

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Chirurgie plicních metastáz

Pineal Germ Cell Tumours: Review

Maligní melanom léčený intenzivní chemoterapií, podobnost histologického obrazu maligního melanomu a nádorů měkkých tkání, kazuistika pacientky



Slovenská
onkologická
spoločnosť



Tyverb[®] v kombinaci s kapecitabinem nebo letrozolem pro léčbu pacientek s metastatickým HER2 pozitivním karcinomem prsu¹



Citace: 1. Souhrn údajů o přípravku Tyverb[®], GlaxoSmithKline, červenec 2011

ZKRAČENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

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

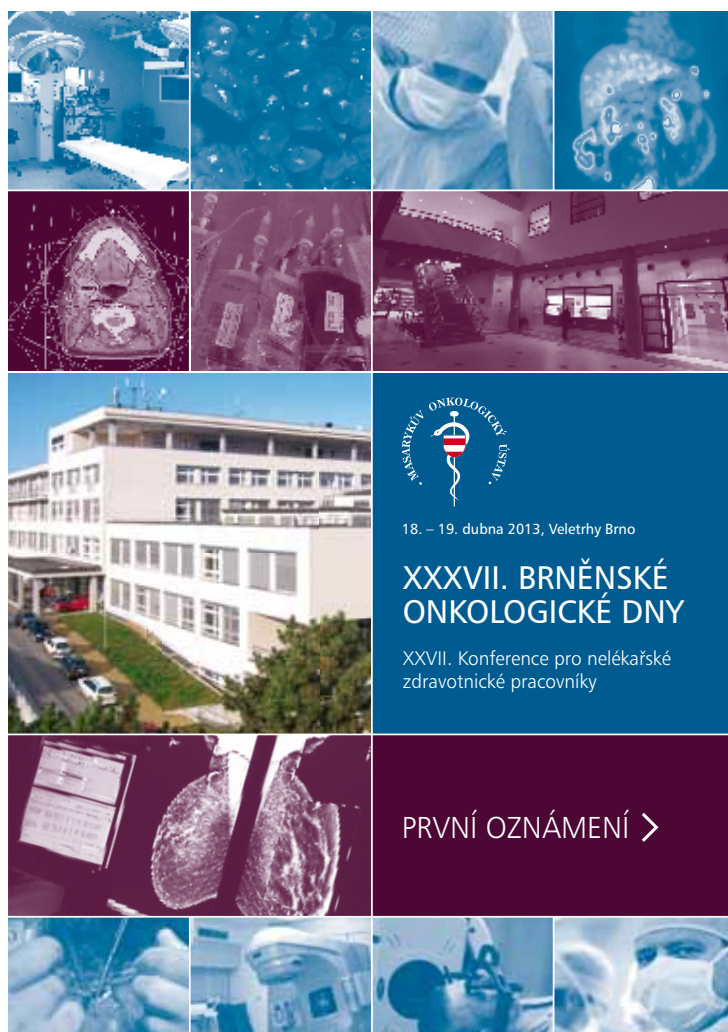
omezené údaje o podávání přípravku. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou nebo kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Hlášený případ snížené ejekční frakce levé srdeční komory (LVEF). Před zahájením léčby je třeba se ujistit, že LVEF pacienta je v rozmezí stanovených norm. hodnot a během léčby je třeba je kontrolovat. Hlášená úmrtí neměla jasnou souvislost s léčbou. Pozorováno prodloužení intervalu QTc. Doporučeno vyšetřit QT (EKG) před léčbou a dále sledovat. Doporučeno sledovat příznaky plicní toxicity: dušnost, kašel a horečku. Pulmonární toxicita může vést ke vzrůstu respiračního selhání. Hlášená úmrtí neměla jasnou souvislost s přípravkem Tyverb. Opatrnost je nezbytná u pacientů se středně až závažnou poruchou funkce jater a závažnou poruchou funkce ledvin. Transaminázy, bilirubin a ALP mají být zhodnoceny před léčbou a dále se doporučuje kontrolovat je měsíčně nebo podle potřeby. Pacienti by měli být informováni o riziku hepatotoxicity. Hlášen byl průjem, včetně těžkého, následkem závažné dehydratace zaznamenané i u několika případů akutního renálního selhání. Doporučeno zaznamenat bránní symptomatologii před léčbou a poučit pacienty, že mají lékaře neprodleně informovat o střevních potížích. Důležitá je preventivní léčba průjmu pomocí antidiarhoik. **INTERAKCE:** Je třeba se vyhnout podávání přípravku Tyverb se silnými inhibitory a induktory CYP3A4. S opatrností podávat se středně silně působícími inhibitory CYP3A4. Tyverb je substrátem pro Pgp a BCRP. Grapefruitová šťáva a látky zvyšující pH žaludku se nemají podávat současně s přípravkem Tyverb. Inhibitory protonové pumpy mohou snižovat absorpci a rozpustnost lapatinibu. Současné podání s irinotekanem (ve FOLFIRI) mělo za následek zhruba 40 % nárůst AUC aktivního metabolitu irinotekanu. Při užívání přípravku Tyverb v kombinaci s paklitaxelem (175 mg/m² každé tři týdny) je možná těžká neutropenie s průjemem. Současné podávání přípravku Tyverb s kapecitabinem, letrozolem nebo trastuzumabem neovlivňovalo významně farma-kinetiku těchto látek (nebo metabolitů

