických pro systémové projevy histiocytózy z Langerhansových buněk a vyšetření plicních hilů, zda nejsou zvětšené hilové uzliny, což je zase typické pro sarkoidózu [53–63].

Také u našeho pacienta budila izolovaná infiltrace hypofýzy značné diagnostické rozpaky. Provedená stereotakticky navigovaná biopsie s odběrem materiálu k histologickému vyšetření přinesla pouze morfologický obraz záneřlivé infiltrace podobně, jak popsali i výše citovaní autoři. Proč cílená biopsie nepřinesla v našem případě ani v jiných, v literatuře popsaných případech histologickou diagnózu, můžeme pouze spekulovat a uvést analogii s neurodegenerativními projevy histiocytózy z Langerhansových buněk (LCH), kde byly i sekčně nalezeny pouze lymfocytární infiltráty a bylo spekulováno, že celé neurodegenerativní poškození

může mít podklad maligní chorobou indukované degenerativní změny. Je možné, že infiltrace CNS pěníými histiocyty provází intenzivní záneřlivá reakce, a proto cílené biopsie stopky hypofýzy tuto diagnózu nemusí odhalit.

Hrudník

V oblasti hrudníku může nemoc infiltrovat plíce a vést k plicní fibróze a může způsobit respirační insuficienci. Při zobrazovacích vyšetřeních jsou popisovány intersticiální infiltráty [64–70].

Infiltrace perikardu způsobuje perikardiální výpotek, který je nejčastějším kardiálním projevem této nemoci [71,72]. Dále byla popsána infiltrace myokardu, chlopní, koronárních arterií. Specifickým projevem je periaortální fibróza, takzvaná *coated aorta* [2,73–77]. K monitorování postižení srdce byla použita scintigrafie pomocí Ga-67 [78].

Selhání plic či kardiální slabost jsou nejčastějšími příčinami úmrtí těchto osob [73].

Při vyšetření hrudníku u našeho pacienta metodou CT s aplikací kontrastu, stejně jako při vyšetření břišní dutiny bylo popsáno zesílení stěny aorty, což odpovídá literárnímu popisu *coated aorta*.

Břicho

V oblasti břicha se nemoc nejčastěji projevuje retroperitoneálními infiltráty a fibrotizací. Tyto projevy vedou k obstrukční nefropatii. Zobrazovacími vyšetřeními je prokazatelná retroperitoneální a perirenální infiltrace a fibrotické změny. Pokud dominuje aktivita nemoci v oblasti retroperitonea, je možná změna s Ormondovou chorobou (idiopatická retroperitoneální fibróza) [79,80]. Literatura popisuje případy, kdy byly provedeny biopsie této zdánlivě maligní infiltrace retroperitonea a histologické hodnocení odebraného materiálu vyznělo nespecificky: „pojivová fibrózní tkáň s fokálními známkami záneřtu“ [81,82]. Diferenciálně diagnostické postupy při nálezů retroperitoneální fibrózy uvádějí citované publikace [83–85]. V některých případech právě retroperitoneální infiltrace, fibrotizace byla první známkou této nemoci [86,87], která případně způsobila hydronefrózu

[88] či akutní renální selhání [89–91]. Zcela výjimečně je přítomna infiltrace jater a dalších parenchymatózních orgánů [92].

Popisovaný pacient má sice již na CT zřetelné známky retroperitoneální fibrózy, ale zatím není narušen odtok moče z ledvin. Odtok moče však budeme monitorovat radioizotopovým vyšetřením ledvin a sonograficky, abychom závčas zjistili vznik obstrukční nefropatie.

Dolní a horní končetiny

Radiografické abnormality kostí končetin jsou typické, pravidelně se vyskytují symetricky na dolních, méně často horních končetinách. Denzita kosti je ložiskovitě či difúzně zvýšena, je patrné zesílení trabekul, skleróza a zesílení kortikalis. Proces postihuje hlavně diafýzy, metafýzy s minimálními změnami v epifýzách. Chester se domníval, že infiltrace kostní dřeni histiocyty naplněnými tukem byl primární jev a kostní reakce se sklerózou byla sekundární. To zůstalo pouze domněnkou a doposud není jasné, co spouští procesy vedoucí ke sklerotizaci kostí. Při MRI vyšetření je patrný obraz patologického signálu z postižených kostí [93–97].

Odchytky metabolismu skeletu od normálu je možné zobrazit jak pomocí klasické scintigrafie skeletu s aplikací techneciumpyrofosfátu, tak pomocí FDG-PET vyšetření. Scintigrafie skeletu však znázorňuje změny kostního metabolismu intenzivněji než FDG-PET zobrazení. Naopak FDG-PET může prokázat mimokostní patologie [98–105].

Publikace z poslední doby však vydvíhují zásadní přínos PET-CT vyšetření pro vyhodnocování léčebné odpovědi [106], a proto i v našem případě je PET-CT základem vyhodnocování léčebné odpovědi.

U našeho pacienta je již na rentgenových snímcích patrné zesílení kompakty stehenní kosti a dále v oblasti pánve; při CT vyšetření byly popsány i sklerotické změny v obratli, byť postižení páteře není pro tuto nemoc typické.

Scintigraficky byl obraz zcela jednoznačně patologický, s vysoce zvýšeným vychytáváním techneciumpyrofosfátu v patologických kostních ložiscích.

Zobrazení PET-CT bylo provedeno až v průběhu léčby, viz popis, ale zvýšená akumulace fluorodeoxyglukózy je patrná nejen v kostech se změněnou strukturou (SUV 3,6), ale i ve stěnách velkých tepen. Nález zcela koreluje s nálezem celotělového MRI, jehož výsledek uvádíme na obr. 18, 19 a 20.

Laboratorní známky

S průběhem nemoci souvisejí zvýšení zánětlivých parametrů (CRP), leukocytóza, trombocytóza, vysoká hodnota fibrinogenu a sedimentace erytrocytů [1–3].

Tyto parametry (CRP, fibrinogen, leukocytóza, trombocytóza) jsou zvýšené i u našeho pacienta.

Stanovení diagnózy

Morfologická diagnóza

Tato nemoc nejasného původu je histologicky charakterizována infiltrací histiocyty obsahujícími tuk (pěnitými histiocyty) a dále Toutonovými obrovskými mnohojadernými buňkami. Tyto buňky tvoří xantogranulomatózní a infiltrativní ložiska. Imunohistochemické vyšetření prokazuje u těchto buněk typický imunofenotyp (CD68+, CD1a-, S100-). Dle literatury je zde kolísání v expresi, a tedy pozitivitě znaku S100. U minoritního počtu pacientů s Erdheimovou-Chesterovou nemocí byl pozitivní, zatímco u většiny byl negativní [1,15,24,26,107–110]. Naproti tomu v expresi CD1a antigenu, jehož průkaz je typický pro LCH, byla shodně popsána negativita ve všech případech Erdheimovy-Chesterovy nemoci [24,111]. Zcela výjimečný je popis průkazu nekrózy kostní dřeni [112] anebo hemofagocytóza [113,114].

V námi popisovaném případě trepanobiopsie s histologickým hodnocením válečku jasně popsaly patologickou infiltraci kostní dřeni, značně masivní, dosahující 40–60 %, s odpovídajícími imunofenotypickými znaky.

Diferenciální diagnóza

V rámci diferenciální diagnózy je třeba odlišit Rosaiovu-Dorfmanovu nemoc (sinusovou histiocytózu s masivní lymfadenopatií), která způsobuje oboustranné zvětšení krčních uzlin. Histiocyty jsou u této nemoci podobné jako

při popisované nemoci, ale na rozdíl od ní je často přítomný kontakt histiocyty s lymfocyty (emperipolesis). Buňky sinusové histiocytózy jsou silně pozitivní pro S100 [115–117]. Podobně může vypadat strádající nemoc způsobená polyvinylpyrrolidinem [24].

Od histiocytózy z Langerhansových buněk (LCH) se Erdheimova-Chesterova choroba odlišuje v několika aspektech. Jednoznačným rozdílem je symetrická distribuce sklerotických změn skeletu u Erdheimovy-Chesterovy nemoci, zatímco u LCH se vyskytují nesymetrická osteolytická ložiska. LCH se vyskytuje u dětí a mladých dospělých, zatímco Erdheimova-Chesterova nemoc u osob mezi 21 a 77 lety věku. Průměrný věk postižených byl 54 let [24,26].

Léčba

Optimální léčba není známa, jsou známy pouze popisy případů, u nichž se zkoušely různé léčebné postupy. Obecně se dá říci, že optimální léčba není známa a prognóza je nejistá. Chemoterapie, radioterapie a steroidy nemají ve všech případech léčebný efekt a ke spontánní remisi na rozdíl od eozinofilního granulomu nedochází [26].

Nemoc se léčí podobně jako histiocytóza z Langerhansových buněk. Někteří autoři popisují příznivý účinek vinka-alkaloidů a kortikoidů [104]. Další s různými výsledky testovali léčbu pomocí cyklofosfamidů, případně metotrexátu a etoposidu [107,118,119].

Také interferon alfa byl u těchto pacientů používán v dávce 3–9 milionů jednotek 3× týdně. Dočasná částečná regrese nemoci byla popsána u nadpolovičního počtu nemocných [120,121]. V jednom případě navodil interferon alfa roky trvající kompletní remisi choroby [118].

Pokud se podávaly kortikoidy, byly účinné ve vysokých pulzních dávkách nebo injekčně přímo do ložisek nemoci. Nicméně uvádí se, že léčebný efekt kortikosteroidů i chemoterapie je podstatně menší než u LCH [120].

Cladribin neboli 2-chlorodeoxyadenosin je s úspěchem používán u histiocytózy z Langerhansových buněk a v několika případech bylo popsáno zásadní

Tab. 3. Přehled publikovaných léčebných postupů.

Lék	Účinek	Autoři
2-chlorodeoxyadenosin	výrazné zlepšení	122, 123, 124
interferon alfa	zřejmě pomáhá při kožních projevech, selhává při viscerálních projevech	26, 42, 45, 68, 73, 108, 119, 118, 121
thalidomid	zlepšení kožních projevů, neovlivnění neurologický projevů	2
vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací	parciální zlepšení	2, 130
kortikosteroidy, cyklofosfamid a interferon alfa	parciální zlepšení	2, 120
cyklofosfamid a prednison	zlepšení plicní formy	119, 122
cyklofosfamid, etoposid a intratekálně metotrexát	při závažném postižení CNS no response, v ostatních případech parciální léčebná odpověď	2, 26, 68
kortikosteroidy a vinblastin	různě intenzivní léčebná odpověď, od žádné po parciální remisi	2, 26, 40, 42, 68, 120
kortikosteroidy v monoterapii	různě intenzivní léčebná odpověď od žádné po minimální léčebnou odpověď	26, 42, 45, 68, 96, 97, 120
doxorubicin	malá léčebná odpověď	26, 68
cyklosporin	malá léčebná odpověď	26, 42, 45, 68, 97, 126
vesanoid	žádná léčebná odpověď, převaha toxicity	120
azathioprin	malá léčebná odpověď	120, 121
etoposid	malá léčebná odpověď	2, 122
metotrexát	žádná léčebná odpověď	106
mycofenolat mofetil, vinblastin a prednison	minimální léčebná odpověď	126
imatinib	v první práci [128] žádná léčebná odpověď, v druhé práci [129] u všech tří léčených velmi dobrá léčebná odpověď	128, 129
anakinra	léčebná odpověď u 2 pacientů	132
lenalidomid	léčebný efekt u nekrobiotického xantogranulomu	131
zoledronát a další bisfosfonáty	klinické zlepšení kostních symptomů	133, 134, 135

zlepšení u nemocných s Erdheimovou-Chesterovou nemocí [122,123] i u postižení CNS juvenilní xantogranulomatózou [124]. Používá se v dávce 0,14 mg/kg/den 5 dní po sobě. Přehled léčebných postupů uvádí Haroche [73] a informace o léčbě shrnuje tab. 3.

V jedné publikaci je popsán přínos kombinace prednisonu, vinblastinu a mykofenolát mofetilu [125].

Testována byla i léčebná aplikace stroncia pro bolesti v dolních končetinách [118]. Radioterapie má prokázaný paliativní a analgetický efekt při ozáření bolestivých končetin v dávce 24 Gy, zatímco dávka 10 Gy neměla žádoucí účinek. Zkušenosti s radioterapií CNS infiltrátů jsou malé, literatura popisuje 7 pacientů léčených cílenou radioterapií na CNS infiltráty, z toho u třech byla zaznamenána progresse a tři měli stabilní nález po dalších 6 měsících. Radio-

terapii lze využít k léčbě retrobulbárních infiltrátů, ale i tam je úspěch malý, Hoffmann uvádí, že záření v dávce 20 Gy nepřineslo efekt [94]. Z publikací vyplývá, že naděje na dosažení dlouhodobé regrese infiltrátů v CNS radioterapií není velká [126,127], lze ji použít na bolestivé změny končetin [107].

Z biologické léčby byl testován imatinib. Z 37 vyšetřených histologických preparátů byla u 32 prokázána v histocytech přítomnost genu PDGFRbeta (86,5 %). Celkem bylo imatinibem léčeno 6 pacientů s Erdheimovou-Chesterovou nemocí. V průběhu sledování se ukázalo, že léčebná odpověď na imatinib závisí od lokalizace procesu. V oblasti CNS došlo u 75 % léčených k progresi, zatímco postižení kardiovaskulárního aparátu zůstalo v průběhu léčby stabilní. Haroche uzavírá, že v uvedených případech nebyl prokázán zásadní přínos imatinibu

pro tyto nemocné [128]. Novější publikace popisuje léčebnou odpověď po imatinibu u tří pacientů [129]. Role imatinibu si tedy zaslouží jistě další testování u těchto nemocných. V několika případech byla s malým efektem použita i vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací kostní dřeně [130].

Do biologické léčby lze zařadit i aplikaci thalidomidu, pouze v jednom případě byl popisován přínos [2]. Do konce roku 2010 nebyla v Medline publikace popisující přínos lenalidomidu u Erdheimovy-Chesterovy nemoci, zveřejněna byla pouze jedna zpráva popisující výborný léčebný efekt lenalidomidu u nekrobiotického xantogranulomu, což je nemoc řazená dle WHO klasifikace krevních nemocí z roku 2008 do skupiny juvenilního xantogranulomu, podobně jako Erdheimova-Chesterova nemoc [131]. Tato fakta nás vedla k podání lenalido-

midu našemu pacientovi. V roce 2010 se také objevila první zpráva o léčebném účinku preparátu anakinra [132].

Do komplexní léčby patří také bisfosfonáty, výrazné zlepšení bylo popsáno po zoledronátu, zřejmě díky jeho brzdivému vlivu na produkci zánětlivých cytokinů makrofágy a jejich migraci [133–135].

Naše pracoviště má velmi dobré zkušenosti se 2-chlorodeoxyadenosinem u histiocytózy z Langerhansových buněk. 2-chlorodeoxyadenosin jsme použili také u jiného pacienta s Erdheimovou-Chesterovou nemocí a dosáhli jsme velmi dobré léčebné odpovědi dle klinického i PET-CT hodnocení, s výrazným poklesem akumulace fluorodeoxyglukózy v dlouhých kostech. To bylo důvodem, proč jsme se rozhodli pro 2-chlorodeoxyadenosin i u tohoto pacienta. V tomto popisovaném případě však 2-chlorodeoxyadenosinový léčebný režim dosáhl pouze částečné regrese infiltrátů v CNS dle MRI hodnocení a nevedl k žádnému poklesu akumulace fluorodeoxyglukózy v dlouhých kostech. Proto jsme v rámci léčby druhé linie podali lenalidomid, lék, u něhož byla popsána excelentní účinnost u jiné nemoci ze skupiny juvenilního xantogranulomu, konkrétně u pacienta s nekrobiotickým xantogranulomem. Výsledkem lenalidomidové léčby byla kompletní remise infiltrátů v CNS dle MRI zobrazení, zatímco míra akumulace fluorodeoxyglukózy v dlouhých kostech se po celou dobu léčby zvyšovala. Tuto diskrepanci neučíme vysvětlit.

Závěr

Jak Erdheimova-Chesterova nemoc, tak i LCH mají afinitu k stopce hypofýzy a hypotalamu. Při postižení těchto struktur je nutno vždy diferenciatně diagnosticky myslet na histiocytární onemocnění. A protože biopsie stopky hypofýzy či hypotalamu může způsobit trvalé poškození pacienta, jak tomu bylo i v našem případě, je nutné vždy pátrat, zda nejsou přítomny extrakraniální příznaky některé z nemocí, které připadají v úvahu. Pro diferenciatní diagnózu je nejdůležitější celotělové PET-CT vyšetření, které může prokázat extrakraniální projevy té nemoci, které vedla k poškození CNS.

Pro léčbu Erdheimovy-Chesterovy nemoci nebyl definován optimální postup. 2-chlorodeoxyadenosin se zdá být jednou z velmi účinných variant jak dle popisu v literatuře, tak i dle našich zkušeností. U jiného našeho pacienta tato léčba vedla k remisi s velmi výrazným poklesem akumulace fluorodeoxyglukózy v dlouhých kostech.

V tomto popisovaném případě však léčba 2-chlorodeoxyadenosinem vedla pouze k parciální remisi infiltrátů v mozku, zatímco míra akumulace 2-fluorodeoxyglukózy se zvyšovala. Při léčbě druhé linie, lenalidomidem, došlo k úplnému vymizení infiltrátů v CNS dle MRI vyšetření, ale k dalšímu nárůstu intenzity akumulace fluorodeoxyglukózy v dlouhých kostech dolních končetin. Pro uvedenou odlišnost léčebné odpovědi v jednotlivých lokalizacích neznáme vysvětlení.

Poděkování

Léčba pacienta se uskutečnila za laskavé podpory firmy Celgene s.r.o. z projektu *Compassionate Use Program* určeného pro pacienty se vzácnými hematooonkologickými onemocněními.

Literatura

1. Sverdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press 2008.
2. Dickson BC, Pethe V, Chung CT et al. Systemic Erdheim-Chester disease. *Virchows Arch* 2008; 452(2): 221–227.
3. Lachenal F, Cotton F, Desmurs-Clavel H et al. Neurological manifestations and neuroradiological presentation of Erdheim-Chester disease: report of 6 cases and systematic review of the literature. *J Neurol* 2006; 253(10): 1267–1277.
4. Kinkor Z, Koudela K Jr, Koudela K et al. Warfarinem vyvolaná hemoragická pseudocysta malé páneve u ženy s vrozeným genetickým defektem koagulace komplikovaná usuračním pseudoxantomem pánevní kosti napodobujícím Erdheim-Chesterovu nemoc. *Acta Chir Orthop Traum Čech* 2007; 74(2): 114–117.
5. Kinkor Z. Severe pulmonary involvement in Erdheim-Chester disease (case report). *Cesk Patol* 2001; 37(3): 114–117.
6. Kinkor Z. Závažné plicní postižení u Erdheim-Chesterovy nemoci. *Čs Patol* 2001; 37/46(3): 114–117.
7. Kolář J, Kučera V, Povýšil C et al. Erdheim-Chester disease. *Rofo* 1984; 141(6): 698–701.
8. Mergancová J, Kubes L, Elleder M. Xanthogranulomatous processes in the area of the large vessels. *Cesk Patol* 1986; 22(3): 145–150.
9. Mergancová J, Kubes L, Elleder M. A xanthogranulomatous process encircling large blood vessels (Erdheim-Chester disease). *Czech Med* 1988; 11(1): 57–64.
10. Kučera V, Čáp V, Kužel J et al. Vzácná příčina osteosklerózy: Erdheimův-Chesterův syndrom. *ČS Radiol* 1984; 38(6): 393–402.