kapecitabinu) ani lapatinibu. **TĚHOTENSTVÍ, KOJENÍ:** Potenciální riziko pro člověka není známo. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Tyverb se nemá v těhotenství podávat, pokud to není nezbytně nutné. Ženy v reprodukčním věku musí být upozorněny na nutnost používání účinné antikoncepce v průběhu léčby. U kojících žen, které jsou léčeny přípravkem Tyverb, musí být kojení ukončeno. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Velmi časté: průjem, nauzea a zvracení, palmární-plantární erytrodysestézie (PPE) a vyrážka, akneiformní dermatitida. Incidence PPE ve skupině užívající přípravek Tyverb s kapecitabinem podobná incidenci ve skupině se samotným kapecitabinem, dále dyspepsie, zácpa, bolesti břicha, anorexie, suchá kůže, stomatitida, záněty sliznic, zarudnutí kůže, alopecie, pruritus, bolesti končetin, zad, nespavost, únava, astenie. **Časté:** snížení ejekční frakce levé srdeční komory (1 %), bolesti hlavy, hyperbilirubinémie, hepatotoxicita, změny nehtů, paronychia, zácpa. **Méně časté:** Intersticiální plicní nemoc, epistaxe, kašel, dyspnoe. **Vzácné:** Hypersenzitivní reakce, anafylaxe. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI:** Inhibitor proteinkinázy, skupina: ATC kód: L01XE07, inhibitor tyrozinkinázy receptorů ErbB1 a ErbB2. **UCHOVÁVÁNÍ:** Při teplotě do 30 °C. **DOBA POUŽITELNOSTI:** 2 roky. **BALENÍ:** V blistru nebo lahvičce po 70, 84 nebo 140 tabletách. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Glaxo Group Ltd., Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Velká Británie. **REG. Č.:** EU/1/07/440/001-003. **REGISTRACE:** 10. 6. 2008. **REVIZE TEXTU:** 15. 7. 2011. **DOSTUPNOST:** 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. 1. 2012. **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

Brněnské onkologické dny

a Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky

se v roce 2013 těší na Vaši účast!



Vaše ústní sdělení mohou být prezentována v těchto sekcích:

XXXVII. brněnské onkologické dny

- Diagnostika v onkologii
 - Onkochirurgie
 - Radioterapie
- Systémová protinádorová léčba (chemoterapie, cílená, biologická a hormonální terapie)
- Nežádoucí účinky onkologické léčby, rehabilitační péče a nutriční podpora v onkologii
- Klinická farmacie v onkologii
- Gynekologická onkologie
 - Pneumoonkologie
 - Uroonkologie
- Podpůrná a paliativní léčba v onkologii
- Zajímavé kazuistiky z onkologické praxe
- Epidemiologie nádorů, screening, klinické registry, zdravotnická informatika
 - Pokroky v biologii nádorů
- Pacientské organizace, spolupráce s veřejností

XXVII. konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky

- Nádory děložního čípku
- Nutriční podpora v onkologii
 - Toxicita cílené léčby
- Nová právní úprava ve zdravotnictví, zkušenosti rok poté
- Edukační programy a informační portály pro zaměstnance, pacienty a jejich blízké

V rámci konference se uskuteční následující edukační bloky:
Karcinom prsu – Komplexní léčba nádorů rekta – Sarkomy –
Diagnostika a léčba lymfedému – Gerontoonkologie
Poznamenejte si!