11. Janková H, Říhová E. Juvenilní xanthogranulom. *Oftalmologie* 2007; 3: 214–218.
12. Vašáková M. Co je to Erdheimova nemoc? Kazuist Alergol Pneumol ORL 2006; 3(4): 22–25.
13. Mottl H, Koutecký J, Ganevová M. Strategie léčby histiocytózy z Langerhansových buněk u dětí. *Čes-slov Pediat* 1994; 49(2): 81.
14. Mottl H, Starý J. Histiocytóza z Langerhansových buněk u dětí – klinická diagnostika a současná léčba. *Čes-slov Pediat* 2007; 62(4): 200–225.
15. Plank L. Diagnostická patológia non-Langerhans cell histiocytóz. *Vnitř Lék* 2010; 56 (Suppl 2): 2539–2563.
16. Adam Z, Zahradová L, Krejčí M et al. Difúzní plošná normolipemická xantomatóza a nekrobiotický xantogranulom, asociované s monoklonální gamapatií – přínos PET-CT pro stanovení rozsahu nemoci a zkušenosti s léčbou. Popis dvou případů a přehled literatury. *Vnitř Lék* 2010; 56(11): 1158–1168.
17. Zahradová L, Adam Z, Feit J et al. Nekrobiotický xanthogranulom vzácná kožní komplikace u nemocného s mnohočetným myelomem. *Vnitř Lék* 2010; 56 (Suppl 2): 25179–25182.
18. Chester W. Über lipoigranulomatose. *Virchows Arch* 1930; 279: 561–602.
19. Jaffe HL. Hematologic, degenerative and inflammatory disease of bones and joints. Philadelphia, PA: Lea and Febiger 1972: 531–541.
20. Miller RL, Sheeler LR, Bauer TW et al. Erdheim-Chester disease. Case report and review of the literature. *Am J Med* 1986; 80(5): 1230–1236.
21. Corradi D, Maestri R, Palmisano A et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: clinicopathological features and differential diagnosis. *Kidney Int* 2007; 72(6): 742–753.
22. Alper MG, Zimmerman LE, Piana FG. Orbital manifestation of Erdheim-Chester disease. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1983; 81: 64–85.
23. Garg T, Chander R, Gupta T et al. Erdheim-Chester disease with cutaneous features in an Indian patient. *Skinmed* 2008; 7(2): 103–106.
24. Kenn W, Eck M, Allolio B et al. Erdheim-Chester disease: evidence for a disease entity different from Langerhans cell histiocytosis? Three cases with detailed radiological and immunohistochemical analysis. *Hum Pathol* 2000; 31(6): 734–739.
25. Kenn W, Stäbler A, Zachoval R et al. Erdheim-Chester disease: a case report and literature overview. *Eur Radiol* 1999; 9(1): 153–158.
26. Veyssier-Belot C, Cacoub P, Caparros-Lefebvre D et al. Erdheim-Chester disease: clinical and radiologic characteristics of 59 cases. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75(3): 157–169.
27. Perras B, Petersen D, Lorch H et al. Psychoneuroendocrine disturbances in a patient with a rare granulomatous disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110(5): 248–252.
28. Brodtkin CL, Wszolek ZK. Neurologic presentation of Erdheim-Chester disease. *Neurol Neurochir Pol* 2006; 40(5): 397–403.
29. De Abreu MR, Chung CB, Biswal S et al. Erdheim-Chester disease: MR imaging, anatomic, and histopathologic correlation of orbital involvement. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25(4): 627–630.
30. Salsano E, Savoiardo M, Nappini S et al. Late-onset sporadic ataxia, pontine lesion, and retroperitoneal fibrosis: a case of Erdheim-Chester disease. *Neurol Sci* 2008; 29(4): 263–267.
31. Sistermann R, Katthagen BD. Erdheim-Chester disease: a rare cause of knee and leg pain. *Arch Orthop Trauma Surg* 2000; 120(1–2): 112–113.
32. Yanagi T, Kato N, Yamane N et al. Verruca plana-like papules as a new manifestation of Erdheim-Chester disease. *Arch Dermatol* 2007; 143(7): 952–953.
33. Sivak-Callcott JA, Rootman J, Rasmussen SL et al. Adult xanthogranulomatous disease of the orbit and ocular ad-

nexa: new immunohistochemical findings and clinical review. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(5): 602–608.

34. Watermann DF, Kiesewetter F, Frosch PJ. Skin manifestations of Erdheim-Chester disease. Case report and review of the literature. *Hautarzt* 2001; 52(6): 510–517.
35. Hammond MD, Niemi EW, Ward TP et al. Adult orbital xanthogranuloma with associated adult-onset asthma. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2004; 20(4): 329–332.
36. Karcioğlu ZA, Sharara N, Boles TL et al. Orbital xanthogranuloma: clinical and morphologic features in eight patients. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2003; 19(5): 372–381.
37. Kujat C, Martin J, Püschel W. Die Erdheim-Chester Krankheit. *Radiologie* 1991; 31: 297–306.
38. Fink MG, Levinson DJ, Brown NL et al. Erdheim-Chester disease. Case report with autopsy finding. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115(6): 619–623.
39. Tien RD, Brasch RC, Jackson DE et al. Cerebral Erdheim-Chester disease: persistent enhancement with Gd-DTPA on MR images. *Radiology* 1989; 172(3): 791–792.
40. Martinez R. Erdheim-Chester disease: MR of intraaxial and extraaxial brain stem lesion. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16(9): 1787–1790.
41. Ernemann U, Skalej M, Hermisson M et al. Primary cerebral non-Langerhans cell histiocytosis: MRI and differential diagnosis. *Neuroradiology* 2002; 44(9): 759–763.
42. Babu RR, Lansen TA, Chadburn A et al. Erdheim-Chester disease of the central nervous system. Report of two cases. *J Neurosurg* 1997; 86(5): 888–892.
43. Bohlega S, Alwatban J, Tulbah A et al. Cerebral manifestation of Erdheim-Chester disease: clinical and radiologic findings. *Neurology* 1997; 49(6): 1702–1705.
44. Weidauer S, von Stuckrad-Barre S, Dettmann E et al. Cerebral Erdheim-Chester disease: case report and review of the literature. *Neuroradiology* 2003; 45(4): 241–245.
45. Wright RA, Hermann RC, Parisi JE. Neurological manifestations of Erdheim-Chester disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66(1): 72–75.
46. Shimada S, Ono K, Hashizume Y et al. Intracranial lesion of Erdheim-Chester disease. *Hum Pathol* 2007; 38(6): 950–951.
47. Grothe C, Urbach H, Bös M et al. Cerebellar syndrome, exophthalmos and secondary hypogonadism in Erdheim-Chester disease. *Nervenarzt* 2001; 72(6): 449–452.
48. Khamseh ME, Mollanai S, Hashemi F et al. Erdheim-Chester syndrome, presenting as hypogonadotropic hypogonadism and diabetes insipidus. *J Endocrinol Invest* 2002; 25(8): 727–729.
49. Kovacs K, Bilbao JM, Fornasier VL et al. Pituitary pathology in Erdheim-Chester disease. *Endocr Pathol* 2004; 15(2): 159–166.
50. Oweity T, Scheithauer BW, Ching HS et al. Multiple system Erdheim-Chester disease with massive hypothalamic-sellar involvement and hypopituitarism. *J Neurosurg* 2002; 96(2): 344–351.
51. Tritos NA, Weinrib S, Kaye TB. Endocrine manifestations of Erdheim-Chester disease (a distinct form of histiocytosis). *J Intern Med* 1998; 244(6): 529–535.
52. Sheu SY, Wenzel RR, Kersting R et al. Erdheim-Chester disease: a case report with multisystemic manifestation including testes, thyroid, and lymph nodes and a review of literature. *J Clin Pathol* 2004; 57(11): 1225–1228.
53. Bullmann C, Faust M, Hoffmann E et al. Five cases with central diabetes insipidus and hypogonadism as first presentation of neurosarcoidosis. *Eur J Endocrinol* 2000; 142(4): 365–372.
54. Mahnel R, Tan KH, Fahlbusch R et al. Problems in differential diagnosis of non Langerhans cell histiocytosis with pituitary involvement: case report and review of literature. *Endocr Pathol* 2002; 13(4): 361–368.
55. Sheen KC, Chang CC, Chang TC et al. Thickened pituitary stalk with central diabetes insipidus: report of 3 cases. *J Formos Med Assoc* 2001; 100(3): 198–204.
56. Takao T, Asaba K, Tanaka H et al. A case of of lymphocytic infundibuloneurohypophysitis showing diabetes

- insipidus followed by anterior hypopituitarism associated with thrombocytopenia. *Endocr J* 2000; 47(3): 285–291.
57. Tashiro T, Sano T, Xu B et al. Spectrum of different types of hypophysitis: a clinicopathologic study hypophysitis in 31 cases. *Endocr Pathol* 2002; 13(3): 183–185.
58. Mohn A, Fahlbusch R, Dörr HG. Panhypopituitarism associated with diabetes insipidus in a girl with a suprasellar arachnoid cyst. *Horm Res* 1999; 52(1): 35–38.
59. Folkerth RD, Price DL Jr, Schwartz M et al. Xanthomatous hypophysitis. *Am J Surg Pathol* 1998; 22(6): 736–741.
60. Athanasou NA, Barbatis C. Erdheim-Chester disease with epiphyseal and systemic disease. *J Clin Pathol* 1993; 46(5): 481–482.
61. Augoustides JG, Szeto WY. Unmasked diabetes insipidus after pericardial drainage and biopsy for pericardial effusion in association with Erdheim-Chester disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136(1): 217–218.
62. Rushing EJ, Kaplan KJ, Mena H et al. Erdheim-Chester disease of the brain: cytological features and differential diagnosis of a challenging case. *Diagn Cytopathol* 2004; 31(6): 420–422.
63. Reithmeier T, Trost HA, Wolf S et al. Xanthogranuloma of the Erdheim-Chester type within the sellar region: case report. *Clin Neuropathol* 2002; 21(1): 24–28.
64. Allen TC, Chavez-Barrios P, Shetlar DJ et al. Pulmonary and ophthalmic involvement with Erdheim-Chester disease: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128(12): 1428–1431.
65. Kambouchner M, Colby TV, Demenge C et al. Erdheim-Chester disease with prominent pulmonary involvement associated with eosinophilic granuloma of mandibular bone. *Histopathology* 1997; 30(4): 353–358.
66. Krüger S, Krop C, Wibmer T et al. Erdheim-Chester disease: a rare cause of interstitial lung disease. *Med Klin (Munich)* 2006; 101(7): 573–576.
67. Protopapadakis C, Antoniou KM, Nicholson AG et al. Erdheim-Chester disease: pulmonary presentation in a case with advanced systemic involvement. *Respiration* 2009; 77(3): 337–340.
68. Shamburek RD, Brewer HB Jr, Gochuico BR. Erdheim-Chester disease: a rare multisystem histiocytic disorder associated with interstitial lung disease. *Am J Med Sci* 2001; 321(1): 66–75.
69. Rush WL, Andriko JA, Galateau-Salle F et al. Pulmonary pathology of Erdheim-Chester disease. *Mod Pathol* 2000; 13(7): 747–754.
70. Vašáková M, Fiala P, Kinkor Z. Erdheim-Chester disease: a case report. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56(2): 115–117.
71. Vaglio A, Corradi D, Maestri R et al. Pericarditis heralding Erdheim-Chester disease. *Circulation* 2008; 118(14): e511–e512.
72. Serratrice J, Granel B, De Roux C et al. “Coated aorta”: a new sign of Erdheim-Chester disease. *J Rheumatol* 2000; 27(6): 1550–1553.
73. Haroche J, Amoura Z, Dion E et al. Cardiovascular involvement, an overlooked feature of Erdheim-Chester disease: report of 6 new cases and a literature review. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83(6): 371–392.
74. Bassou D, El Kharras A, Taoufik AT et al. Cardiac Erdheim-Chester. *Intern Med* 2009; 48(1): 83–84.
75. Dion E, Graef C, Haroche J et al. Imaging of thoracoabdominal involvement in Erdheim-Chester disease. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183(5): 1253–1260.
76. Granier M, Micheau A, Serre I. A rare cause of cardiac tumour: an Erdheim-Chester disease with cardiac involvement co-existing with an intracerebral Langerhans cell histiocytosis. *Eur Heart J* 2008; 29(16): 1929–1935.
77. Loeffler AG, Memoli VA. Myocardial involvement in Erdheim-Chester disease. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128(6): 682–685.
78. Kudo Y, Iguchi N, Sumiyoshi T et al. Dramatic change of Ga-67 citrate uptake before and after corticosteroid therapy in a case of cardiac histiocytosis (Erdheim-Chester disease). *J Nucl Cardiol* 2006; 13(6): 867–869.

79. Loddenkemper K, Hoeyr B, Loddenkemper C et al. A case of Erdheim-Chester disease initially mistaken as Ormond's disease. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4(1): 50–55.
80. Bangard C, Lotz J, Rosenthal H et al. Erdheim-Chester disease versus multifocal fibrosis and Ormond's disease: a diagnostic dilemma. *Clin Radiol* 2004; 59(12): 1136–1141.
81. Murray M, Marshall M, England E et al. Erdheim-Chester disease. *Clin Radiol* 2001; 56(6): 481–484.
82. Haroche J, Amoura Z, Touraine P et al. Bilateral adrenal infiltration in Erdheim-Chester disease. Report of seven cases and literature review. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(6): 2007–2012.
83. Pickhardt PJ, Bhalla S. Unusual nonneoplastic peritoneal and subperitoneal conditions: CT findings. *Radiographics* 2005; 25(3): 719–730.
84. Scheer M, Hon M, Fruauff AA et al. Perinephric xanthogranulomatosis: CT diagnosis and confirmation by CT-guided percutaneous biopsy. *Clin Imaging* 2000; 24(2): 64–67.
85. Surabhi VR, Menias C, Prasad SR et al. Neoplastic and non-neoplastic proliferative disorders of the perirenal space: cross-sectional imaging findings. *Radiographics* 2008; 28(4): 1005–1017.
86. Colin P, Ballereau C, Lambert M et al. Retroperitoneal infiltration as the first sign of Erdheim-Chester disease. *Int J Urol* 2008; 15(5): 455–456.
87. Moore FO, Berne JD, Fox AD. Mesenteric panniculitis and Erdheim-Chester disease: xanthogranulomatous diseases confused with malignancy. *J Am Coll Surg* 2007; 204(2): 326–327.
88. Droupy S, Attias D, Eschwege P et al. Bilateral hydro-nephrosis in a patient with Erdheim-Chester disease. *J Urol* 1999; 162(6): 2084–2085.
89. O'Rourke R, Wong DC, Fleming S et al. Erdheim-Chester disease: a rare cause of acute renal failure. *Australas Radiol* 2007; 51: B48–B51.
90. Verdalles U, Goicoechea M, García de Vinuesa S et al. Erdheim-Chester disease: a rare cause of renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(6): 1776–1777.
91. Wimpissinger TF, Scherthaner G, Feichtinger H et al. Compression of kidneys in Erdheim-Chester disease of retroperitoneum: open surgical approach. *Urology* 2005; 65(4): 798.
92. Gupta A, Aman K, Al-Babtain M et al. Multisystem Erdheim-Chester disease; a unique presentation with liver and axial skeletal involvement. *Br J Haematol* 2007; 138(3): 280.
93. Canbaz F, Dabak N, Baris S et al. Erdheim-Chester disease: 99mTc-MDP bone scan provides the diagnosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(8): 998.
94. Dion E, Graef C, Miquel A et al. Bone involvement in Erdheim-Chester disease: imaging findings including periostitis and partial epiphyseal involvement. *Radiology* 2006; 238(2): 632–639.
95. Girszyn N, Arnaud L, Villain D et al. Usefulness of combined positron emission tomography and computed tomography imaging in Erdheim-Chester disease. *Rev Med Interne* 2007; 28(11): 770–774.
96. Hoffmann EM, Müller-Forell W, Pitz S et al. Erdheim-Chester disease: a case report. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242(9): 803–807.
97. Gottlieb R, Chen A. MR findings of Erdheim-Chester disease. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26(2): 257–261.
98. Nakahara T, Suzuki T, Uno K et al. 18F-FDG positron emission tomographic imaging in Erdheim-Chester disease with skeletal and extra-skeletal involvement. *Leuk Lymphoma* 2006; 47(5): 935–937.
99. Namwongprom S, Núñez R, Kim EE et al. Tc-99m MDP bone scintigraphy and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) imaging in Erdheim-Chester disease. *Clin Nucl Med* 2007; 32(1): 35–38.
100. Blum R, Seymour JF, Hicks RJ. Role of 18FDG-positron emission tomography scanning in the management of histiocytosis. *Leuk Lymphoma* 2002; 43(11): 2155–2157.

101. Palotás A, Bogáts G, Lázár M et al. Radiopharmaceutical diagnosis of Erdheim-Chester's disease. *Nucl Med Commun* 2007; 28(1): 63–65.
102. Spyridonidis TJ, Giannakenas C, Barla P et al. Erdheim-Chester disease: a rare syndrome with a characteristic bone scintigraphy pattern. *Ann Nucl Med* 2008; 22(4): 323–326.
103. Zanglis A, Valsamaki P, Fountos G. Erdheim-Chester disease: symmetric uptake in the (99m)Tc-MDP bone scan. *Hell J Nucl Med* 2008; 11(3): 164–167.
104. Kim EE, Romero JA. Erdheim-Chester disease demonstrated with bone radiograph and scans. *Clin Imaging* 1997; 21(5): 328–331.
105. Koziolek MJ, Kunze E, Müller A et al. Erdheim-Chester disease. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130(1–2): 25–28.
106. Arnaud L, Malek Z, Archambaud F et al. 18F-fluoro-deoxyglucose-positron emission tomography scanning is more useful in followup than in the initial assessment of patients with Erdheim-Chester disease. *Arthritis Rheum* 2009; 60(10): 3128–3138.
107. Matsui K, Nagata Y, Hiraoka M. Radiotherapy for Erdheim-Chester disease. *Int J Clin Oncol* 2007; 12(3): 238–241.
108. Perlat A, Decaux O, Sébillot M et al. Erdheim-Chester disease with predominant mesenteric localization: lack of efficacy of interferon alpha. *Joint Bone Spine* 2009; 76(3): 315–317.
109. Vanichaniramol N, Kingpetch K, Buranasupkajorn P et al. Erdheim-Chester disease. *Intern Med* 2008; 47(18): 1633–1634.
110. Ono K, Oshiro M, Uemura K et al. Erdheim-Chester disease: case report with immunohistochemical and biochemical examination. *Hum Pathol* 1996; 27(1): 91–95.
111. Egan AJ, Boardman LA, Swensen SJ et al. Erdheim-Chester disease: clinical, radiologic and histopathologic findings in five patients with interstitial lung disease. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(1): 17–26.
112. Kim NR, Ko YH, Choe YH et al. Erdheim-Chester disease with extensive marrow necrosis: a case report and literature review. *Intern J Surg Pathol* 2001; 9(1): 73–79.
113. Busemann C, Kallinich B, Schwesinger G et al. Erdheim-Chester disease with hemophagocytosis. *Ann Hematol* 2007; 86(11): 847–849.
114. Rao RN, Chang CC, Uysal N et al. Fulminant multisystem non-langerhans cell histiocytic proliferation with hemophagocytosis: a variant form of Erdheim-Chester disease. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129(2): e39–e43.
115. Lopez P, Estes ML. Immunohistochemical characterization of the histiocytes in sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: analysis of an extraosseal case. *Hum Pathol* 1989; 20(7): 711–715.
116. Bonetti F, Chilosi M, Menestrina F et al. Immunohistochemical analysis of Rosai-Dorfman histiocytosis. A disease of S-100 + CD1-histiocytes. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1987; 411(2): 129–135.
117. Foucar E, Rosai J, Dorfman R. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): review of the entity. *Semin Diagn Pathol* 1990; 7(1): 19–73.
118. Braithe F, Boxrud C, Esmali B et al. Successful treatment of Erdheim-Chester disease, a non-Langerhans-cell histiocytosis, with interferon-alpha. *Blood* 2005; 106(9): 2992–2994.
119. Bourke SC, Nicholson AG, Gibson GJ. Erdheim-Chester disease: pulmonary infiltration responding to cyclophosphamide and prednisolone. *Thorax* 2003; 58(11): 1004–1005.
120. Haroche J, Amoura Z, Trad SG et al. Variability in the efficacy of interferon alpha in Erdheim-Chester disease by patient and site of involvement: results in eight patients. *Arthritis Rheum* 2006; 54(10): 3330–3336.
121. Esmali B, Ahmadi A, Tang R et al. Interferon therapy for orbital infiltration secondary to Erdheim-Chester disease. *Am J Ophthalmol* 2001; 132(6): 945–947.
122. Myra C, Sloper L, Tighe PJ et al. Treatment of Erdheim-Chester disease with cladribine: a rational approach. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(6): 844–847.
123. Sheidow TG, Nicolle DA, Heathcote JG. Erdheim-Chester disease: two cases of orbital involvement. *Eye (Lond)* 2000; 14(4): 606–612.
124. Rajendra B, Duncan A, Parslew R et al. Successful treatment of central nervous system juvenile xanthogranulomatosis with cladribine. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52(3): 423–415.
125. Jendro MC, Zeidler H, Rosenthal H et al. Improvement of Erdheim-Chester disease in two patients by sequential treatment with vinblastine and mycophenolate mofetil. *Clin Rheumatol* 2004; 23(1): 52–56.
126. Mascalchi M, Nencini P, Nistri M et al. Failure of radiation therapy for brain involvement in Erdheim-Chester disease. *J Neurooncol* 2002; 59(2): 169–172.
127. Miller RC, Villà S, Kamer S et al. Palliative treatment of Erdheim-Chester disease with radiotherapy: a Rare Cancer Network study. *Radiother Oncol* 2006; 80(3): 323–326.
128. Haroche J, Amoura Z, Charlotte F et al. Imatinib mesylate for platelet-derived growth factor receptor-beta-positive Erdheim-Chester histiocytosis. *Blood* 2008; 111(11): 5413–5415.
129. Janku F, Amin HM, Yang D et al. Response of histiocytoses to imatinib mesylate: fire to ashes. *J Clin Oncol* 2010; 28(31): e633–e636.
130. Boissel N, Wechsler B, Leblond V. Treatment of refractory Erdheim-Chester disease with double autologous hematopoietic stem-cell transplantation. *Ann Intern Med* 2001; 135(9): 844–845.
131. Silapunt S, Chon SY. Generalized necrobiotic xanthogranuloma successfully treated with lenalidomide. *J Drugs Dermatol* 2010; 9(3): 273–276.
132. Aouba A, Georgin-Lavielle S, Pagnoux C et al. Rationale for efficacy of interleukin-1 targeting in Erdheim-Chester disease. *Blood* 2010; 116(20): 4070–4076.
133. Srikulmontree T, Massey HD, Roberts WN. Treatment of skeletal Erdheim-Chester disease with zoledronic acid: case report and proposed mechanisms of action. *Rheumatol Int* 2007; 27(3): 303–307.
134. Eyigör S, Kirazlı Y, Memis A et al. Erdheim-Chester disease: the effect of bisphosphonate treatment – a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86(5): 1053–1057.
135. Mossetti G, Rendina D, Numis FG et al. Biochemical markers of bone turnover, serum levels of interleukin-6/interleukin-6 soluble receptor and bisphosphonate treatment in Erdheim-Chester disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(2): 232–236.
136. Tan IB, Padhy AK, Thng CH et al. Intensely hypermetabolic extra-axial brainstem tumor in Erdheim-Chester disease. *Clin Nucl Med* 2009; 34(9): 604–607.