Nové datum a prostory	Registrace na internetu	Novinky v programu
18.–19. 4. 2013 Veletrhy Brno, a. s.	http://www.registracni-system.cz/	Více edukačních bloků. Workshopy. Udělení Ceny za nejzajímavější prezentovanou kazuistiku.

Registrace k pasivní účasti bude možná pouze elektronicky od 1. 1. 2013 do 5. 4. 2013.
Poslední termín k registraci aktivní účasti a zaslání abstrakt příspěvků: 20. 2. 2013.



GIST? Glivec!

Zkrácená informace

GLIVEC® 100mg potahované tablety, GLIVEC® 400mg potahované tablety

Složení: Léčivá látka: Imatinib mesilas 100mg nebo 400mg v 1 potahované tabletě. **Indikace:** Glivec je indikován k léčbě: Dospělých a dětských pacientů s nově diagnostikovanou Philadelphia chromozom (bcr-abl) pozitivní (Ph+) chronickou myeloidní leukémií (CML), u kterých není transplantace kostní dřeně považována za léčbu první volby. Dospělých a dětských pacientů s Ph+ CML s chronickou fází onemocnění, u kterých selhala léčba interferonem-alfa, nebo kteří jsou v akcelerované fázi onemocnění nebo v blastické krizi. Dospělých pacientů s nově diagnostikovanou Philadelphia chromozom pozitivní akutní lymfatickou leukémií (Ph+ ALL) doplněnou chemoterapií. Dospělých pacientů s recidivující nebo refrakterní Ph+ ALL jako monoterapie. Dospělých pacientů s myelodysplastickým/myeloproliferativním onemocněním (MDS/MPD) spojeným se změnou genu receptoru pro růstový faktor krevních destiček (PDGFR). Dospělých pacientů se syndromem pokročilé hypereozinofilie (HES) a/nebo chronickou eozinofilní leukémií (CEL) s přeskupením FIP1L1-PDGFRα. Dospělých pacientů s Kit (CD 117) pozitivními inoperabilními a/nebo metastatickými maligními stromálními nádory zažívacího traktu (GIST). Dospělých pacientů s významným rizikem recidivy po resekci Kit (CD117) – pozitivního GIST nádoru v adjuvantním podání. Dospělých pacientů s inoperabilním dermatofibrosarkomem protuberans (DFSP) a dospělých pacientů s rekurentním a/nebo metastatickým DFSP, kteří nejsou způsobilí operace. **Dávkování:** Léčbu může zahájit pouze lékař specialista se zkušeností s léčbou hematologických malignit a sarkomů. Předepsaná dávka se podává perorálně s jídlem a zapíjí se sklenicí vody. Dávky 400mg nebo 600mg by měly být podávány jednou denně, dávka 800mg by měla být podávána rozděleně na 400mg dvakrát denně. **Dávkování u CML u dospělých:** Doporučená dávka Glivecu je pro pacienty v chronické fázi CML 400 mg/den. U pacientů s akcelerovanou fází nebo v blastické krizi je doporučená dávka 600 mg/den. Dávku lze zvýšit na 600mg nebo 800mg denně u pacientů v chronické fázi onemocnění, na 800mg denně (400mg 2x denně) u pacientů s akcelerovanou fází onemocnění nebo v blastické krizi za následujících okolností: při progresi onemocnění; pokud nebylo dosaženo: uspokojivé hematologické odpovědi po 3 měsících léčby, nebo cytogenetické odpovědi po 12 měsících léčby; nebo při ztrátě dříve dosažených hematologické a/nebo cytogenetické odpovědi. **Dávkování u CML u dětí:** Dávkování u dětí je v mg na m² tělesného povrchu (mg/m²). U dětí s chronickou fází CML nebo s pokročilou fází CML se doporučuje dávkování 340 mg/m² (nepřekročit celkovou dávku 800 mg). Podávání léku je možné jednou denně nebo rozdělené do dvou dávek. U dětí je možno uvažovat o vzestupu denní dávky na 570 mg/m² (nepřekročit celkovou dávku 800 mg). **Dávkování u Ph+ ALL:** Doporučená denní dávka Glivecu je 600 mg/den. **Dávkování u MDS/MPD:** Doporučená denní dávka Glivecu je 400 mg/den. **Dávkování u HES/CEL:** Doporučená denní dávka Glivecu je 100 mg/den. **Dávkování u GIST:** Doporučená denní dávka Glivecu je 400 mg/den. **Dávkování u DFSP:** Doporučená denní dávka Glivecu je 800 mg/den. Úprava dávkování nebo přerušení léčby je vyžadováno při výskytu závažných nežádoucích účinků. **Viz úplná informace o přípravku.