Sekundární angiosarkomy po konzervativní léčbě nádorů prsu

Secondary Angiosarcomas after Conservation Treatment for Breast Cancers

Vojtíšek R.¹, Kinkor Z.², Fínek J.¹

¹ Radioterapeutické a onkologické oddělení, FN Plzeň

² Šiklův ústav patologie, LF UK v Plzni a FN Plzeň

Souhrn

Východiska: Kancerogenní efekt ionizujícího záření byl prokázán již pár let poté, co se začalo používat v lékařství. Ionizující záření působí malé, přesto detekovatelné riziko vzniku nejen karcinomů, ale i sarkomů kostí a měkkých tkání. V posledních dvaceti letech jsou v literatuře stále častěji popisovány angiosarkomy vycházející z ozářeného prsu, což je způsobeno tím, že přibývá množství žen, které byly léčeny konzervativními chirurgickými postupy s nutností následné radiotherapie. Angiosarkomy mohou vycházet buď z endotelu lymfatických cév – lymfangiosarkomy, anebo z endotelu krevních cév – hemangiosarkomy. Většina hemangiosarkomů vyrůstajících na kůži prsu vznikla v ozářeném terénu po zachovném chirurgickém výkonu – tzv. sekundární angiosarkomy. Lymfangiosarkom vzniká typicky na končetině s chronickým lymfedémem – Stewart-Trevesův syndrom. **Případy:** V našem článku popisujeme tři případy angiosarkomů vzniklých v ozářeném prsu po konzervativní léčbě karcinomu prsu, které jsme pozorovali na našem pracovišti. Ve všech případech se jednalo o hemangiosarkom. Rovněž předkládáme literární přehled. **Závěr:** Paradoxní je, že pokles v použití radiotherapie na oblast hrudní stěny a oblast axily by mohl vést k redukci incidence angiosarkomů, zatímco zvýšení použití konzervativních operačních postupů s následnou radiotherapií může tuto frekvenci naopak zvyšovat. Je potřeba věnovat zvláštní péči kožním lézím a změnám vzniklým po prs zachovných výkonech a zejména těm, kde je přitomno zesílení kožního krytu, protože i zde má zásadní prognostický význam časná diagnóza.

Klíčová slova

sekundární angiosarkom – radiotherapie – karcinom prsu – prs šetřící léčba

Summary

Backgrounds: The cancerogenic effect of ionizing radiation was documented just several years after it started to be used as a treatment option. Ionizing radiation produces a small but detectable risk of carcinoma as well as bone and soft tissue sarcomas. Over the past 20 years angiosarcomas arising from the area of the irradiated breast have been reported with increasing frequency as the number of women undergoing the breast conserving surgery with consecutive radiotherapy has increased also. Angiosarcomas can originate from either lymphatic or capillary endothelium, namely lymphangiosarcomas and haemangiosarcomas. The most of haemangiosarcomas arising from the breast skin developed in the irradiated area after breast conserving procedure – secondary angiosarcomas. Lymphangiosarcoma is typically associated with longstanding extremity lymphedema – Stewart-Treves syndrome. **Cases:** We report three cases of angiosarcomas which occurred in this region after breast conserving treatment and we also review the literature. **Conclusion:** Paradoxically, the decrease in the use of radiotherapy to the post-mastectomy chest wall and the axillary area is expected to reduce the incidence of angiosarcomas, while the increase in the use of breast conserving procedure plus radiotherapy could lead to increased incidence of angiosarcomas in the residual breast tissue. Special attention should be paid to skin lesions and changes occurring after breast conserving treatment and especially to the ones with the skin thickening. The early detection and diagnosis has the crucial prognostic value.

Key words

secondary angiosarcoma – radiotherapy – breast cancer – breast conserving treatment

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 zaslané do biomedicínských časopisů.

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



MUDr. Radovan Vojtíšek

Radioterapeutické a onkologické oddělení

FN Plzeň

Alej Svobody 80

304 60 Plzeň

e-mail: vojtisekr@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 23. 5. 2011

Přijato/Accepted: 19. 9. 2011

Úvod

Kancerogenní efekt ionizujícího záření byl prokázán již pár let poté, kdy se začalo používat v lékařství. Několik případů kožních nádorů u pracovníků chronicky exponovaných ionizujícímu záření popsali na počátku 20. století Porter a White [1]. Ionizující záření působí malé, přesto detekovatelné riziko vzniku nejen karcinomů, ale i sarkomů kostí a měkkých tkání. Radiačně indukované sarkomy byly poprvé zaznamenány ve 20. letech minulého století ve Spojených státech amerických u pracovníků natírajících radiem hodinové ciferníky [2]. Radiačně indukované sarkomy, konkrétně fibrosarkom a osteosarkom, po radioterapii nádoru prsu byly poprvé literárně popsány Warrenem a Sommerem v roce 1936 [3], resp. Hatcherem v roce 1945 [4]. Nejčastějšími postradiačními sarkomy v různých lokalizacích jsou maligní fibrózní histiocytom [5,6], fibrosarkom [7], osteosarkom a angiosarkom [8]. Angiosarkomy jsou jednou z nejméně častých forem postradiačních sarkomů, ale jednou z nejčastějších forem vyrůstajících v prsním parenchymu [9]. V posledních dvaceti letech jsou v literatuře stále častěji popisovány angiosarkomy vycházející z ozářeného prsu, což je způsobeno tím, že přibývá množství žen, které byly léčeny konzervativními chirurgickými postupy s nutností následné radioterapie [10–12].

Angiosarkomy mohou vycházet buď z endotelu lymfatických cév – lymfangiosarkomy, anebo z endotelu krevních cév – hemangiosarkomy. Dříve byly popisovány dohromady vlivem špatné a neucelené klasifikace. I dnes, přes použití nejrůznějších imunohistochemických metod, jsou často kategorizovány společně [13]. Hemangiosarkomy jsou obvykle lokalizovány na kůži nebo na povrchových měkkých tkáních [14] a většina z těch, vyrůstajících na kůži prsu, vznikla v ozářeném terénu po zachovném chirurgickém výkonu [9] – tzv. sekundární angiosarkomy. Kožní lymfangiosarkom vzniká typicky na končetině s chronickým lymfedémem – klasickým příkladem je Stewartův-Trevesův syndrom [15].

Virtanen et al [16] uvádí při desetiletém follow-up kumulativní věkově standardi-

zovanou incidenci sekundárních angiosarkomů všech lokalizací 0,02/1 000 pacientů neléčených radioterapií. Naproti tomu po radioterapii ($\pm$ chemoterapii) je kumulativní incidence sekundárních angiosarkomů 0,06/1 000 pacientů. Vyšší riziko je zejména u pacientů léčených jak radioterapií, tak i chemoterapií. Relativní riziko vzniku angiosarkomu u pacientek, které podstoupily léčbu karcinomu prsu je podle National Cancer Institute 15,9 [17].

Na našem pracovišti jsme za posledních 10 let pozorovali výskyt sekundárního angiosarkomu prsu u 3 pacientek, jejichž kazuistiky budou dále v textu následovat. Literárně je popsáno pouze něco málo přes stovku případů sekundárního angiosarkomu po konzervativní chirurgické léčbě karcinomu prsu.

Kazuistika č. 1

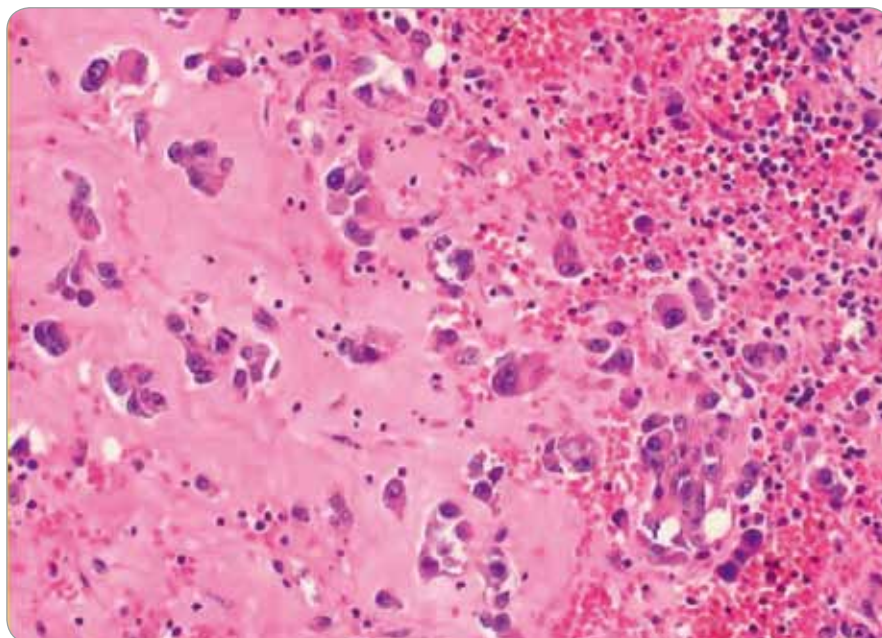
72letá pacientka podstoupila v 12/2004 parciální resekci pravého prsu a exenteraci axily s nálezem invazivního ductálního karcinomu v dolním vnitřním kvadrantu (pT2pN1b1M0, G1, ER 86 %, PR 42 %, MiB1 17 %, HER2/neu negativní, uzliny 2/19 pozitivní). Následně absol-



Obr. 1. CT obraz hemangiosarkomu pravého prsu (pacient č. 1). Nepravidelný tumorózní útvar v pravém prsu o velikosti 4,5 x 5 cm.

vovala v období 2–4/2005 adjuvantní radioterapii pravého prsu a svodné lymfatické oblasti 50 Gy X svazkem s dávkovou eskalací na oblast lůžka tumoru o 17,6 Gy elektronovým svazkem. Akutní postradiační kožní reakce měla charakter syté erytematózní dermatitidy difúzně a deskvamáční dermatitidy v pravém nadklíčku. Poté byla léčena adjuvantní hormonální terapií v celkové době 5 let (tamoxifen 2 roky, exemestan 3 roky).

Při následných USG a MG kontrolách bylo zjištěno pouze zesílení kožního krytu



Obr. 2. Histologický obrázek hemangiosarkomu (pacient č. 1). Pod epidermis se nachází sklerotická až hyalinně přeměněná dermis s četnými ložisky hemoragií. Pouze místy lze zastihnout izolované či v drobných hnízdech uspořádané epiteloide vyhlížející elementy simulující recidivu karcinomu. Tumor byl na několik cytokeratinů (epitelový marker) negativní, a naopak nádorové elementy exprimovaly CD31, CD34 a FVIII (cévní markery), což vedlo k diagnóze angiosarkomu.



Obr. 3. Zarudlé kožní infiltráty ve střední a mediální části jizvy po pravostranné ablaci prsu signalizující recidivu angiosarkomu (pacient č. 1).

pravého prsu a postoperační a post-radiační změny periareolárně a směrem k dolnímu vnitřnímu kvadrantu. Klinicky byla kůže klidná. V 2/2008 byl již klinicky patrný drobný hematom v horním vnitřním kvadrantu (pacientka udávala pád ze štaflí), v 3/2008 při USG vyšetření bylo opět popsáno pouze zesílení kožního

krytu. Na další klinické kontrole v 5/2008 bylo již zjištěno v oblasti, kde byl původně hematom, vyvýšené ložisko s navaltými okraji a černou krustou na povrchu, bradavka pravého prsu byla výrazně zarudlá. Ihned byla odeslána na chirurgické oddělení a indikována k ablaci pro suspektivní recidivu základního onemocnění.



Obr. 4. Lividní lentikuly ve střední části jizvy, které se objevily 6 měsíců od vzniku kožních infiltrátů na obr. 3 (pacient č. 1).

Na předoperačně provedeném CT vyšetření v 5/2008 byl popsán nepravidelný tumorózní útvar v pravém prsu o velikosti $4,5 \times 5$ cm (obr. 1). Týž měsíc podstoupila pacientka ablaci pravého prsu s následujícím histologickým nálezem – v kůži a podkoží polokulovité ložisko $25 \times 25 \times 7$ mm, povrchově ulcerované, prokrvácené až vaskularizované, tmavě červené barvy. V dermis zastižena rozsáhle prokrvácená tkáň, desmoplasticky změněná s ložisky low grade hemangiosarkomu (obr. 2). Následně bylo indikováno pouhé pečlivé sledování. V 8/2008 byl v mediálním okraji jizvy klinicky patrný výsev cca 4 ložisek lividního charakteru s hematodem v podkoží, v laterálním okraji jizvy 2 ložiska. V 9/2008 jí byla provedena široká excize obou polů jizvy s tímto histologickým nálezem – v papilární i retikulární dermis zastižena ložiska infiltrativně rostoucího low grade hemangiosarkomu. Nadále bylo opět doporučeno pouze sledování. Při USG vyšetření v 4/2009 byly nalezeny 2 suspektivní uzliny v levém axilárním výběžku a v přední axilární řase, v 5/2009 byla provedena punkce jedné uzliny pod USG kontrolou – v materiálu byly nalezeny struktury high grade angiosarkomu, který byl tvořen nepravidelnými kapilárními strukturami a místy měl nediferencovanou vřetenobuněčnou složku. Nádorové buňky byly CD34, F8, AE1, AE3, CAM5.2 negativní a CD31, aktin pozitivní, proliferační aktivita 25 %. Následně v 6/2009 podstoupila pacientka ablaci levého prsu – na rozhraní dolních kvadrantů a těsně pod bradavkou byla nalezena tmavě fialově červená ložiska průměru 8 mm, 30 mm, 4 mm a 8 mm, těsně pod kůží. Histologicky byla všechna ložiska tvořena strukturami infiltrativně rostoucího angiosarkomu na úrovni výrazně fibrotické dermis. Ve dvou ze sedmi nalezených lymfatických uzlin byly nalezeny metastázy angiosarkomu. V 7/2009 se kolem jizvy vpravo objevila 3 ložiska vzhledu hematomu, imponující však jako recidivy. V 11/2009 byly zjištěny v mediální a střední části jizvy vpravo zarudlé kožní infiltráty (obr. 3), při kontrole v 2/2010 byly bez výraznější progrese a v 6/2010 se na jejich místě objevily lividní lentikuly (obr. 4). Na další kontroly se již pacientka nedostavila, podle telefonického rozhovoru s ní dochází k lokální



Obr. 5. Postradiační hemangiosarkom (pacient č. 2). Tmavě červené až černé nepravidelné ložisko cca 3 mm nad niveau, další červené ploché ložisko v jeho blízkosti mediálně.

progresi, ulceraci a krvácení, ložiska jsou převazována na spádovém chirurgickém pracovišti.

Kazuistika č. 2

67letá pacientka podstoupila v 9/2004 parciální resekci levého prsu a exente-

raci axily s nálezem invazivního duktálního karcinomu v horním zevním kvadrantu (pT1cpN0M0,G2, ER 94 %, PR 78 %, MiB1 22 %, HER2/neu negativní). Následně v období 11/2004–1/2005 absolvovala adjuvantní radioterapii levého prsu, axily a nadklíčku 50 Gy X svaz-



Obr. 6. Lokální recidiva hemangiosarkomu (pacient č. 2). Nařalovělé papulky v laterální části jizvy po ablaci.

kem s dávkovou eskalací na oblast lůžka tumoru o 13,2 Gy elektronovým svazkem. Akutní postradiační kožní reakce měla charakter vlhké deskvamační dermatitidy v levé axile a pod levým prsem. Dále pokračovala v adjuvantní hormonální terapii tamoxifenem v celkové době 5 let do 9/2009.

Klinicky byl v levém prsu patrný lymfedém již od ukončení radioterapie, při USG kontrole v 9/2005 byl popsán nápadný lymfedém v jeho horním zevním kvadrantu a nad celým levým prsem nápadně ztlustěný kožní kryt. Při další USG kontrole v 3/2006 byly popsány výraznější fibrózní změny v ozářeném prsu. Při klinické kontrole v 9/2008 byl levý prs klinicky již bez lymfedému, byly však patrné teleangiektázie kolem levého klíčku, které se ještě zvýraznily do další kontroly v 3/2009. Při USG kontrole v 3/2009 byly opět popsány pouze postradiační změny levého prsu. V 8/2009 byla pacientka odeslána chirurgem na kožní kliniku pro suspektní melanom na levém prsu – nález kožního lékaře: v levém nadklíčku radiodermatitida s četnými teleangiektáziemi, pod prsním dvorcem nepravidelná ploška asi 2,5 × 1 cm tmavě fialová, ve dvou místech s černou krustou. Klinicky i dermatoskopicky cévní léze – hematom. Bez nutnosti excize, kontrola za měsíc. V 9/2009 absolvovala kontrolu na radio-terapeutické ambulanci, při které udávala občasné krvácení z ložiska. Oba prsy byly bez hmatné rezistence, pod dvorcem levého prsu tmavě červené až černé nepravidelné ložisko vystupující cca 2–3 mm nad niveau, v jeho blízkosti je červené ploché kulovité ložisko na ploše cca 1 cm² (obr. 5), v levém nadklíčku postradiační teleangiektázie. I přes stanovisko dermatologa byla ihned odeslána na chirurgickou ambulanci s doporučením excize a obavou z diagnózy angiosarkomu. Na chirurgickém oddělení jí byla provedena probatorní excize útvarů s následujícím histologickým nálezem – centrálně tmavě červené a fialové nepravidelné vyklenutí cca 25 × 20 mm, na řezu prokrvácené, dosahující subkutánního tuku, drobné oranžové ložisko 15 × 14 mm neostrých okrajů na povrchu kůže. Histologicky low grade angiosarkom v rozsahu dermis rozsáhle pro-

krvácený s krvácením zasahujícím i do subkutis. Dermis je výrazně fibrotická. Popsané ložisko menších rozměrů bez známek angiosarkomu. Onkologem byla následně doporučena ablace prsu, kterou pacientka podstoupila v 10/2009 – histologicky již bez nálezu nádorového bujení. Pacientka byla v klinické remisi až do 4/2011, kdy se objevily nafialovělé drobné papulky na ploše cca 2 cm² v oblasti laterálního okraje jizvy po ablaci (obr. 6). Okamžitě byla provedena široká excize a histologicky verifikována lokální recidiva low grade hemangiosarkomu. Další léčba zatím indikována nebyla.

Kazuistika č. 3

55letá pacientka podstoupila v 11/1998 parciální resekci levého prsu a exenteraci levé axily s nálezem duktálního invazivního karcinomu v horním zevním kvadrantu (pT1pN1M0, G2, ER 100 %, PR 80 %, MiB1 7 %), následně absolvovala adjuvantní radioterapii levého prsu a svodné lymfatické oblasti 50 Gy X svazkem s eskalací dávky na oblast lůžka tumoru do 66 Gy v období od 12/1998 do 2/1999. Během léčby se objevila akutní erytematózní dermatitida s ložiskem vlhké deskvamace kolem levého klíčku a byl přítomen lymfedém prsu (již od operace). Rovněž pokračovala v adjuvantní hormonální terapii tamoxifenem v celkové době 5 let.

Na mamografických, ultrasonografických a klinických kontrolách byly až do 1/2005 popisovány pouze pooperační a postradiační změny v oblasti horního zevního kvadrantu se zesílením kožního krytu a lymfedémem levého prsu. Po udávaných opakovaných EKG vyšetřeních a holterizaci v 5/2005 jí zůstalo zarudnutí na kůži levého prsu v dolním vnitřním kvadrantu, které postupně přešlo v puchýřek. Na USG vyšetření v 8/2005 nebylo v levém prsu nalezeno ložisko, ale v místě efflorescence byl 10 mm velký okresek prosáklé kůže, nešířící se hlouběji do podkoží, na MG v 8/2005 pouze zesílení kožního krytu. Ložisko o velikosti 7 × 5 mm jí bylo excidováno – histologicky v dermis zastižen středně dobře až špatně diferencovaný duktální invazivní karcinom, infiltrace do epidermis nebyla zjištěna. Imunohistochemické vyšetření hormonálních

receptorů a nádorových markerů: ER – pozitivní u méně než 1 % nádorových buněk, PR – pozitivní u méně než 1 % nádorových buněk, HER2/neu – negativní (skóre 0), proliferační marker MiB1 – pozitivní v 90 % nádorových buněk. Při klinickém vyšetření v 8/2005 (po excizi) bylo zjištěno v dolním vnitřním kvadrantu vlevo plošné erysipeloidní zarudnutí kůže o průměru 4,5 cm vzhledu pomerančové kůry, v centru se dohrohuje jizvička se stehy, pod kůží zduření až charakteru rezistence asi 3 × 4 cm – hodnoceno jako relaps erysipeloidního charakteru. V 8/2005 absolvovala 1 cyklus chemoterapie schématem FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyklofosamid), ale pak byla na žádost onkologa provedena revize biopsie – vzhledem k téměř negativnímu výsledku imunohistochemického vyšetření hormonálních receptorů byla ještě provedena další imunohistochemická barvení: cytokeratiny AE1-3, K903, CK7 a CAM5.2 byly negativní, CD34 negativní, faktor VIII a CD31 pozitivní. Nález byl tedy reklasifikován jako epiteloidní high grade hemangiosarkom. Chemoterapeutické schéma bylo změněno a od 9/2005 zahájila léčbu kombinací MAID (doxorubicin, ifosfamid, dakarbazin). Do 12/2005 absolvovala celkem 4 cykly tímto schématem, klinicky byla patrná lokální regrese nálezu – na levém prsu mírná postradiační pigmentace a edém, již bez zarudnutí kolem jizvy, původní ložisko obtížně diferencovatelné, spíše jen ztužení než rezistence. V 1/2006 podstoupila levostrannou mastektomii – amputát prsu byl celý prokrájen ve 4mm lamelách, žádný tumor však již nalezen nebyl. V 2/2006 podstoupila ještě 1 cyklus chemoterapie MAID. Klinicky byla v 6/2006 jizva bez lokálního relapsu. USG kontrola v 4/2007 bez patologického nálezu. Na další kontroly již nedocházela – dle dostupné nemocniční dokumentace byla v 4/2010 naživu (remisi nebo progresi nebylo možno z dostupných nálezu posoudit).

Diskuze

Co se etiopatogeneze sekundárních angiosarkomů týká, existuje určitý rozdíl mezi angiosarkomem prsu či hrudní stěny a lymfangiosarkomem horní kon-

četiny. Vzniku lymfangiosarkomu horní končetiny předchází většinou lymfedém této končetiny vzniklý po chirurgickém výkonu v axile s následnou adjuvantní radioterapií nebo i bez ní. Poprvé byl tento typ sarkomu popsán v souvislosti s dlouhotrvajícím lymfedémem horní končetiny jako Stewartův-Trevesův syndrom [15]. Postižená končetina nebývá, jak je zřejmé, přímo ozařovaná, ke zvýšení rizika tedy přispívá radioterapie nepřímo, prostřednictvím lymfatické blokády vedoucí ke vzniku lymfedému. Aby bylo možné označit angiosarkom prsu či hrudní stěny za postradiační, měl by splňovat klasická Cahanova kritéria radiací indukovaného sarkomu, a to histologicky potvrzený sarkom vyrůstající z ozařené oblasti po dlouhé periodě latence [21]. Sekundární angiosarkomy mají multifaktoriální etiologii, nejvíce zkoumanými faktory jsou chronické edematózní, fibrotické a vaskulární změny prsu po operačním výkonu s následnou radioterapií. Mechanismus vzniku radiačně indukovaného angiosarkomu a Stewartova-Trevesova syndromu je tedy v podstatě velmi podobný – celulární edém a následný vznik angiosarkomu [19]. Navíc zde hraje roli přímé poškození struktury DNA ionizujícím zářením. Pouze molekulární genetika může zjistit radiačně indukované poškození, např. k-ras onkogen nebyl nalezen v angiosarkomech vzniklých po radioterapii [22]. Budeme-li se věnovat edému prsu jako nejvíce citovanému etiologickému faktoru, je třeba si uvědomit, že všechny pacientky léčené konzervativním nebo radikálním chirurgickým zákrokem mají vždy ovlivněnu lymfatickou drenáž prsu [19] a mají přítomný určitý stupeň edému, ať už přechodný, subklinický, nebo perzistující, ačkoliv tento není vždy klinicky evidentní [23]. Edematózní fibrotický prs je imunologicky vulnerabilní místo, které je predisponováno ke vzniku vaskulárních tumorů díky kontinuálnímu působení angiogenních stimulů [24]. Lepší pochopení patogeneze angiosarkomů může ve svém důsledku vést k lepšímu cílení účinné léčby. Ovlivnění působení vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), který je velmi potentním angiogenním faktorem a který byl také prokázán v angio-

sarkomech [25,26], může zlepšit léčebné výsledky.

Na rozdíl od jiných postradiačních sarkomů se kožní angiosarkomy často objevují za kratší časový interval po radioterapii [9]. Cozen et al [13] udávají průměrnou dobu mezi diagnózou karcinomu prsu a vznikem angiosarkomu hrudní stěny či prsu 4,4 roku. V jiných pracích jsou udávány mediány latence mezi radioterapií a diagnózou angiosarkomu prsu 4,1 roku [9], 5,2 roku [10], 96 měsíců [18], 75 měsíců [27] a 74 měsíců [20]. Námi uvedené případy splňují kritéria postradiačního sarkomu podle Cahanových kritérií, a doby latence od ukončení radioterapie do objevení prvních příznaků angiosarkomu také odpovídají literárně uváděným údajům, konkrétně 34, 55 a 75 měsíců.

Literárně popsaných případů sekundárních angiosarkomů po léčbě karcinomu prsu je velmi málo. V roce 2003 publikovali Monroe et al [12] rozsáhlý literární přehled týkající se angiosarkomů vyrůstajících v ozářeném prsu po konzervativním chirurgickém výkonu a zaznamenali pouze 93 do té doby literárně popsaných případů. V Národním onkologickém ústavu v Budapešti bylo mezi lety 1980 a 2004 zaznamenáno 9 případů postradiačního angiosarkomu po léčbě karcinomu prsu (8× angiosarkom prsu po konzervativním výkonu, 1× angiosarkom hrudní stěny po předchozí mastektomii), jak o tom referovali v roce 2001 Polgár et al [11] a v roce 2006 Fodor et al [27]. Hodgson et al [10] v roce 2007 zveřejnili 31 případů sekundárního angiosarkomu prsu zaznamenaných ve Floridském onkologickém datovém systému (Florida Cancer Data System) v období 1981–2000. Na základě údajů Finského onkologického registru bylo zjištěno, že se u pacientek léčených pro karcinom prsu v období 1953–2003 objevil sekundární angiosarkom ve 14 případech. Ve všech případech se jednalo o hemangiosarkom [16]. Dva případy Stewartova-Trevesova angiosarkomu detailně popisují Autio et al [29]. Tyto dva případy se objevily v 90. letech na kožním oddělení Helsinské univerzitní nemocnice a typicky postihly horní končetinu v chronicky edematózním terénu za 10 let od radikální

mastektomie, axilární exenterace a adjuvantní radioterapie.

Angiosarkomy nemívají typický klinický průběh, proto se také velmi obtížně diagnostikují. Často se prezentují jako nebolestivé erytematózní nebo červenožluté oblasti, případně jako modré, červené, fialové nebo černé uzlíky. Může být také přítomen edém a někdy bývají asociované se zesílením kožního krytu [9]. Ne vždy lze diferencovat palpovatelný tumor [20]. Mohou se objevovat jako solitární nebo mnohočetná ložiska, a to v poměru přibližně 1 : 1 [27]. Obvykle se jedná o agresivní léze, které často lokálně relabují a vzdáleně metastazují [14]. Nejčastější místo „vzdálené“ diseminace je kontralaterální prs, a to cestou kožní lymfatické [12]. Dále často metastazují do plic, jater, kostí a lymfatických uzlin [14,20,27]. Nejdůležitějším momentem v rámci diagnostiky je proto časná klinická detekce lékařem, který musí na možnost vzniku sekundárního angiosarkomu myslet. Diagnóza může být nepřesná v případě, že proběhlo pouze cytologické vyšetření [20] a byla-li biopsována jen malá část léze [19]. Nádorové buňky bývají pozitivní na faktor VIII-related antigen a CD31/CD34+ [27]. Velmi důležité je odlišení low grade a high grade lézí – ty jsou velmi agresivní, rychle rostoucí a časně recidivují [12]. Zobrazovací metody mají v diagnostice angiosarkomu spíše doplňkový význam v rámci primární diagnostiky. Mamografie může prokázat zesílení kožního krytu [12,27], přesto až 33 % pacientek má negativní nález na MG [30]. Zdá se, že důležitější úlohu může hrát MR [12]. Co se diferenciální diagnostiky týká, musí se dobře diferencované angiosarkomy odlišit od prostého angiomu a od atypické vaskulární léze (AVL), které také mohou vzniknout v ozářeném prsu po záchranné operaci. AVL se typicky prezentují jako vyvýšené diskrétní kožní uzlíky, obvykle solitární [9], anebo jako erytematózní plaky, a v současné době je třeba vnímat je jako prekursor angiosarkomů [34]. Je také nutné odlišit angiosarkomy od kožních metastáz karcinomu prsu, zejména erysipeloidní – tyto však nemají modročervenou barvu jako angiosarkom. Snadné odlišení umožní histologické vyšetření. Erysipel prsu má rychlý nástup,

je spojen s horečkou a zvýšenou hodnotou CRP. Vaskulitida zase není tak lokalizovaná jako angiosarkom. Angiosarkomy mohou někdy působit jako prosté změny po traumatu [12]. Riziko mylné diagnózy není zanedbatelné a není řídké [11,19]. I v jednom námi prezentovaném případě došlo (kazuistika č. 3) k falešné diagnóze recidivy ductálního karcinomu, což bylo následně po revizi přehodnoceno.

Největší šanci na přežití dává radikální mastektomie s axilární disekcí, event. široká lokální excize [18,20,28]. I přesto nelze mastektomii považovat za dostatečnou léčebnou metodu [19]. K zajištění lokální kontroly je třeba využít také pooperační radioterapii [9]. Ta může být přínosná i v situacích, kdy je tumor inoperabilní [18]. Zdá se, že by optimálním frakcionačním režimem mohla být akcelerovaná hyperfrakcionovaná radioterapie, ať už pooperačně, nebo předoperačně, vzhledem k přítomnosti velké růstové frakce v nádorové populaci [31]. Je-li radioterapie použita k primární léčbě angiosarkomu nebo k další léčbě relapsu, je možné ji kombinovat s hypertermií, jejíž léčebné účinky v této indikaci byly také literárně popsány – DelMastro et al [19], Weber et al [28]. Úloha systémové léčby není ještě zdaleka zhodnocena [12,31], odpověď na současná cytostatika (antracykliny, dakarbazin, ifosfamid, fluorouracil) je špatná [18], což však nebyl případ pacientky popsané v kazuistice č. 3, která po kombinaci doxorubicinu, ifosfamid a dakarbazinu dosáhla kompletní patologické odpovědi. Je možné použít také paklitaxel, který se používá u angiosarkomů jiných lokalizací [32]. Také je možné využít inhibitory proteinových kináz a cílenou léčbu proti nádorovým cévním strukturám [12].

Prognóza sekundárního angiosarkomu je vzhledem k často pozdní diagnóze, nediferencovanému původu a následné hematogenní a lymfogenní diseminaci velmi špatná [29].

Nejdůležitějším prognostickým faktorem pro vznik vzdálené diseminace a také pro přežití je histopatologický finding [14,33]. Rovněž rozsah kožních lézí je významným prediktorem přežití [27]. Medián přežití se pohybuje v různých pracích mezi 12 a 26 měsíci [18,20,27].

Závěr

Pokles v použití radioterapie na oblast hrudní stěny a oblast axily by mohl vést k redukci incidence angiosarkomů, zatímco zvýšení použití konzervativních operačních postupů s následnou radioterapií může tuto frekvenci naopak zvyšovat [13,19]. Pokles incidence lymfangiosarkomu horní končetiny je dán také ústupem od radikální Halstedovy operace v posledních 30 letech. Je potřeba věnovat zvláštní péči kožním lézím a změnám vzniklým po prs zachovných výkonech [27], a zejména těm, kde je přítomno zesílení kožního krytu. Tyto tumory rostou velmi rychle a difuzně [20]. V budoucnu bude třeba provést další analýzy zaměřené na vztah dávka-odpověď [16]. Vzhledem k nízké prevalenci však nelze očekávat randomizované klinické studie [12].

Literatura

- Porter CA, White CJ. Multiple Carcinomata following Chronic X-ray Dermatitis. *Ann Surg* 1907; 46(5): 649–671.
- Fry SA. Studies of U.S. radium dial workers: an epidemiological classic. *Radiat Res* 1998; 150 (Suppl 5): S21–S29.
- Warren S, Sommer GN. Fibrosarcoma of the soft parts with special reference to recurrence and metastasis. *Arch Surg* 1936; 33: 425–450.
- Hatcher CH. Development of sarcoma in bone subjected to roentgen or radium irradiation. *J Bone Joint Surg* 1945; 27: 179–195.
- Turner WH, Greenall MJ. Sarcoma induced by radiotherapy after breast conservation surgery. *Br J Surg* 1991; 78(11): 1317–1318.
- Fitzpatrick PJ. Lymphangiosarcoma and breast cancer. *Can J Surg* 1969; 12(2): 172–177.
- Pierce SM, Recht A, Lingos TI et al. Long-term radiation complications following conservative surgery (CS) and radiation therapy (RT) in patients with early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23(5): 915–923.
- Karlsson P, Holmberg E, Johansson KA et al. Soft tissue sarcoma after treatment for breast cancer. *Radiother Oncol* 1996; 38(1): 25–31.
- Fineberg S, Rosen PP. Cutaneous angiosarcoma and atypical vascular lesions of the skin and breast after radiation therapy for breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1994; 102(6): 757–763.
- Hodgson NC, Bowen-Wells C, Moffat F et al. Angiosarcomas of the breast: a review of 70 cases. *Am J Clin Oncol* 2007; 30(6): 570–573.
- Polgár C, Orosz Z, Szerdahelyi A et al. Postirradiation angiosarcoma of the chest wall and breast: issues of radiogenic origin, diagnosis and treatment in two cases. *Oncology* 2001; 60(1): 31–34.
- Monroe AT, Feigenberg SJ, Mendenhall NP. Angiosarcoma after breast-conserving therapy. *Cancer* 2003; 97(8): 1832–1840.
- Cozen W, Bernstein L, Wang F et al. The risk of angiosarcoma following primary breast cancer. *Br J Cancer* 1999; 81(3): 532–536.
- Brennan MF, Winter S, Maki RG. Sarcomas of the Soft Tissues and Bone. In: DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 2008: 1741–1793.
- Stewart FW, Treves N. Lymphangiosarcoma in post-mastectomy lymphedema; a report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer* 1948; 1(1): 64–81.
- Virtanen A, Pukkala E, Auvinen A. Angiosarcoma after radiotherapy: a cohort study of 332,163 Finnish cancer patients. *Br J Cancer* 2007; 97(1): 115–117.
- Huang J, Mackillop WJ. Increased risk of soft tissue sarcoma after radiotherapy in women with breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92(1): 172–180.
- Kim MK, Huh SJ, Kim DY et al. Secondary angiosarcoma following irradiation-case report and review of the literature. *Radiat Med* 1998; 16(1): 55–60.
- Del Mastro L, Garrone O, Guenzi M et al. Angiosarcoma of the residual breast after conservative surgery and radiotherapy for primary carcinoma. *Ann Oncol* 1994; 5(2): 163–165.
- Marchal C, Weber B, de Lafontan B et al. Nine breast angiosarcomas after conservative treatment for breast carcinoma: a survey from French comprehensive Cancer Centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(1): 113–119.
- Cahan WG, Woodward HQ, Highinbotham NL et al. Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases. *Cancer* 1948; 1(1): 3–29.
- Joshi MG, Crosson AW, Tahan SR. Paget's disease of the nipple and angiosarcoma of the breast following excision and radiation therapy for carcinoma of the breast. *Mod Pathol* 1995; 8(1): 1–4.
- Clarke D, Martinez A, Cox RS et al. Breast edema following staging axillary node dissection in patients with breast carcinoma treated by radical radiotherapy. *Cancer* 1982; 49(11): 2295–2299.
- Ruocco V, Schwartz RA, Ruocco E. Lymphedema: an immunologically vulnerable site for development of neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(1): 124–127.
- Zietz C, Rösle M, Haas C et al. MDM-2 oncoprotein overexpression, p53 gene mutation, and VEGF up-regulation in angiosarcomas. *Am J Pathol* 1998; 153(5): 1425–1433.
- McLaughlin ER, Brown LF, Weiss SW et al. VEGF and its receptors are expressed in a pediatric angiosarcoma in a patient with Aicardi's syndrome. *J Invest Dermatol* 2000; 114(6): 1209–1210.
- Fodor J, Orosz Z, Szabó E et al. Angiosarcoma after conservation treatment for breast carcinoma: our experience and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(3): 499–504.
- Weber B, Marchal C. Three cases of breast angiosarcomas after breast-conserving treatment for carcinoma. *Radiation Oncol* 1995; 37(3): 250–252.
- Autio P, Kariniemi AL. Angiosarcoma. A rare secondary malignancy after breast cancer treatment. *Eur J Dermatol* 1999; 9(2): 118–121.
- Liberman L, Dershaw DD, Kaufman RJ et al. Angiosarcoma of the breast. *Radiology* 1992; 183(3): 649–654.
- Feigenberg SJ, Mendenhall NP, Reith JD et al. Angiosarcoma after breast-conserving therapy: experience with hyperfractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(3): 620–626.
- Fata F, O'Reilly E, Ilson D et al. Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer* 1999; 86(10): 2034–2037.
- Ray ME, McGinn CJ. Soft Tissue Sarcomas (Excluding Retroperitoneum). In: Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2008: 1808–1821.
- Patton KT, Deyrup AT, Weiss SW. Atypical vascular lesions after surgery and radiation of the breast: a clinicopathologic study of 32 cases analyzing histologic heterogeneity and association with angiosarcoma. *Am J Surg Pathol* 2008; 32(6): 943–950.