** **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Pro možnost závažné retence tekutin se doporučuje pravidelně sledovat hmotnost pacientů. Pravidelně je nutné provádět kompletní vyšetření krevního obrazu. Opatrnost je nutná u pacientů se zhoršenou funkcí jater. Při léčbě imatinibem se vyskytly případy jaterního poškození, kontrola jaterní funkce je nezbytná. Byly hlášeny klinické případy hypotyreózy u pacientů, kterým byla provedena tyreoidektomie a kteří byli substitučně léčeni levothyroxinem. U těchto pacientů je třeba důkladně kontrolovat hladiny TSH. Pacienti se srdečním onemocněním, s rizikovými faktory, příznaky nebo projevy srdečního selhání "a" s renálním selháním "b" by měli být pečlivě sledováni. U pacientů s hypereozinofilním syndromem (HES) s okultní infiltrací HES buněk do myokardu byly ojedinělé případy kardiogenního šoku či dysfunkce levé komory spojeny s degranulací HES buněk po zahájení léčby. Pacientům s renální nedostatečností by se měla podávat minimální úvodní dávka. Pacienti se závažnou renální nedostatečností by měli být léčeni s opatrností. Pokud není dávka imatinibu tolerována, může být snížena. Glivec lze v těhotenství použít pouze pokud je to nezbytně nutné. Přípravek by neměly užívat kojící matky. *U dětí a jedinců v prepubertálním věku užívajících imatinib byly hlášeny případy retardace růstu, proto je doporučeno pečlivě sledování růstu dětí léčených imatinibem.* Při řízení nebo obsluze strojů se doporučuje zvýšená opatrnost. **Viz úplná informace o přípravku.** **Interakce:** Při podávání látek zvyšujících koncentraci imatinibu v plazmě – CYP3A4 inhibitorů (*inhibitory proteáz jako je indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, sachinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir,* azolová antimykotika zahrnující ketokonazol, itraconazol, *posakonazol, vorikonazol,* některé makrolidy jako je erythromycin, klarithromycin a "telithromycin") je nutná opatrnost. Některé látky mohou snižovat koncentraci imatinibu v plazmě – CYP3A4 induktory (dexamethason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fosfentoin, primidon, třezalka tečkovaná) a potenciálně zvyšovat riziko selhání léčby. Při podávání Glivecu se substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým oknem (cyklosporin, pimozid, *takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, borteozomib, docetaxel a chinidin*) se doporučuje opatrnost, protože může zvyšovat jejich plazmatickou koncentraci. Podobná opatrnost se doporučuje i při podávání spolu se substráty CYP2D6 s úzkým terapeutickým oknem a s CYP2D9 (warfarin a jiné deriváty kumarinu). Obeztnost by měla být uplatněna při současném podávání paracetamolu, zejména při podávání vyšších dávek. **Viz úplná informace o přípravku.** **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: neutropenie, trombocytopenie, anemie, bolesti hlavy, nauzea, průjem, zvracení, dyspepsie, bolesti břicha, periorbitální edém, dermatitida/ekzém/vyrážka, svalové křeče a záchvaty křečí, muskuloskeletární bolesti včetně myalgie, artralgie, bolesti kostí, zadržování tekutin a edémy, únava, zvýšení hmotnosti. Časté: pancytopenie, febrilní neutropenie, anorexie, nespavost, závratě, parestezie, porucha chutě, hypestezie, otok očních víček, zvýšené slzení, krvácení do spojivky, konjunktivitida, syndrom suchého oka, rozmazané vidění, zrudnutí, krvácení, dušnost, krvácení z nosu, kašel, nadýmání, rozpětí břicha, gastro-ezofageální reflux, zácpa, sucho v ústech, gastritida, zvýšení jaterních enzymů, pruritus, otok obličej, suchá pleť, erytém, alopecie, noční pocení, reakce fotosenzitivity, otoky kloubů, slabost, pyrexie, anasarka, mrazení, ztuhlost, snížení hmotnosti. Další informace - viz úplná informace o přípravku. **Podmínky uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 30°C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy a velikosti balení:** Glivec 100mg potahované tablety: 60 tbl., reg.č. EU/1/01/198/008 Glivec 400mg potahované tablety: 30 tbl., reg.č. EU/1/01/198/010. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. Potahované tablety: Datum registrace/prodloužení registrace: 11.11.2003/21.9.2006. Datum poslední revize textu SPC: 24.10.2012. Držitel rozhodnutí o registraci: Novartis Europharm Limited, Horsham, RH125AB, Velká Británie.