Výsledky terapie metastatického renálního karcinomu lékem everolimus – analýza údajů z klinického registru RENIS

Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Everolimus – Data from the RENIS Clinical Registry

Büchler T.¹, Dušek L.², Fínek J.³, Poprach A.⁴, Budňáková D.², Kandrnal V.², Jarkovský J.², Bortlíček Z.², Klimeš D.², Abrahámová J.¹, Vyzula R.⁴

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

² Institut biostatistiky a analýz, Lékařská a Přírodovědecká fakulta Masarykovy univerzity, Brno

³ Radioterapeutické a onkologické oddělení, Fakultní nemocnice Plzeň

⁴ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Everolimus je perorální inhibitor kinázy mTOR indikovaný k léčbě metastatického renálního karcinomu (mRCC) s progresí během terapie cílené na vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) nebo po ní. Cílem naší práce bylo retrospektivně zhodnotit výsledky terapie lékem everolimus v České republice podle údajů z klinického registru RENIS. Nalezli jsme hodnotitelné údaje o 78 pacientech. Medián přežití bez progresce od zahájení terapie everolimem byl 7 měsíců (95% interval spolehlivosti 2–12 měsíců). Parciální remise nebo stabilizace onemocnění dosáhlo 69 % pacientů. Toxicita terapie byla predikovatelná a závažné nežádoucí účinky se vyskytly jen u 6 % nemocných, nejčastěji šlo o pneumotoxicitu. Léčbou everolimem lze tedy dosáhnout významného klinického prospěchu v populaci těžce předléčených pacientů s mRCC po selhání terapie cílené na VEGF.

Klíčová slova

everolimus – renální karcinom – terapie

Summary

Everolimus is an oral mTOR kinase inhibitor approved for the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) progressing during or after treatment with vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted agents. Using the national RENIS clinical registry, we have retrospectively analysed outcomes of patients treated for mRCC with everolimus. A total of 78 patients were evaluable. Median progression-free survival from the start of everolimus therapy was 7 months (95% confidence interval 2–12 months). Partial response or stable disease was achieved in 69% of patients. Treatment toxicity was predictable and serious adverse events occurred in only 6% of patients the most common being respiratory toxicity. Everolimus therapy provides significant clinical benefit for heavily pretreated mRCC patients after failure of VEGF-targeted therapy.

Key words

everolimus – renal cell carcinoma – therapy

Autorský tým deklaroval podporu od společnosti Novartis.

The team of authors declares a support of Novartis.

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

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



MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

Fakultní Thomayerova nemocnice

Vídeňská 800

140 59 Praha 4

e-mail: tomas.buchler@ftn.cz

Obdrženo/Submitted: 14. 6. 2011

Přijato/Accepted: 18. 7. 2011

Úvod

V terapii metastatického renálního karcinomu (mRCC) bylo v posledních pěti letech dosaženo významného pokroku. U nádoru dříve považovaného za rezistentní vůči systémové léčbě byla prokázána účinnost řady cílených léků zaměřených na ovlivnění metabolických kaskád spojených zejména s vaskulárním endoteliálním růstovým faktorem (VEGF) a centrální regulační molekulou mTOR (*mammalian target of rapamycin*).

Everolimus je perorálním inhibitorem kinázy mTOR s antiangiogenními a antiproliferačními účinky. V randomizované studii RECORD-1 byla prokázána jeho

účinnost a bezpečnost v léčbě mRCC s progresí na sunitinibu, sorafenibu či sekvenci těchto tyrozinkinázových inhibitorů (TKI) [1]. V současnosti je everolimus jediným lékem s prokázaným účinkem v této indikaci. V Evropské unii byl everolimus (Afinitor, Novartis) zaregistrován pro léčbu mRCC v roce 2009 [2] a rozhodnutí o jeho úhradě z veřejného zdravotního pojištění v České republice platí od podzimu 2010.

Cílem naší práce je poskytnout přehled o dosavadních výsledcích terapie everolimem a srovnat výsledky dosahované v České republice s výsledky registrační studie RECORD-1.

Pacienti a metody

Pacienti s mRCC byli léčeni everolimem v 13 komplexních onkologických centrech. Údaje o jejich základních charakteristikách, průběhu a výsledcích terapie byly získány z klinické databáze RENIS a hodnoceny retrospektivně. Uzávěrka dat byla 10. 4. 2011.

Everolimus byl podáván v dávce 10 mg denně (s možností redukce dávky na 5 mg denně) do progresu nebo limitující toxicity. Restaging byl prováděn dle zvyklostí jednotlivých pracovišť, obvykle však jednou za 3 měsíce nebo při klinických známkách progresu. Léčebná odpověď byla hodnocena standardně podle systému RECIST. Přežití bez progresu (PFS) a celkové přežití (OS) pacientů léčených everolimem bylo odhadováno podle Kaplan-Meierova modelu. V popisu základních charakteristik souboru pacientů a toxicity bylo využito sumární statistiky.

Výsledky

Základní charakteristiky pacientů

V registru RENIS byly k datu analýzy údaje o 1 331 pacientech léčených cílenými léky pro mRCC, z toho 78 pacientů bylo léčeno everolimem. Základní charakteristiky pacientů jsou shrnuty v tab. 1. Všichni pacienti byli předléčeni sorafenibem, sunitinibem nebo oběma léky. U 65/78 (83 %) byla důvodem k ukončení terapie TKI progresu.

Průběh terapie a nežádoucí účinky

Počáteční dávka everolimu byla 10 mg u 73 pacientů (94 %) a 5 mg u 5 pacientů (6 %). U 4 pacientů (5 %) byla dávka léku během terapie snížena z 10 mg na 5 mg denně pro nežádoucí účinky. K datu analýzy ukončilo terapii 28/78 pacientů (36 %), z toho 21 (75 %) pro progresi. U 3 pacientů (11 %) byla terapie ukončena pro nežádoucí účinek, u 1 pacienta (4 %) na přání pacienta a u 2 pacientů (7 %) pro těžkou infekci. V jednom případě nebyl důvod ukončení terapie uveden. Medián doby léčby u 28 nemocných s ukončenou terapií byl 2,8 měsíce (rozsah 1–13 měsíců). K datu analýzy žije 66 pacientů (85 %), 10 nemocných (13 %) zemřelo a o osudu 2 pacientů nebyly známy další informace. Výskyt nežádoucích účinků shrnuje tab. 2. Celkem bylo zaznamenáno 23 nežádoucích pří-

Tab. 1. Základní charakteristiky pacientů.

Parametr	
muži/ženy, n (%)	47 (60 %) / 31 (40 %)
věk v době zahájení terapie everolimem medián (rozsah), roky	62 (28–76)
grade primárního nádoru, n (%)	
G1	4 (5 %)
G2	27 (35 %)
G3-4	30 (39 %)
neznámo	17 (22 %)
histologie, n (%)	
světlobuněčný karcinom	75 (96 %)
papilární karcinom	3 (4 %)
výkonnostní stav (WHO) v době zahájení terapie everolimem*, n (%)	
0	18 (38 %)
1	28 (58 %)
2	2 (4 %)
metastatické lokalizace, n (%)	
plic	53 (68 %)
lymfatické uzliny	25 (32 %)
kosti	19 (24 %)
játra	17 (22 %)
mozek	2 (3 %)
jiné	23 (29 %)
bez metastáz (lokálně pokročilý nádor)	4 (5 %)
nefrektomie před zahájením cílené léčby, n (%)	71 (91 %)
imunoterapie před zahájením cílené léčby, n (%)	53 (68 %)
předchozí cílená terapie, n (%)	
sunitinib	26 (33 %)
sorafenib	17 (22 %)
sunitinib-sorafenib	22 (28 %)
sorafenib-sunitinib	12 (15 %)
sorafenib-sunitinib-temsirolimus	1 (1,3 %)

*údaj je znám pouze pro 48 pacientů

Tab. 2. Počet pacientů s jednotlivými typy nežádoucích příhod a jejich procento v celkovém souboru 78 pacientů.

Nežádoucí účinek	Závažný	Celkem
dýchací	3 (4 %)*	5 (6 %)*
kožní	–	3 (4 %)
hematologický	–	2 (3 %)
metabolický	1 (1 %)	2 (3 %)
únava	–	2 (3 %)
hypertenze	–	1 (1 %)
kardiovaskulární	1 (1 %)	1 (1 %)
kožní – HFSCR	–	1 (1 %)
průjem	–	1 (1 %)
jiný	1 (1 %)	4 (5 %)

*U jednoho pacienta se vyskytly dvě respirační nežádoucí příhody, vždy s jiným datem výskytu.

Tab. 3. Souhrn výsledků léčby.

přežití bez progrese	medián 7 měsíců (95% IS 2–12 měsíců)
celkové přežití	medián dosud nedosažen
nejlepší dosažená odpověď*	
CR	0 (0 %)
PR	1 (2 %)
SD	32 (67 %)
CR+PR+SD	33 (69 %)
progrese	15 (31 %)

*údaje jsou dostupné pouze pro 48 nemocných

hod u 14 pacientů (18 %), z toho 6 nežádoucích příhod u 5 pacientů (6 %) bylo hodnoceno jako závažné.

Výsledek terapie

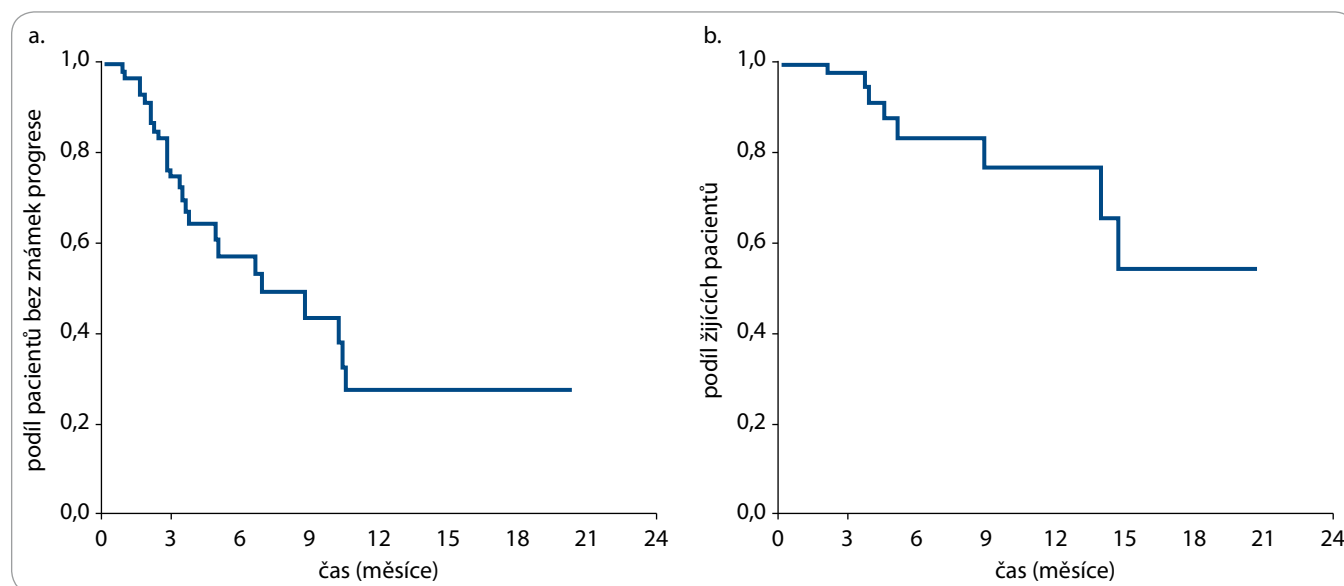
Přehled výsledků terapie je uveden v tab. 3, na obr. 1 jsou zobrazeny křivky pro OS (a) a PFS (b). Podle očekávání nebylo dosaženo kompletních remisí. Prospěch z léčby (tj. procento CR + PR + SD) mělo 69 % nemocných léčených everolimem. V jednom roce od zahájení terapie everolimem přežívalo bez progrese 27 % pacientů (95% IS 9–46 %) a celkem přežívalo 78 % nemocných (95% IS 60–95 %).

Diskuze

Česká republika má ze zatím neobjasněných důvodů nejvyšší incidenci karcinomu ledviny na světě. Incidence renálního karcinomu u nás v roce 2007 byla 27/100 000 obyvatel při mortalitě 12/100 000 obyvatel [3]. Asi u 25–30 % pacientů s renálním karcinomem jsou metastázy zjevné již v době diagnózy, u dalších 20–30 % pacientů s nepokročilým nádorem dojde ke generalizaci po nefrektomii.

Everolimus je lékem s mnoha klinickými aplikacemi. Kromě léčby mRCC se používá jako imunosupresivum při orgánových transplantacích a pro zlep-

šení průchodnosti stentů v kardiologii [4]. K jeho registraci v léčbě mRCC vedly výsledky randomizované studie RECORD-1, v níž byl everolimus srovnáván s placebem u nemocných po selhání sorafenibu, sunitinibu nebo obou těchto TKI. Celkem 416 pacientů bylo randomizováno v poměru 2 : 1 do ramene s everolimem v dávce 10 mg/den (n = 277) nebo do ramene s placebem (n = 139). Studie byla dvojitě zaslepená a jejím hlavním cílem bylo prokázat rozdíl v PFS a ověřit bezpečnost terapie [1,5]. Podle hodnocení nezávislého panelu dosáhl medián PFS 4,9 měsíce (everolimus) ve srovnání s 1,9 měsíce (pla-

**Obr. 1. Kaplan-Meierovy křivky pro přežití bez progrese (a) a celkové přežití (b) pacientů z registru RENIS léčených everolimem.**

cebo). Léčba everolimem snížila riziko progresu o 67 % ($p < 0,001$). U 64 % nemocných se podařilo dosáhnout kontroly nemoci (PR + SD). Rozdíl v OS nebyl statisticky významný (14,8 měsíce versus 14,4 měsíce, $p = 0,162$), ale tento výsledek mohl být významně ovlivněn překřížením ramen – až 80 % pacientů randomizovaných původně k placebu dostalo při progresi everolimus.

Nezávislémi prognostickými faktory spojenými s kratším OS byly horší výkonostní stav pacientů (*performance status*, PS), hyperkalcemie, anémie a předchozí léčba sunitinibem [5]. Nebyl zaznamenán významný rozdíl v kvalitě života mezi pacienty léčenými everolimem a placebem [6].

Ve srovnání se studií RECORD-1 měli naši pacienti o něco lepší PS (100 % Karnofsky, 28 % ve studii RECORD-1 vs 38 % PS 0 RENIS). Procento nemocných po nefrektomii bylo podobné (97 % RECORD-1 vs 91 % RENIS). Téměř polovina našich pacientů byla předléčena sunitinibem i sorafenibem (44 %), zatímco ve studii RECORD-1 bylo těchto pacientů jen 26 %. Již samotná schopnost podstoupit sekvenční léčbu přitom pravděpodobně koreluje s relativně dlouhým přežitím u mRCC [7]. Dalším potenciálně důležitým rozdílem byla skutečnost, že 17 % pacientů v našem souboru neukončilo předchozí terapii TKI pro progresi, nýbrž

z jiných důvodů (zpravidla pro toxicitu). Ve studii RECORD-1 byla naproti tomu progresi na TKI jednou ze základních podmínek pro zařazení pacientů. Tyto rozdíly mohou být příčinou relativně lepšího PFS v našem retrospektivním souboru ve srovnání se studií RECORD-1. Procento nemocných s prospěchem z léčby (CR + PR + SD) je v našem souboru prakticky stejné jako v randomizované studii (69 % vs 64 %). Samozřejmě, počet nemocných v registru RENIS je dosud relativně malý a doba jejich léčby krátká.

Závažnými nežádoucími příhodami u pacientů léčených everolimem ve studii RECORD-1 byly zejména infekce (incidence 10 %), dušnost (7 %) a únava (5 %) [5]. Symptomatická pneumonitida se vyskytuje u asi 10 % pacientů léčených everolimem (u přibližně 4 % dosahuje stupně 3, tj. interferuje s běžnými aktivitami a/nebo vyžaduje oxygenoterapii). Ve většině případů jsou klinické projevy pneumotoxicity everolimu reverzibilní po redukci dávky nebo přerušení terapie. Radiologické známky plicní toxicity se objevují dokonce až u 40 % pacientů léčených everolimem [8]. Respirační nežádoucí příhody byly zaznamenány i v našem souboru u 5/78 pacientů (6 %), z toho u 3 (4 %) nemocných byly hodnoceny jako závažné. Údaje o infekčních komplikacích léčby nebylo možné z registru RENIS zjistit.

Podle první analýzy nemocných s mRCC z registru RENIS dosahuje tedy everolimus i mimo klinickou studii dobrého efektu při přijatelné tolerabilitě. Klinického prospěchu z léčby bylo dosaženo u téměř 70 % těžce předléčených nemocných s mRCC.

Literatura

1. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372(9637): 449–456.
2. Afinitor – souhrn informací o přípravku. Poslední aktualizace 17. 05. 2010. European Medicines Agency. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf.
3. Dušek L, Mužík J, Gelnarová E et al. Cancer incidence and mortality in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2010; 23(5): 311–324.
4. Gabardi S, Baroletti SA. Everolimus: a proliferation signal inhibitor with clinical applications in organ transplantation, oncology, and cardiology. *Pharmacotherapy* 2010; 30(10): 1044–1056.
5. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010; 116(18): 4256–4265.
6. Beaumont JL, Butt Z, Baladi J et al. Patient-reported outcomes in a phase III study of everolimus versus placebo in patients with metastatic carcinoma of the kidney that has progressed on vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy. *Oncologist* 2011; 16(5): 632–640.
7. Buchler T, Klapka R, Melichar B et al. Sunitinib followed by sorafenib or vice versa for metastatic renal cell carcinoma – data from the Czech registry. *Ann Oncol*. 2011. Epub ahead of print.
8. White DA, Camus P, Endo M et al. Noninfectious pneumonitis after everolimus therapy for advanced renal cell carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(3): 396–403.

Afinitor® ...a cesta může pokračovat

Afinitor® je lékem volby u pacientů s pokročilým karcinomem ledviny po selhání léčby inhibitory 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 neresekovatelných nebo metastazujících, dobře nebo středně diferencovaných pankreatických neuroendokrinních tumorů u dospělých pacientů s progresí onemocnění.* 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 nepřijatelné 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 léčbě středně závažných příznaků by mělo být zváženo přerušení léčby až do zlepní příznaků. Při výskytu Afinitorem mohou být příznaky náchylnější k bakteriálnímu, plísňovému nebo protozoárnímu 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 reakce virové 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 hlášeny příznaky přecitlivělosti. 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 efúzní pumpy P-glykoproteinu (P-gP). 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 P-gP, 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/P-gP. Induktory CYP3A4 nebo P-gP, 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 P-gP. Imunitní odpověď na očkování může být ovlivněna a proto může být očkování během léčby Afinitem 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, anémie, trombocytopenie, hyperglykemie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, anorexie, dysgezie, bolesti hlavy, pneumonitida, dušnost, epistaxe, kašel, stomatitida, průjem, slizniční zánět, zvracení, nauzea, vyrážka, suchá kůže, svědění, onemocnění nehtů, únava, astenie, periferní otoky, horečka. Časté: leukopenie, lymfopenie, neutropenie, diabetes mellitus, hypofosfatemie, hypokalemie, hyperlipidemie, hypokalcemie, dehydratace, nespavost, konjunktivitida, edém očních víček, hypertenze, hemoragie, plicní embolie, hemoptýza, sucho v ústech, bolesti břicha, bolest v ústech, dysfagie, dyspepsie, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, palmoplantární erytrodysestiezie (hand-foot syndrom), erytém, kožní exfoliace, akneiformní dermatitida, onychoklaze, kožní léze, mírná alopecie, artralgie, zvýšená hladina kreatininu, selhání ledvin (včetně akutního selhání ledvin), proteinurie, bolest na hrudi. Méně časté: plicní embolismus. **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: 08/2011. Držitel rozhodnutí o registraci: Novartis Europharm Limited, Horsham RH12 5AB, Velká Británie.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, indikace léčba pacientů s pokročilým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění během VEGF-cílené terapie nebo po ní hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Pro indikaci léčba neresekovatelných nebo metastazujících, dobře nebo středně diferencovaných pankreatických neuroendokrinních tumorů u dospělých pacientů s progresí onemocnění nebyla úhrada dosud stanovena.

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

AFINITOR®
(everolimusum) tablety

NOVARTIS
ONCOLOGY

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

Pro ženy s HER2 pozitivním časným i metastatickým karcinomem prsu je Herceptin® základem péče

1/ Herceptin dává ženám s časným HER2 pozitivním karcinomem prsu nejlepší šance na vyléčení

2/ Herceptin prodlužuje přežití napříč všemi stádii HER2 pozitivního metastatického karcinomu prsu.

3/ Herceptin změnil prognózu žen s HER2 pozitivním karcinomem prsu



Herceptin®
trastuzumab

Precision • Power • Promise

HERCEPTIN® 150 mg Základní informace o přípravku

• **Účinná látka:** trastuzumabum • **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration Ltd., Welwyn Garden City, Velká Británie • **Registrační číslo:** EU/1/00/145/001 • **Indikace:** Léčba metastazujícího karcinomu prsu u pacientů, jejichž nádory ve zvýšené míře exprimují HER2 (human epidermal receptor 2): **a)** v monoterapii u pacientů, kteří byli pro své metastazující nádorové onemocnění již léčeni nejméně 2 chemoterapeutickými režimy; **b)** v kombinaci s paklitaxelem k léčbě pacientů, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastatického nádorového onemocnění; **c)** v kombinaci s docetaxelem k léčbě pacientů, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastatického nádorového onemocnění; **d)** v kombinaci s inhibitory aromatázy k léčbě postmenopauzálních pacientek s metastatickým karcinomem prsu s pozitivitou hormonálních receptorů, dosud neléčených trastuzumabem. Herceptin je indikován u pacientů s HER2 pozitivním časným karcinomem prsu: **a)** po chirurgickém zákroku, chemoterapii (neoadjuvantní nebo adjuvantní) a radioterapii (pokud je to relevantní); **b)** po adjuvantní chemoterapii s doxorubicinem a cyklofosfamidem v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem; **c)** v kombinaci s adjuvantní chemoterapií obsahující docetaxel a karboplatinu. Herceptin v kombinaci s kapecitabinem nebo 5-fluorouracilem a cisplatinou je indikován k léčbě nemocných s HER2-pozitivním metastazujícím adenokarcinomem žaludku nebo gastro-esofageálního spojení, kteří dosud nebyli léčeni pro metastazující onemocnění. • **Kontraindikace:** Pacienti se známou přecitlivělostí na trastuzumab, myší proteiny nebo na některou z pomocných látek. Pacienti, kteří z důvodu komplikací spojených s pokročilým onkologickým onemocněním trpí klidovou dušností nebo vyžadují podpůrnou kyslíkovou terapii. • **Upozornění:** Stanovení HER2 musí být provedeno ve specializované laboratoři při zajištění dostatečné validity testovacích postupů. Užití samotného Herceptinu je spojeno s určitým rizikem kardiotoxicity, současné podávání přípravku v kombinaci s antracykliny toto riziko zvyšuje. U nemocných, kterým byly antracykliny podávány v minulosti, je riziko kardiotoxicity nižší než při součas-

ném podávání. Bezpečnost pokračování léčby nebo opětovného zahájení léčby přípravkem u pacientů s projevy kardiotoxicity nebyla prospektivně hodnocena. Nicméně u většiny pacientů, u kterých došlo v pilotních studiích s přípravkem k rozvoji srdečního selhání, se klinický stav zlepšil po podání standardní léčby. U většiny pacientů se srdečními příznaky a prokázaným prospěchem z léčby se pokračovalo v týdenní terapii přípravkem Herceptin bez dalších klinických srdečních příhod. • **Klinicky významné interakce:** Studie lékových interakcí u lidí nebyly s přípravkem Herceptin prováděny. Riziko vzniku interakcí se současně užívanými přípravky proto nemůže být vyloučeno. • **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky** při léčbě Herceptinem v monoterapii nebo v kombinaci s paklitaxelem byly příznaky spojené s podáním infuzí (obvykle po první infuzi přípravku) - hlavně horečka a/nebo třesavka, méně často nauzea, zvracení, bolest, ztuhlost, bolest hlavy, kašel, závratě, vyrážka, astenie, dušnost; zřídka hypotenze, hypertenze, bronchospasmus, tachykardie, dechová tíseň, angioedém; alergické a hypersenzitivní reakce. Některé z těchto reakcí mohou být závažné. Dalšími četnějšími nežádoucími účinky byly bolesti břicha, astenie, bolest na hrudi, třesavka, horečka, bolest hlavy, nespecifikovaná bolest; průjem, nauzea, zvracení; artralgie, myalgie, vyrážka, vypadávání vlasů. Byly zaznamenány izolované případy závažných plicních příhod, které v několika případech vedly k úmrtí pacienta. Tyto případy mohou být součástí reakcí spojených s podáním infuze nebo k jejich výskytu může dojít později po podání přípravku. U nemocných léčených přípravkem Herceptin byly zaznamenány některé projevy srdeční toxicity jako snížení ejekční frakce a příznaky srdečního selhání, např. dušnost, ortopnoe, zvýšený kašel, plicní edém a třetí srdeční ozva. • **Dávkování a způsob podání:** Dle SPC. • **Dostupná balení přípravku:** Herceptin 150 mg, prášek pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku v injekční lahvičce. • **Podmínky uchovávání:** Při teplotě 2 °C až 8 °C. Po rekonstituci se sterilní vodou na injekce je rekonstituovaný roztok fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 48 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C. • **Datum poslední revize textu:** 20. 4. 2011



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

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti ČLS JEP konané dne 20. 9. 2011 v Olomouci

Přítomni: Vorlíček, Abrahámová, Prausová, Ryška, Melichar, Dušek, Tesařová, Petráková, Kolářová, Cwiertka

Omluveni: Petruželka, Finek, Vyzula

Nepřítomen: Žaloudík

Hostitelské pracoviště: Onkologická klinika LF UP a FN v Olomouci, v čele s prof. MUDr. Bohuslavem Melicharem, Ph.D.

1. Přítomné přivítal předseda ČOS prof. MUDr. J. Vorlíček, CSc.
2. Za hostitelské pracoviště přítomné členy výboru ČOS přivítal doc. MUDr. Roman Havlík, Ph.D., zastupující ředitel FN v Olomouci.
3. Proběhla kontrola zápisu z minulé schůze.
4. Při posledním zasedání výboru ČOS bylo jedním členem výboru navrženo zrušení chirurgické sekce ČOS. Problém prodiskutoval prof. Vorlíček s prof. Ryskou, jednatelem sekce. Dle jeho sdělení neproběhla schůze sekce, na které by padlo takové rozhodnutí. Činnost chirurgické sekce ČOS bude nadále pokračovat.
5. Doc. Dušek referuje, že report OECD zaměřený na srovnání vyspělých zemí z hlediska zdravotní péče vyjde zřejmě v říjnu či v listopadu. Tyto informace výbor dostává přes MZ ČR a ÚZIS ČR jako instituce odpovědné za zastupování ČR v panelu OECD. Před zveřejněním reportu bude poskytnut čas 2 týdnů k národnímu vyjádření formou tiskové konference a zprávy.
6. Členové výboru ČOS jednomyslně souhlasí s vyjádřením prof. Melichara o nadstandardech v onkologii, které vycházejí v těchto dnech v denním tisku. Členové se seznámili s plným zněním prostřednictvím mailu v minulých dnech.
7. Posledně se hovořilo o potřebě kódu pro komplexní onkologickou léčbu. Je třeba poslat návrh na příslušná místa. Dle zprávy od prof. Rysky byl návrh již podán.
8. Členové výboru ČOS pod vedením prof. Vorlíčka si rozdělili úkoly do budoucna, a to takto:
 - prof. Abrahámová, místopředsdkyně výboru, se jako předsdkyně Rady NOR bude nadále starat o NOR a bude se účastnit jednání na všech úrovních, které se této problematiky týkají. Bude se nadále účastnit screeningových komisí MZ, jako místopředsdkyně výboru ČOS bude přítomna všem důležitým jednáním výboru včetně jednání s plátcí péče.
 - Prof. Melichar, vědecký sekretář výboru, je předsedou Akreditační komise pro obor klinická onkologie. Bude se nadále zabývat veškerými otázkami týkajícími se postgraduálního vzdělávání a koordinace vzdělávání s ostatními obory. Jako vědecký sekretář výboru bude spolupracovat se SÚKLEM a plátcí péče a MZ na úpravách předpisů týkajících se různých onkologických léčiv (SPC, dodatky, indikační omezení atd.) a bude dbát na jejich správnost. Tato agenda bude nadále zasílána na jeho adresu a na adresu prof. Vorlíčka.
 - Prim. Prausová se bude účastnit jednání s plátcí péče a bude pracovat nadále jako místopředsdkyně akreditační komise pro obor klinická onkologie.
 - Doc. Tesařová se bude věnovat pořádání vzdělávacích postgraduálních akcí, včetně vzdělávacích akcí pro necentrové lékaře a bude zajišťovat s těmito kolegy užší kontakt. Její návrh na zřízení cestovního grantu pro lékaře mladší 40 let s aktivní účastí na zahraničních kongresech pod patronátem ČOS neprošel a návrh na zapojení ČOS do organizace postgraduální výuky na fakultách byl odložen.
 - Prof. Ryška bude zajišťovat multioborovou spolupráci, a to zejména z hlediska své odbornosti patologa.
 - Prof. Vyzula bude nadále koordinovat práce na „Modré knize“ a ASCO education book, nadále bude rozvíjet lékové registry a bude organizovat a moderovat pravidelná Onkofóra a akce mladých onkologů. Bude se také aktivně podílet na zahraničních aktivitách výboru.
 - Doc. Finek bude rozvíjet zahraniční styky a bude se věnovat farmakoekonomice.
 - Doc. Dušek se bude nadále zabývat biostatistickými analýzami a problematikou zpracování dat NOR a dat klinických registrů. Jako vedoucí takto zaměřené sekce bude dále rozvíjet spolupráci a informatickou podporu onkologických pracovišť. Jako člen několika komisí MZ ČR bude zajišťovat datovou podporu a obecně informovanost o vývoji několika národních programů týkajících se onkologie (screening ZN, monitoring vzácných onemocnění, zdravotnická informatika).
 - Pro věci zdravotnického práva je možné využít znalostí a zkušeností Mgr. Policara, právníka MOÚ.
9. Pokud členové pocítí potřebu jakékoli další užitečné činnosti, oznámí své návrhy na příští výborové schůzi ČOS. Rozdělení úkolů mezi členy výboru je flexibilní a po domluvě jsou možné změny a úpravy.
9. Fokus onkologie v časopise Postgraduální medicína bude organizovat doc. Tesařová.

10. Zdravotnické noviny nabízejí fokus v Lékařských listech s onkologickou tematikou. Navrženo téma Predikce onkologických diagnóz na r. 2012. Úkolu se ujme doc. Dušek, který zveřejní predikce necenzurovaně, až na úroveň jednotlivých léků.
11. Výbor ČOS souhlasí, aby na portálu Onkoportal.cz byly odkazy na www.linkos.cz a další portály ČOS.
12. Na dopis dr. Grima týkajícího se postgraduální výchovy odpověděl prof. Melichar. Odpověď členové odsouhlasili mailem.
13. Výbor ČOS vyzývá všechny vedoucí KOC a vedoucí klinik či oddělení sdružených v KOC k doplnění dodatku ke smlouvě s pojišťovnami o další položky. Jsou to takové léky, které mají nově úhradu, nové indikační schválení a mají označení „S“. Pojišťovny mají tendenci tyto léky hradit z lékového paušálu.
14. Hostem výboru byl prim. MUDr. J. Kubinyi, předseda Společnosti nukleární medicíny. Informoval o tom, že kdysi panoval všeobecný názor, že 1 přístroj pro PET postačuje pro 1 milion obyvatel. Nyní se v Evropě počítá s tím, že jeden přístroj PET/CT je třeba pro 500 tis. obyvatel. Výbor ČOS podporuje rozvoj této technologie tak, aby byla dostupná pro všechna KOC, a to nejen co do počtu přístrojů, ale i co do dostačujícího počtu vyšetření a jejich kvality, a je připravený k úzké spolupráci s výborem Společnosti nukleární medicíny.
15. Prof. Abrahámová a doc. Dušek referovali o stavu NORu. Dosud stále není schválen finanční příspěvek. Poslední příspěvek poskytl MZ v prvním pololetí r. 2010 a od té doby, s poukazováním na nedostatek financí, neposkytl nic, a to ani přes původní sliby. Bylo provedeno seriózní šetření týkající se skutečných nákladů na jednotlivá sběrná místa NOR. Na příští schůzi výboru ČOS bude již známa skutečná finanční náročnost. S výsledky šetření bude seznámen náměstek ministra zdravotnictví Nosek. Současně bude osloven též svaz pojišťoven s žádostí o další financování NOR.
16. Doc. Dušek referoval, že MZ ČR přistupuje k rekonstrukci tzv. Národních zdravotnických informačních systémů (NZIS). Jde o investiční grant EU, tedy nikoli prostředky určené na provoz. NOR jako součást NZIS byl zařazen do první linie přestavby. Tým Institutu biostatistiky a analýz MU se podílel pod vedením KSRZIS na vývoji pilotní metodiky přestavby, kde zdůraznili především ochranu již nasbíraných dat. Bude-li projekt úspěšný, zlepší centrální správu dat NOR a posílí validitu (rovněž bude posílena role odborných správců NOR). Návrh nové metodiky centrální správy dat bude jako autorské dílo předán paní prof. Abrahámové k první recenzi, následně bude projednán Radou NOR a předložen členům výboru ČOS na příští schůzi. Projde-li dílo recenzemi, bude publikováno k veřejné odborné diskuzi.
17. Prof. Babjuk, člen výboru České urologické společnosti, předal prof. Abrahámové materiál týkající se subspecializace s názvem onkourologie. Materiál byl předán prof. Melicharovi a bude přeposlán všem členům výboru k vyjádření. Stanovisko zaujmeme na příštím výboru ČOS.
18. Komerční nabídka na mobilní telefonické volání zdarma nebyla výborem akceptována.
19. Výbor ČOS souhlasí, aby ředitel AFIP (Asociace inovativního farmaceutického průmyslu) vystoupil na některém z příštích výborů ČOS s informační přednáškou.
20. Členové výboru ČOS budou zasílat své návrhy na program příštího Onkofora. Zatím navrženo: a) problematika NORu, b) přehled stavu a dostupnosti onkologické medikamentózní léčby v r. 2010, c) predikce onkologických diagnóz na r. 2012.
21. Článek prof. Vorlíčka pro media, který reagoval na článek VZP „Centrová péče není omezoována“ a se kterým byli členové výboru seznámeni mailem, byl členy kladně hodnocen a široce akceptován.
22. Výbor ČOS oceňuje chvályhodnou aktivitu nadace „Dobry anděl“, která by v budoucnu měla podporovat rodiny onkologicky nemocných v tíživé finanční situaci. Výbor ČOS uvítá průběžné informování o činnosti nadace a je připravený tuto aktivitu podpořit.
23. Výbor ČOS posoudil žádost VZP na poskytování velmi detailních informací z lékových registrů, a to u vybraných výstupů až na úroveň jednotlivých KOC. Výbor ČOS je zajedno v tom, že takováto data poskytovat nelze, neboť VZP nemá žádný smluvní vztah s poskytovateli dat ani se zpracovatelem dat, kterým je Masarykova univerzita v Brně. Tento princip platí při stávajícím smluvním uspořádání obecně pro všechny žádosti ze strany třetích subjektů. Odmítnutí neznamena zastavení dosavadní spolupráce a komunikace nad daty – oficiálně schválené reporty jsou pravidelně publikovány a mohou být ze strany VZP využívány. Tato data neumožňují srovnání jednotlivých zdravotnických zařízení, neboť k tomu nemají registry potřebné organizační a právní zázemí a nelze je takto využívat.
24. Jako zástupci ČOS do komise pro kultivaci zdravotních výkonů byli jmenováni prim. Petráková a doc. Dušek. V této věci se dosud nic neudálo, komise MZ ČR nebyla dosud ani jednou svolána.
25. Výbor ČOS poskytne záštitu těmto akcím: 1) Ambulance paliativní onkologické péče (APOP) – klinika onkologie a radioterapie Hradec Králové, prof. Petera, 2) Multidisciplinární workshop Optimální léčba mCRC, hotel Třešť, prof. Vyzula, 3) Hypertermická izolovaná perfuze končetin s použitím TNF alfa 1, II. chirurgická klinika VFN a 1. LF, prof. Lindner.
26. Na základě nominací byl zástupci většiny států EU zvolen doc. Dušek do vědecké rady celoevropské sítě ERA-NET TRANSCAN (Translational Cancer Research). Síť sdružuje a organizuje národní autority odpovědné za organizaci tohoto výzkumu a bude připravovat a realizovat několik velkých grantových kol podporujících spolupráci onkologických center členských států. První summit celé sítě se konal v červenci 2011 v Lisabonu, bohužel bez účasti národních autorit ČR (ČR byla jediný chybějící stát, v této pozici může stát zastupovat pouze tzv. program owner – tedy MZ ČR) – doc. Dušek jako člen vědecké rady nemůže vystupovat jménem ČR. O této situaci je třeba MZ ČR kriticky informovat, neboť v konečném důsledku snižuje šance týmů ČR zapojit se do výzkumných programů. Doc. Dušek získal mandát výboru ČOS, aby takto vystupoval i jménem ČOS.

27. Na dotaz Národní imunizační komise výbor ČOS odpovídá, že jednoznačně podporuje návrh na hrazení očkování proti rakovině děložního čípku ze zdrojů veřejného zdravotního pojištění pro dívky ve věku 13–14 let.
28. MZ se dotazuje na vyjádření ČOS k návrhu Gynekologické společnosti. Tato navrhuje vypuštění vyšetření prsů žen v 15 letech a od 25 let vyšetřovat jen při pozitivní rodinné anamnéze nebo při přítomnosti jiných rizikových faktorů. Členové výboru jsou zcela jednotní v tom, že vyšetření prsů žen (v každém věku) jednoznačně patří do vyšetřovacího schématu lékaře a zejména gynekologa. Může upozornit na dosud neobjevené a pacientkou nepozorované nebo bagatelizované léze a je konečně i nástrojem zdravotně výchovným. K ozřejmění nehmotných lézí jsou k dispozici samozřejmě jiné metody.
29. Noví členové: Sabina Ševčíková, Ústav patofyziologie LF MU Brno, Lucie Rábová, MOÚ Brno, Štěpán Tuček, MOÚ Brno, Olga Brázdilová, nemocnice Nové Město na Moravě, Josef Chovanec, MOÚ Brno, Veronika Mikulová, Ústav klinické biochemie 1. LF UK, Praha, Lucie Kociánová, psychologie Olomouc, Věra Reichlová, Klinika dětské hematologie a onkologie FN Motol, Praha.
30. PhDr. Petra Nováková představila novou podobu webových stránek Linkos. Tento portál již existuje 12 let a stal se neodmyslitelnou součástí života onkologů a zdrojem poznatků pro laickou veřejnost. Současná struktura je logičtější, orientace jednodušší. Hlavní sekce zůstávají. Grafická podoba je nápaditá a estetická.
31. Příští schůze výboru ČOS bude 18. 10. 2011 ve Fakultní Thomayerově nemocnici v Praze v 10 hod.