Přípravek je pouze na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

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

 **NOVARTIS**

Novartis s. r. o., Pharma

Gemini, budova B; Na Pankráci 1724/129; 140 00 Praha 4
www.novartis.com; tel.: 225 775 111; fax: 225 775 222;

 **glivec®**

Molekulární cíl. Přínos pro člověka.

Vážení čtenáři,

těší nás, že jste si otevřeli Klinickou onkologii, časopis, který již šestadvacet let zveřejňuje odborné články s onkologickou problematikou, a to především od českých a slovenských autorů. A těší nás nejen to. Jsme rádi, že stejně jako v loňském roce můžeme zde, v prvním úvodníku nového ročníku časopisu, opět napsat, že Klinická onkologii se daří!

Naše průzkumy a analýzy ukazují, že Klinická onkologie stále patří k nejčtenějším a nejoblíbenějším domácím odborným časopisům mezi českými a slovenskými onkology a radioterapeuty. **V roce 2012 poprvé přesáhl počet publikovaných příspěvků číslo 100 a celkový rozsah stran činil téměř 700!** Ve srovnání s rokem 2009, od kterého postupně nastalo několik významných změn, se jedná v obou parametrech o více než dvojnásobný nárůst (podrobně viz příložená tabulka). Na uvedeném úspěchu se jistě podílí i vydání dvou supplement, která doplnila šest řádných čísel časopisu. Se zvyšujícím se počtem publikovaných příspěvků přitom neklesá jejich kvalita, ba naopak, **jak dokazuje rostoucí index SJR** (SCImago Journal Rank) generovaný bibliografickou databází Scopus, **kteř reflektuje kvalitu a reputaci daného odborného periodika**. Z poslední hodnoty indexu publikované v září 2012 je zřejmé, že Klinická onkologie si v tomto měřítku kvality stojí lépe než Časopis lékařů českých, Rozhledy v chirurgii nebo Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie a Česká gynekologie. Časopisy, jako jsou Onkologie, Postgraduální medicína nebo Farmakoterapie, v uvedené renomované databázi Scopus nejsou vůbec indexovány, a proto srovnání s nimi nejsme schopni poskytnout. Každoročně vám v tomto prvním úvodníku přinášíme i informace o návštěvnosti internetových stránek časopisu a počtu stažených článků. Bohužel změna metodiky tohoto hodnocení, kterou jako analytický nástroj nabízí GoogleAnalytics™, nám to v letošním roce neumožňuje spolehlivě provést. Srovnáme-li však období mezi 31. 8. 2011 až 31. 12. 2011 a 31. 8. 2012 až 31. 12. 2012, zjistíme, že počet zobrazení internetových stránek časopisu v uvedených 4 měsících narostl o 9,98 % a vstupů o 12,25 % v roce 2012.