Zapsala: J. Abrahámová

ZDRAVOTNICKÉ TITULY POD JEDNOU STŘECHOU



www.zdravky.cz

38 × ročně | 799 Kč



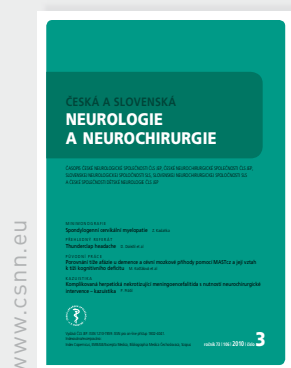
www.florence.cz

11 × ročně | 550 Kč



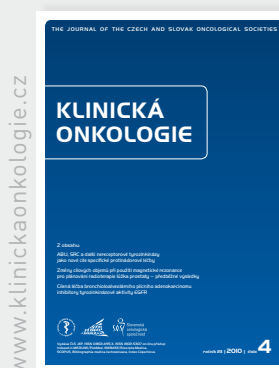
www.vnitrnilekarstvi.cz

12 × ročně | 1320 Kč



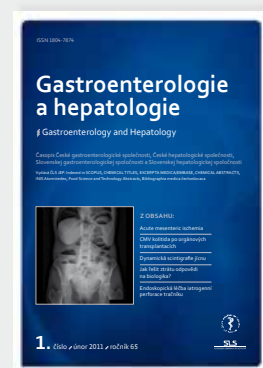
www.csnn.eu

6 × ročně | 600 Kč

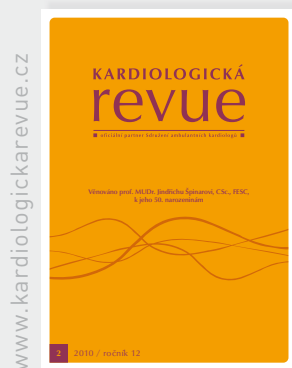


www.klinickaonkologie.cz

6 × ročně | 540 Kč



6 × ročně | 600 Kč



www.kardiologickarevue.cz

4 × ročně | 300 Kč



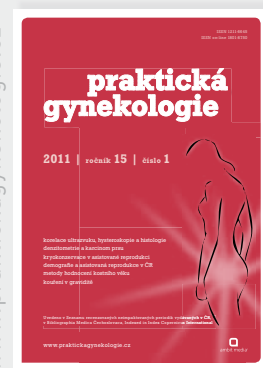
www.geriatrickarevue.cz

4 × ročně | 420 Kč



www.urologickelisty.cz

4 × ročně | 600 Kč



www.praktickagynekologie.cz

4 × ročně | 400 Kč

Onkochirurg doc. MUDr. Zdeněk Pačovský, CSc., zemřel

Začátkem srpna 2011 nás opustil ve věku 71 let docent Zdeněk Pačovský, výrazná osobnost brněnské a moravské klinické onkologie a onkochirurgie. Vystudoval medicínu v Brně a už jako medik fiškusoval na I. chirurgické klinice Fakultní nemocnice u sv. Anny, kde ho ovlivnily známé osobnosti brněnské chirurgie. Své učitele celý život ctil a rád a často na ně vzpomínal. Po promoci začal chirurgickou praxi nucenou umístěnkou na východě Moravy, brzy se však vrátil do Brna a celá jeho profesní kariéra byla již spojena s budováním onkochirurgie v Onkologickém ústavu na Žlutém kopci, od roku 1976 fungujícím jako Výzkumný ústav klinické a experimentální onkologie a po roce 1990 známém jako Masarykův onkologický ústav. Byl zprvu samostatně pracujícím chirurgem, pak dlouho zástupcem primáře a řadu let také vedoucím chirurgického oddělení. Zažil celou genezi přeměn onkologie v Brně a na Moravě a velmi významně přispěl k formování onkochirurgie jako chirurgické specializace a nezbytné základní modality onkologické léčby, která již tehdy obtížně překonávala ideovou dominanci konzervativní a paliativní onkologické péče. Docentu Pačovskému bylo dávno zřejmé to, co mnohým našim kormidelníkům není jasné dosud, totiž že snižování úmrtnosti na solidní zhoubné nádory i ekonomizace léčebných nákladů jsou možné pouze preventivněji pojatou diagnostikou a včasným chirurgickým odstraněním nádoru. Již v sedmdesátých letech zaváděl a propracoval pro praxi operace, o nichž bylo tehdy jen malé chirurgické povědomí a byly prováděny nejednotně nebo nestandardně. Šlo zejména o výkony pro uzlinové metastázy karcinomu prsu a maligního melanomu, tedy o radikální disekce axilárních, ileoinguinálních a krčních lymfatických uzlin. U známého urologa profesora Zvary v Bratislavě se rychle naučil a do praxe k nám pak přenesl také



radikální retroperitoneální lymfadenektomie, prováděné tehdy v ústavu hlavně pro metastazující nádory varlat chirurgy. Je nutné si uvědomit, že se všemi těmito operacemi přicházel docent Pačovský v době omezených diagnostických možností, nižší informovanosti veřejnosti a v počátcích chemoterapie, která byla málo účinná. Proto uvykl operacím nádorů podstatně rozsáhlejších, než vídáme nyní, což vyžadovalo také více chirurgického umu, odvahy a erudice. Docent Pačovský od počátku chápal a prosazoval potřebu komplexní onkologické péče, a to nejlépe na specializovaných a všestranně k tomu vybavených pracovištích. Byl nadšeným a oblíbeným spolupracovníkem radiologů, patologů, gynekologů, radioterapeutů a chemoterapeutů a projevoval upřímnou radost z práce multidisciplinárních týmů. Byl nabit energií a humorem, jeho znělý hlas se rozléhal po odděleních, ambulancích a operačních sálech ještě dříve, než sám dorazil. S docentem Pačovským nebyla atmosféra na operačních sálech nikdy nudná nebo ospalá. Své práci a pacientům se věnoval s maximálním nasazením. Živou a hlasitou dikcí byl znám i na odborných seminářích a konferencích,

stejně jako při výuce mediků a mladších kolegů.

Boj s rakovinou byl pro docenta Pačovského celoživotním údělem. S rakovinou svých pacientů převážně vítězil, protože uměl docenit a zhodnocovat přínos časně diagnózy i správně indikované a bezpečně provedené operace. V boji se svým prvním závažným nádorovým onemocněním před pětadvaceti lety zvítězil také, protože bylo zachyceno poměrně včas. Brzy po nesnadné léčbě se vrátil ke své každodenní chirurgické práci a dále rozdával nemocným optimismus a naději, již obohacenější také o osobní zkušenost. V boji se svým druhým nádorovým onemocněním nyní podlehl, protože už bylo pokročilejší. Jako by i svým osudem podtrhl memento onkologie, že její budoucnost není v nákladných léčích, nýbrž v dobře organizované preventivní diagnostice a časně lokální terapii. Jednou to své utkání s rakovinou vyhrál. Podruhé prohrál. Stále ještě příliš brzy. Nicméně uhrál aspoň remízu, vyhrál ono čtvrtstoletí života pro sebe, své blízké i své pacienty, a byl tedy úspěšnější, než byli mnozí nebo než budeme my ostatní, pozůstalí a teprve čekající.

Milý Zdenku, když jsme se pár týdnů před Tvým odchodem setkali, bylo nám oběma o vývoji Tvého onemocnění už jasno. Tak jsme raději jen nuceně vtipkovali a hovořili o dětech a dovolených. Nehodilo se loučit ani Ti poděkovat, a tedy tak činím až nyní, když už nejsi. Děkuji Ti za mnohé, cos mě naučil a za tisíce hodin společně strávených na operačním sále. Byly to hezké časy, přinesly užitek mnohým. Byl jsi lékařem z doby, kdy medicína více patřila nemocným a zdravotníkům, kdy jsme i v relativním nedostatku cítili přebytek svého zájmu a motivace pomáhat a zlepšovat. Nejsem si jist, zda současný přebytek naopak netrpí nedostatkem právě toho, na čem má medicíně záležet především a na

čem záleželo i Tobě. Na pacientech, na odborné práci, na oboru, na spolupracovnících, na vztazích. V medicíně bylo možná tehdy méně zbytečného a zbytného, bylo méně nadbytečných, zbytných a parazitujících. Tys patřil po celý život k nezbytným, a proto jsi přestal na své finální štaci ve fakultní nemocnici operovat, až Tě k tomu donutilo druhé osobní setkání s rakovinou. Možná si všichni závěr své profesní kariéry představujeme jinak, lépe, jako proces méně klikatý a bohatší na uznání. Ale věř, že toto uznání a respekt k Tobě v nás, Tvých bývalých spolupracovnících a přátelích, bylo a zůstává, jen jsme je, asi zajati dobou, neuměli včas a dostatečně vyjadřovat. Jsi zase kousek vpředu před námi jako

v dobách, kdy jsi zaváděl nové operace a viděl v onkologii dále než mnozí Tvoji tehdejší i pozdější nadřízení. Ale neboj se, onkologii neúctyhodnými rozebrat a zvláčet nenecháme, chirurgii z klinické onkologie vytěsnit nedáme a nástavbové atestace z onkochirurgie, jak sis už kdysi dávno přál, teď po letech snažení konečně zavedeme. Naplníme tím také Tvůj odkaz dříve, než Tě začneme postupně dohánět. Čest Tvé památce!

prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc., Honza
doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.,
MUDr. Vojtech Chrenko, CSc.
MUDr. Oldřich Coufal, Ph.D.

ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

Název: EMEND 125 mg tvrdé tobolky, EMEND 80 mg tvrdé tobolky. **INN:** Aprepitant. **Terapeutické indikace:** Prevence akutní a pozdní nevolnosti a zvracení u dospělých v souvislosti s vysoce emetogenní protinádorovou chemoterapií založenou na bázi cisplatin. Prevence nevolnosti a zvracení u dospělých v souvislosti se středně emetogenní protinádorovou chemoterapií. EMEND 125 mg/80 mg se podává jako součást kombinované terapie. **Dávkování a způsob podání:** EMEND se podává po dobu 3 dní jako součást léčebného režimu zahrnujícího kortikosteroid a antagonistu 5-HT₃. Doporučená dávka přípravku EMEND je 125 mg perorálně (p.o.) jednou denně jednu hodinu před zahájením chemoterapie 1. den a 80 mg p.o. jednou denně 2. a 3. den. Způsob podání: Tvrdou tobolku je nutno polknout ve velkou porci tekutiny. Přípravek EMEND lze užívat s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. Současné podávání s pimozidem, terfenadinem, astemizolem nebo cisapridem. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Pro pacienty se středně těžkou poruchou funkce jater existuje pouze omezená množství dat a žádné údaje nejsou k dispozici pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater. U těchto nemocných je nutno přípravek EMEND používat s opatrností. EMEND je nutno podávat s opatrností pacientům současně užívajícím perorálně podávané léčivé látky, které se primárně metabolizují cestou CYP3A4 a které mají úzké terapeutické rozmezí, jako je cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl a chinidin. Inhibice CYP3A4 přípravkem EMEND může vést k zvýšení plazmatických koncentrací souběžně podávaných přípravků, které jsou primárně metabolizovány přes CYP3A4. A naopak, pokud bude EMEND použit spolu s jiným CYP3A4 inhibítorem, plazmatické koncentrace aprepitantu může být zvýšená. **Interakce:** Současné podávání přípravku EMEND s warfarinem vede ke zkrácení protrombinového času, uváděného jako mezinárodní normalizovaný poměr (INR). U pacientů dlouhodobě léčených warfarinem je nutno hodnotu INR pozorně sledovat během léčby přípravkem EMEND a po dobu 2 týdnů po každé 3denní léčbě přípravkem EMEND dle indikace. Účinnost hormonálních kontraceptiv se může během podávání přípravku EMEND a po dobu 28 dní po ukončení jeho podávání snížit. Během léčby přípravkem EMEND a ještě 2 měsíce po ukončení terapie přípravkem EMEND je třeba používat alternativních nebo pomocných metod antikoncepce. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky uváděnými ve vyšším výskytu u pacientů léčených režimem s aprepitantem než standardní terapií u pacientů léčených vysoce emetogenní chemoterapií byly: skýtavka (4,6 %, oproti 2,9 %), asténie/únava (2,9 %, oproti 1,6 %), zvýšení ALT (2,8 %, oproti 1,5 %), zácpa (2,2 %, oproti 2,0 %), bolesti hlavy (2,2 %, oproti 1,8 %) a anorexie (2,0 %, oproti 0,5 %). Nejčastějším nežádoucím účinkem uváděným ve vyšším výskytu u pacientů léčených režimem s aprepitantem než standardní terapií u pacientů léčených středně emetogenní chemoterapií byla únava (2,5 %, oproti 1,6 %). **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Druh obalu a velikost balení:** Na trhu jsou dostupné různé velikosti balení obsahující rozdílné síly. Hliníkový blistr obsahující jednu 125 mg tobolku a dvě 80 mg tobolky. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddeston, Hertfordshire EN 11 9BU, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/03/262/006 **Datum poslední revize textu:** 31/07/2009.

Uspořádání A studie (Warr et al., 2005): Ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených a placebem kontrolovaných studiích byl porovnáván léčebný režim zahrnující aprepitant proti antagonistům 5-HT₃ receptorů (aktivní kontrola), celkem u 1043 cisplatin-naivních pacientů, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující cisplatinu v dávce $\geq 70 \text{ mg/m}^2$ (s průměrnou dávkou 80 mg/m^2). Výsledky obou studií byly publikovány jako sdružené. **Protokolová léčba:** Režim zahrnující aprepitant sestával z aprepitantu v dávce 125 mg p.o., ondansetronu v dávce 32 mg i.v. a dexametazonu v dávce 12 mg p.o. v 1. dnu léčby, následně aprepitant 80 mg p.o., 2. a 3. den a dexametazon 8 mg p.o. denně, 2.-4. den. Režim aktivní kontroly zahrnoval ondansetron 32 mg i.v. a dexametazon 20 mg p.o. v 1. dnu, dále dexametazon 8 mg p.o. 2x denně, 2.-4. den. Primárním cílem hodnocení byla četnost kompletních odpovědí (žádné zvracení, žádná záchranná léčba), hodnocené v průběhu 5 dnů po podání chemoterapie.



® Registrovaná ochranná známka Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.
© Copyright Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2010.
Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc., org. sl.*,
Křenova 5, 162 00 Praha 6, tel.: 233 010 111, www.msd.cz
* Affiliate of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

EMEND
– Nyní s dalšími
emetogenní chemoterapií¹

Prokázaná síla, mocná prevence

Chemoterapií indukovaná nevolnost a zvracení (CINZ) může být pro pacienty podstupující vysoce nebo středně emetogenní chemoterapii obzvláště zatěžující. Obtíže mohou často trvat až 5 dnů po aplikaci chemoterapie. EMEND prokázal svoji mocnou účinnost v kombinaci s kortikosteroidy a antagonisty 5-HT₃ receptorů, když zvýšil prevenci CINZ o dalších 20 % v průběhu 5 dnů po podání chemoterapie zahrnující cisplatinu.

Bojujte s CINZ Zařad'te EMEND jako součást antiemetické léčby

EMEND pomáhá předcházet akutní i oddálené CINZ. Začněte s podáváním včas a již od počátku používejte EMEND jako součást kombinované léčby.



20%

Zlepšení prevence CINZ* ve srovnání s kontrolním léčebným režimem (1. - 5. den) při chemoterapii zahrnující cisplatinu²

Seznamte se s uspořádáním A studie

CINZ – Chemoterapií indukovaná nevolnost a zvracení

* kompletní odpověď (žádné zvracení, žádná záchranná antiemetogenní léčba) 68% EMEND (n=520) vs. 48% v kontrolní skupině (n=523), p<0,001

Reference:

1. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study [published online ahead of print July 1, 2009]. Support Care Cancer. doi:10.1007/s00520-009-0680-9. 2. Warr DG, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: Pooled data from 2 randomised, double-blind, placebo controlled trials. Eur J Cancer. 2005;41:1278–1285.

DŘÍVE NEŽ PŘÍPRAVEK PŘEDEPÍŠETE, SEZNAMTE SE, PROSÍM, S ÚPLNÝM SOUHRNEM ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU.
TENTO PŘÍPRAVEK JE VÁZÁN NA LÉKAŘSKÝ PŘEDPIS A JE ČÁSTEČNĚ HRAZEN Z PROSTŘEDKŮ VEŘEJNÉHO ZDRAVOTNÍHO POJIŠTĚNÍ.
10-11-2010-EMD-2010-CZ-1832-J

EMEND[®]
(aprepitant, MSD)

Prokázaná síla. Mocná prevence. Konzistentní klinická zkušenost.

Petruželka L, Babjuk M et al.

Léčba metastatických nádorů ledvin

Praha: Galén 2011. 1. vyd. 102 stran. ISBN 978-80-7262-758-5.

Zhubné nádory obličky predstavujú v súčasnosti závažnú diagnózu v urológickej onkológii, predovšetkým pre rastúce hodnoty ich incidence a mortality vo väčšine krajín sveta. Problematika nádorov obličky je v globálnom meradle veľmi aktuálna aj vďaka novým diagnostickým a terapeutickým postupom so zameraním najmä na metastatické štádiá ochorenia. Tejto problematike sa venuje veľa vedeckých tímov, ktoré poskytujú odbornej verejnosti stále nové poznatky.

Ucelený prehľad informácií o nádoroch obličky, najmä v metastatickom štádiu, poskytuje najnovšia publikácia autorského kolektívu skúsených odborníkov pod vedením prof. MUDr. Luboša Petruželku, CSc., a prof. MUDr. Marka Babjuka, CSc., ktorú pražské nakladateľstvo Galén v lete 2011 uviedlo na knižný trh. Erudovaný kolektív autorov sa zhostil svojej úlohy s najvyššou zodpovednosťou a profesionalitou.

Doc. RNDr. Ladislav Dušek, CSc., so spolupracovníkmi sa v úvodnej kapitole komplexne zaoberá problematikou epidemiológie zhubných nádorov obličky v Českej republike, ktorá má svetové prvenstvo vo výskyte tejto malignity. Autori konštatujú, že táto skutočnosť vyžaduje kritický audit v zmysle verifikačnej štúdie českých epidemiologických dát. Ďalej sa zaoberajú predikciou počtu liečených pacientov s nádormi obličiek v ČR a v jej jednotlivých regiónoch a v nie poslednom rade prežitím ako kľúčovým parametrom v hodnotení kvality zdravotnej starostlivosti o onkologického pacienta.

Prof. MUDr. Ctibor Povýšil, DrSc., poskytuje svojou kapitolou čitateľovi stručné repetitórium o histologických typoch malígnych nádorov obličky z pohľadu patológa.

Prof. MUDr. Marko Babjuk, CSc., sa v rozsiahlej kapitole tejto monografie venuje významu chirurgickej liečby u pokročilých nádorov obličky z pohľadu urológa. Operačná liečba má svoje miesto aj v prípade generalizova-

ného ochorenia. Autor sa zaoberá teóriami, ktoré vysvetľujú priaznivý efekt cytoreduktívnej nefrektómie. Najjednoduchším vysvetlením je zmenšenie objemu nádoru a odstránenie zdroja ďalších metastáz. Odstránenie primárneho ložiska môže navodiť imunologickú reakciu s možnosťou spontánnej regresie metastáz po nefrektómii. Často sa zdôrazňuje vplyv nefrektómie na novotvorbu ciev. Teória vychádza z predstavy, že primárny nádor produkuje faktory stimulujúce rast metastáz, napr. angiogénne rastové faktory. Nefrektómia by mohla mať teda inhibičný vplyv na pôsobenie týchto faktorov. Cytoreduktívna nefrektómia sa považuje za paliatívny výkon, ktorým možno dosiahnuť zlepšenie kvality života pacienta. Je tiež indikovaná pred začatím systémovej liečby. Autor sa zaoberá aj operačnou liečbou metastáz renálneho karcinómu. Komplexne rozoberá problematiku lymfadenektómie, jej indikácie, rozsah a komplikácie. Záverom tejto kapitoly sa autor venuje chirurgickej liečbe vzdialených metastáz, ktoré sa najčastejšie vyskytujú v pľúcach, pečeni, kostiach a mozgu. Zaoberá sa indikáciami a klinickým významom metastazektómie. Konštatuje, že radikálna chirurgická resekcia metastáz prináša dlhoročné prežitie u značného počtu pacientov. Metastazektómia sa indikuje u pacientov s obmedzeným počtom metastáz maximálne v dvoch orgánových lokalizáciách, za predpokladu ich operability a dobrého celkového stavu pacienta.

Prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., sa v záverečnej kapitole zaoberá novými možnosťami systémovej liečby karcinómu obličky z pohľadu klinického onkologa. Konštatuje, že hlbšie poznanie molekulových princípov celého procesu metastázovania prispelo k rozvoju cieľovej molekulovej biologickej liečby. Cieľená molekulová liečba už nie je len predmetom výskumu, ale v prípade solídnych nádorov je realitou klinickej praxe. Základnými nástrojmi biologickej liečby sú



v súčasnosti monoklonálne protilátky a nízkomolekulové tyrozínkinázové inhibítory. V cieľovej biologickej liečbe renálneho karcinómu sa zatiaľ najviac využívajú viaczásahové tyrozínkinázové inhibítory (sunitinib, sorafenib, pazopanib), mTOR inhibítory (temsirolimus, everolimus) a z monoklonálnych protilátok – bevacizumab. Voľba liečebnej stratégie závisí od klinického štádia a celkového stavu pacienta. Na záver autor poskytuje čitateľovi stručnú informáciu o nových liekoch v súčasných klinických štúdiách, ktoré sa zaoberajú systémovej liečbou metastatického karcinómu obličky.

Publikácia Léčba metastatických nádorů ledvin, ktorú možno považovať za cenný súhrn súčasných odborných poznatkov, by nemala chýbať v knižnici žiadneho onkourologa. Určite po nej siahne aj klinický onkológ, patológ, onkoepidemiológ i imunológ.

Môže byť tiež odporúčanou literatúrou pre poslucháčov lekárske fakúlt i frekventantov postgraduálneho medicínskeho vzdelávania v spomínaných špecializáciách, a to nielen v českých zemiach, ale i na Slovensku.

prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc.

PRO PACIENTY SE SARKOMEM MĚKKÝCH TKÁNÍ

Yondelis[™]
trabectedin

Od 1. 12. 2010 opět hrazený v indikaci STS***

NADĚJE NA PRODLOUŽENÍ DÉLKY ŽIVOTA

- ZDOVNÁSObUJE DOBU PŘEŽITÍ*
- ZTROJNÁSObUJE JEDNOROČNÍ PŘEŽITÍ*



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU: YONDELIS® (TRABECTEDIN)

NÁZEV PŘÍPRAVKU: Yondelis® 0,25mg nebo Yondelis® 1mg prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu infuzního roztoku. **SLOŽENÍ:** Jedna injekční lahvička obsahuje 0,25mg nebo 1mg trabectedinu. 1ml rekonstituovaného roztoku obsahuje 0,05mg trabectedinu. **INDIKACE**:** Yondelis® je indikován k léčbě pacientů s pokročilým sarkomem měkké tkáně (SMT) poté, co léčba antracykliny a ifosfamidem s elhala, nebo pacientů, u nichž léčba těmito přípravky není vhodná. Yondelis® v kombinaci s pegylovaným liposomálním doxorubicinem (PLD) je indikován k léčbě pacientek s relabujícím ovarialním karcinomem citlivým na platinu (ROK). **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ**:** Yondelis® musí být podáván pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s používáním chemoterapie. Pro léčbu sarkomu měkkých tkání je doporučená dávka 1,5 mg/m² plochy povrchu těla, podává se jako intravenózní infuze po dobu 24 hodin s třítydenním intervalem mezi cykly. Yondelis se pro léčbu ovarialního karcinomu podává každé tři týdny jako 3hodinová infuze v dávce 1,1 mg/m² bezprostředně po PLD 30 mg/m². Pro minimalizaci rizika reakcí na infuzi PLD se úvodní dávka podává rychlostí nejvýše 1 mg/min. Pokud nebude pozorována žádná reakce na infuzi, následně infuze PLD mohou být podávány po dobu 1 hodiny (jako jednodinové infuze). Důrazně se doporučuje podávání centrálním žilním katétre. Všem pacientům musí být 30 minut před podáním PLD (v případě kombinované léčby) nebo přípravku Yondelis® (podávaného v monoterapii) podány kortikosteroidy, např. 20mg dexamethazonu intravenózně, nejen jako antiemetická profylaxe, ale zdá se, že jeho podání má i hepatoprotektivní účinky. Další antiemetika lze podávat podle potřeby. Pro povolení léčby přípravkem Yondelis® se vyžadují následující kritéria: absolutní počet neutrofilů (ANC) ≥ 1500/mm³; počet krevních destiček ≥ 100000/mm³; bilirubin ≤ horní mez normálu (ULN); alkalická fosfatáza ≤ 2,5 x ULN (jestliže by zvýšení mohlo mít kostní původ, zvažte jaterní izoenzymy Snukleotidázu nebo GGT); albumin ≥ 25 g/l; ALT a AST ≤ 2,5 x ULN; clearance kreatininu ≥ 30 ml/min (monoterapie), sérový kreatinin ≤ 1,5 mg/dl (≤ 132,6 μmol/l) nebo clearance kreatininu ≥ 60 ml/min (kombinovaná terapie); CPK ≤ 2,5 x ULN; hemoglobin ≥ 9 g/dl. Výše uvedené parametry by měly být pravidelně sledovány během léčby. Detailní léčebný protokol a pravidla pro úpravu nebo odložení léčby v případě neobvyklých výsledků laboratorních testů jsou uvedeny v úplné informaci o přípravku. **KONTRAINDIKACE:** Hyperenzitivita na trabectedin nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku, souběžná závažná nebo nekontrolovaná infekce, kojení, kombinace s vakcínou proti žluté zimnici. **UPOZORNĚNÍ**:** Pro zahájení léčby přípravkem Yondelis® musí pacienti splňovat specifická kritéria pro parametry jaterních funkcí. Pacienti s klinicky významnými onemocněními jater, například aktivní chronickou hepatitidou, musí být pečlivě sledováni a dávka se musí v případě potřeby upravit. Pacienti se zvýšeným bilirubinem nesmí být trabectedinem léčeni. Jestliže se podávají souběžně s trabectedinem léčivé přípravky spojené s hepatotoxicitou, je nutné postupovat opatrně. Trabectedin nesmí být souběžně užíván s alkoholem. Je třeba postupovat opatrně v případě poruchy funkce ledvin. Před léčbou a během ní se musí sledovat clearance kreatininu. Monoterapie přípravkem Yondelis® se nesmí podávat pacientům s clearance kreatininu < 30 ml/min a přípravkem Yondelis® v rámci kombinované léčby se nesmí podávat pacientům s clearance kreatininu < 60 ml/min. Velmi často byla hlášena v souvislosti s léčbou přípravkem Yondelis® neutropenie a trombocytopenie 3. nebo 4. stupně. Před léčbou, poté týdně během prvních dvou cyklů a pak jednou mezi cykly musí být stanoven úplný krevní obraz včetně diferenciálního obrazu a počtu krevních destiček. Pacienti, u nichž se objeví horečka, by měli neprodleně vyhledat

lékařskou pomoc a je zapotřebí okamžitě zahájit podpůrnou terapii. Všem pacientům musí být podávána antiemetická profylaxe s kortikosteroidy, např. dexamethasonem. Trabectedin nesmí užívat pacienti s CPK > 2,5ULN. Jestliže se podávají souběžně s trabectedinem léčivé přípravky spojené s raddomolyzou (např. statiny), je nutné postupovat opatrně. Je třeba se vyhnout souběžnému podávání trabectedinu se silnými inhibitory enzymu CYP3A4. Kombinace trabectedinu s fenytoinem nebo živými oslabenými vakcínami se nedoporučuje a je specificky kontraindikována u vakcíny proti žluté zimnici. Důrazně se doporučuje používat centrální žilní přístup. Když se trabectedin podává periferním žilním katétre, může u pacientů dojít k rozvoji potenciálně těžké reakci v místě vpichu. Muži a ženy v plodném věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci. **INTERAKCE:** Následující látky mohou být v interakci s trabectedinem (viz úplná informace o přípravku): ketoconazole, fluconazole, ritonavir, clarithromycin, rifampicin, phenobarbital, třezalka tečkovaná, alkohol, cyclosporine a verapamil. **VEDLEJŠÍ ÚČINKY**:** Většina pacientů zaznamenala nežádoucí účinky nějakého stupně (91 % při monoterapii a 99 % při kombinované terapii), a méně než třetina 3. nebo 4. stupně (10 % při monoterapii a 25 % při kombinované terapii). Smrtelné nežádoucí účinky se vyskytly u 1,9 % pacientů v režimu monoterapie a 0,9 % pacientů v režimu kombinované léčby. Jako časté a velmi časté nežádoucí účinky byly zaznamenány: zvýšená hladina CPK v krvi; zvýšená hladina kreatininu v krvi; pokles albuminu v krvi; snížená tělesná hmotnost; neutropenie; trombocytopenie; anémie, leukopenie; febrilní neutropenie; bolesti hlavy; periferní senzická neuropatie, dysgezie, závratě, parestázie; dyspnoe; kašel; zvracení; nauzea; zácpa; průjem; stomatitida; bolest v krájině břišní, dyspepsie, bolest v horní části krájině břišní; alopecie; myalgie, artralgie, bolest zad; anorexie; dehydratace, snížená chuť k jídlu, hypokalcémie; infekce; hypotenze, návaly horka/zrudnutí; únava; astenie; pyrexie, edém, periferní edém, reakce v místě vpichu; hyperbilirubinémie; zvýšená hladina ALT/AST; zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi; zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy; nespavost. Během průzkumu po uvedení na trh bylo hlášeno několik případů extravazace trabectedinu s následnou nekrotizací tkání vyžadující odstranění neživé tkáně. Podrobné četnosti a závažnosti nežádoucích účinků naleznete v úplné informaci o přípravku. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte v chladničce (2 °C a 8 °C). **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Pharma Mar, S.A., Avda. de los Reyes 1, Polígono Industrial La Mina, 28770 Colmenar Viejo (Madrid), Španělsko. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/07/417/001, EU/1/07/417/002. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU**:** ŘÍJEN 2011.

Před předepsáním se, prosím, seznamte s úplnou informací o přípravku. Výdej pouze na lékařský předpis. Další informace o přípravku naleznete na adrese: Swedish Orphan Biovitrum s.r.o., Karla Engliš 2, 150 00 Praha 5. tel: +420 257 222 034, fax: +420 257 222 036, email: mail.cz@sobi.com. www.sobi.com. **DATUM PŘÍPRAVY:** únor 2011.

* Srovnání s publikovanými daty.

** Visměňte si změny v informacích o léčivém přípravku.

*** Úhrada pro inovativní preparát stanovena na 12 měsíců.

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. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava
doc. MUDr. Jozef Madiak, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno
doc. 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., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
† doc. MUDr. Zdeněk Pačovský, CSc., Brno
prof. MUDr. Ľuboš 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

Čestní členové redakční rady

prof. MUDr. Josef Bilder, CSc., Brno
prof. Sándor Eckhardt, Budapešť
prof. Jan Klusterský, Brusel

prof. MUDr. Josef Koutecký, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno
prof. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno

MUDr. Jaroslav Němec, CSc., Brno
doc. MUDr. Ivan Pleško, DrSc., Bratislava
MUDr. Viliam Ujházy, DrSc., Bratislava

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2011

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně

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

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

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

Nakladatel: Ambit Media, a.s., Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5–Smíchov, tel./fax: +420 222 352 573/572.

Odpovědná redaktorka: Mgr. Jana Lounová, e-mail: jana.lounova@ambitmedia.cz.

Adresa redakce: Ambit Media, a.s., Media Hall, Bidláky 20, 639 00 Brno.

Grafická úprava: Miroslav Chudík. Jazyková korektura: Mgr. Ivana Dachary.

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

Informace o předplatném podává a objednávky předplatitelů přijímá: Pavla Hrabcová, e-mail: pavla.hrabcova@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.



VOTRIENT:

Významně oddaluje progresi pokročilého karcinomu ledviny¹

VOTRIENT je účinný, selektivní tyrozinkinázový inhibitor pro léčbu první linie pacientů s pokročilým karcinomem ledvin^{1,2}

- 🌀 **Významné zlepšení v PFS ve srovnání s placebem u:**
 - 🌀 Dříve neléčených pacientů: 11,1 měsíce vs. 2,8 měsíce¹
 - 🌀 Pacientů předléčených cytokiny: 7,4 měsíce vs. 4,2 měsíce¹
 - 🌀 Celkové populace ve studii: 9,2 měsíce vs. 4,2 měsíce¹
- 🌀 **Dobrá tolerance**
 - 🌀 Většina nežádoucích příhod stupně 1/2¹
 - 🌀 Stomatitida/mukozitida, syndrom ruka-noha stupně 3/4 < 1 %¹
- 🌀 **Zachovává kvalitu života¹**

ZKrácená informace o přípravku

NÁZEV A LÉKOVÁ FORMA: Votrient 200 nebo 400 mg potahované tablety. **SLOŽENÍ:** Pazopanibum 200 mg. **INDIKACE:** Přípravek Votrient je určen k podávání v první linii léčby pokročilého karcinomu ledviny (renal cell carcinoma, RCC) a k léčbě pacientů, kterým byly dříve podávány cytotoxické látky pro pokročilé onemocnění. **DÁVKOVÁNÍ:** Doporučená dávka pazopanibu je 800 mg jednou denně. Dávka se upravuje postupným přidáváním 200 mg podle individuální snášenlivosti. Dávka pazopanibu by neměla překročit 800 mg. **SPECIÁLNÍ SKUPINY PACIENTŮ:** U poruchy renálních funkcí u pacientů s clearance kreatininu nad 30 ml/min není nutno dávku upravovat. Pacientům s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min je třeba věnovat zvýšenou pozornost. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater před zahájením léčby je doporučeno zahájit léčbu pazopanibem v dávce 800 mg, event. podle hladiny sérového bilirubinu nad 30 ml/min není nutno dávku upravovat. Těžká porucha jaterních funkcí. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Při užívání pazopanibu byly hlášeny případy jaterního selhání (včetně případů končících úmrtím). Bezpečnost a farmakokinetika pazopanibu nebyla zatím u pacientů s preexistující poruchou jaterních funkcí plně stanovena. Vopanibem bylo pozorováno zvýšení sérových transamináz ALT, AST, většinou izolovaně bez zvýšení alkalické fosfatázy nebo bilirubinu. **INTERAKCE:** Vzhledem k3A4, glykoproteinem P (P-gp) nebo BCRP. Je třeba zvážit nasazení alternativních souběžně podávaných léčivých přípravků,

takových, které mají nulový nebo minimální potenciál inhibovat CYP3A4, P-gp nebo BCRP. Vzhledem k riziku snížení expozice pazopanibu je třeba se vyvarovat souběžnému podávání induktorů CYP3A4. Protože pazopanib je inhibitor UGT1A1, je při souběžném podávání pazopanibu a substrátů uridin difosfát-glukuronosyltransferázy 1A1 (UGT1A1) (např. irinotekan) nutno postupovat s opatrností. V průběhu léčby pazopanibem je nutné nepít grapefruitový džus. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Adekvátní údaje o podávání pazopanibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Možné riziko pro člověka není známo. Pazopanib lze v těhotenství podat pouze v případě, že klinický stav ženy vyžaduje léčbu pazopanibem. Ženy ve fertilním věku by měly být poučeny, aby v průběhu léčby pazopanibem užívaly vhodnou metodu antikoncepce a vyvarovaly se otěhotnění. V průběhu léčby pazopanibem by mělo být kojení přerušeno. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly tranzitorní ischemická ataka, ischemická cévní mozková příhoda, ischemie myokardu, kardiální dysfunkce, gastrointestinální perforace a píštěl, prodloužení QT intervalu a plicní, gastrointestinální a cerebrální krvácení. Uvedené NÚ hlášeny u méně než 1 % léčených pacientů. Nežádoucí účinky, které vedly k úmrtí pravděpodobně související s léčbou pazopanibem zahrnovaly gastrointestinální krvácení, plicní krvácení/hemoptýzu, abnormální jaterní funkce, stěvní perforaci nebo ischemickou cévní mozkovou příhodu. Nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoliv stupně byly: průjem, změna barvy vlasů, hypertenze, nauzea, únava, anorexie, zvracení, dysgezie, zvýšení hladiny ALT a AST a bolesti břicha. Časté nežádoucí účinky: trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, hypotyreóza, bolest hlavy, závratě, letargie, parestezie, návaly horka, epistaxe, dysfonie, dyspepsie, stomatitida, flatulence, abdominální distenze, porucha jaterních funkcí, hyperbilirubinémie, vyrážka, alopecie, syndrom palmo-plantární erytrodysestázie, hypopigmentace kůže, erytém, pruritus, depigmentace kůže, suchá kůže,

hyperhidróza, myalgie, svalové spazmy, proteinurie, asténie, zánět sliznic, otok, bolest na hrudi, snížení hmotnosti, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, snížení počtu bílých krvinek, zvýšení lipázy, zvýšení krevního tlaku, zvýšení TSH v krvi, zvýšení GMT. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI:** Inhibitor proteinkinázy, ATC kód: L01XE11, inhibitor na receptorech VEGFR-1, -2 a -3, PDGFR- α a - β , SCF. **UCHOVÁVÁNÍ:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání se nevyžadují. **DOBA POUŽITELNOSTI:** 2 roky. **BALENÍ** HDPE lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem, 30, 60 nebo 90 tablet. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Glaxo Group Ltd., Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Velká Británie. **REG. ČÍSLO:** EU/1/10/628/001-004. **REGISTRACE:** 14. 6. 2010. **REVIZE TEXTU:** 2. 5. 2011. **DOSTUPNOST LÉKU:** Lék je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (přesné podmínky úhrady jsou uvedeny na adrese: www.sukl.cz). Před použitím léku si prosím přečtěte úplný Souhrn údajů o přípravku nebo se obraťte na společnost GSK s.r.o. SPC je platné ke dni vydání propagačního materiálu: 1. 9. 2011. **GlaxoSmithKline s.r.o.,** Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, tel.: 222 001 111, fax 222 001 444, e-mail: gsk.czmail@gsk.com, www.gsk.cz, www.GSKOncology.com

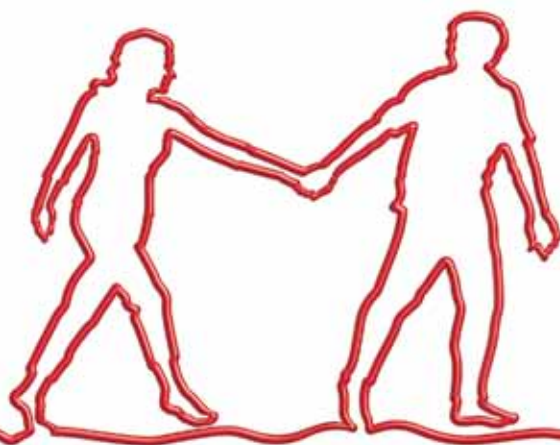
Citace:

1. Sternberg CN, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized Phase III trial. J Clin Oncol 28, 1061-1068
2. Sonpavde G, et al. Pazopanib, a potent orally administered small-molecule multitargeted tyrosine kinase inhibitor for renal cell carcinoma. Expert Opin. Invest. Drugs (2008) 17 (2): 253-261



Votrient®
pazopanib
Stojí za to žít

A 3D ribbon diagram of a protein structure, colored red, set against a blue background. The protein is a complex, multi-domain molecule with numerous loops and helices, suggesting a highly flexible or dynamic structure. The blue background has a subtle, mottled texture.



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

**AVASTIN JE MOŽNÉ PODÁVAT V KOMPLEXNÍCH ONKOLOGICKÝCH CENTRECH.
JEJICH SÍŤ JE POPSÁNA NA WWW.ONCONET.CZ**

AVASTIN
bevacizumab
Leading angiogenesis
inhibition

Účinná látka: bevacizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration Limited, Velká Británie. **Registrační čísla:** EU/1/04/300/001-002.

Schválené indikace pro použití: Terapie metastazujícího rakovinou tlustého střeva nebo rekta v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin. Avastin v kombinaci s paklitaxelem je indikován jako léčba první linie u nemocných s metastazujícím rakovinou prsu. Avastin v kombinaci s kapecitabinem je indikován k první linii léčby nemocných s metastazujícím rakovinou prsu, u kterých se léčba jinou možnou chemoterapií, včetně antracyklinů a taxanů, nepovažuje za vhodnou. Nemocní, kteří byli v posledních 12 měsících léčení režimem obsahujícím taxan a antracyklin v adjuvantním podání nemají být léčení kombinací Avastin + kapecitabin. Avastin přidán k chemoterapeutickému režimu s platinou je indikován k léčbě první linie nemocných s neresekabilním pokročilým, metastatickým nebo rekurentním nemalobuněčným plicním rakovinou jiného histologického typu, než predominantně z glazdovitých buněk. Avastin v kombinaci s interferonem alfa-2a je indikován jako léčba první linie u nemocných s pokročilým a/nebo metastazujícím rakovinou ledviny. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo jakoukoli pomocnou látku přípravku, na látky prodávané ovariálními buňkami čínských křeček nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky. Tě-

hostenství. **Upozornění:** Zvýšená pozornost u pacientů s intraabdominálním zá-
nětlivým procesem (zvýšené riziko vzniku perforace a píštěle GIT), po operaci
(možné komplikace při hojení ran), s nekontrolovanou hypertenzí (riziko hyper-
tenzní 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 s léčenými plnou dávkou antikoagulantů
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 infuzi/hypersenzitivní reakce. Nežádoucí
účinky (některé z nich se jevíly jako závažné) byly hlášeny při užiti v neregistro-
vaném nitrožilném podání. **Klinicky významné interakce:** Bevacizumab neovliv-
ňuje k klinicky závažnému rozsahu farmakokinetiku 5-fluorouracilu, karboplatinu,
paklitaxelu a doxorubicinu. U některých pacientů léčených kombinací bevaciz-
umabu a sunitinibu malá byla hlášena mikroangiopatická hemolytická anémie
(MAHA). **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky** (u pacientů léčených
jako 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 nespecifickou bolestí. **Dávkování a způsob podání** - Obecná doporu-

ručení: 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 podávaná během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut. Nepodávejte jako bolus v nitrožilní injekci nebo bolusovou injekci. Infuze nesmí být podávány nebo míchány s roztoky glukózy. Snižení 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:** 1x 100mg bevacizumabu ve 4ml; 1x 400mg bevacizumabu v 16ml koncentraci pro přípravu infuze. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2°C–8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** 29. 6. 2011. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění** (pro indicace kolo-rektální 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/>