Klinická onkologie je oficiálním časopisem jak **České onkologické společnosti ČLS JEP**, tak **Slovenskej onkologickej spoločnosti**. Od autorů ze Slovenska bylo v roce 2012 publikováno celkem 16 příspěvků, opět více než v předchozím roce. Vůči členům Slovenskej onkologickej spoločnosti nás mrzí již léta trvající stav, kdy se nám nedaří na Slovensku nalézt generálního sponzora, který by pomohl hradit náklady související s distribucí časopisu, aby i tito členové mohli mít Klinickou onkologii zdarma. Stejně tak jsme si již zvykli, že od zařazení časopisu do renomované světové bibliografické databáze **MEDLINE/PubMed** narůstá i počet publikací od autorských týmů ze zahraničí mimo Slovensko. Časopis Klinická onkologie již druhým rokem uděluje **ceny za nejlepší publikace**. Ceny za nejlepší původní práci, přehledovou práci a kazuistiku v roce 2012 budou vyhlášeny a předány na Brněnských onkologických dnech.

Hlavní prioritou redakční rady je **udržení vysoké kvality časopisu**. V září 2012 jsme téměř po dvou letech příprav spustili **elektronický redakční systém časopisu**, který nám do budoucna umožní přímé propojení článků s databází PubMed. Od toho si slibujeme další zvýšení citovanosti publikací v Klinické onkologii. V této věci však musíme apelovat hlavně na Vás, čtenáře, a potenciální autory odborných článků zasílaných do zahraničních časopisů. **Citujte publikace z Klinické onkologie** ve vašich zahraničních pracích, neboť jen tak se nám může podařit v budoucnosti získat Impact Factor (IF).

Opět musíme připomenout, že kvalita se neudrží snadno, stojí mnoho práce a finančních prostředků, a proto **velmi děkujeme všem našim sponzorům a inzerentům, kteří nás podporují**. Jmenovitě chceme poděkovat **společnosti NOVARTIS**, která je od roku 2012 generálním sponzorem časopisu Klinická onkologie. **Nebýt sponzorů a inzerentů, časopis by nevycházel v tištěné podobě a v takovém rozsahu vůbec, nebýt generálního sponzora, časopis by nemohl být zdarma distribuován členům České onkologické společnosti ČLS JEP!** Poděkování patří i našemu nakladateli, společnosti Ambit Media a všem aktivním členům redakční rady.

Pevně věříme, že rok 2013 bude úspěšným rokem nejenom pro časopis Klinická onkologie, ale i pro všechny jeho čtenáře a společnosti, které ho podporují!

Za redakční radu Klinické onkologie

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.
vedoucí redaktor

MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
výkonný redaktor

Příspěvek	2009	2010	2011	2012
originální práce	17	20	18	31
přehledové práce	13	27	30	44
aktuality	7	8	8	8
kazuistiky	8	7	10	11
jiné informace	12	14	27	27
celkem příspěvků	57	76	93	121
celkem stran	302	456	486	691

At' žena zůstane ženou



Zoladex[®]
goserelin

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU ZOLADEX[®] depot 3,6 mg

Složení: goserelinu acetat v 1 depotní injekci (odpovídá 3,6 mg goserelinu). **Léková forma:** implantát. **Indikace:** (1) Karcinom prostaty: Zoladex depot 3,6 mg je indikován k léčbě karcinomu prostaty, ve stadiu vhodném pro hormonální léčbu. (2) Karcinom prsu: Zoladex depot 3,6 mg je indikován k léčbě karcinomu prsu u pre- a perimenopauzálních žen, ve stadiu vhodném pro hormonální léčbu. (3) Časný karcinom prsu: Zoladex depot 3,6 mg je indikován k adjuvantní léčbě karcinomu prsu u pre- a perimenopauzálních žen s časným karcinodem prsu, ve stadiu vhodném pro hormonální léčbu. (4) Endometrióza, (5) Děložní myomy, (6) Ztenčení děložní sliznice (endometria), (7) Asistovaná reprodukce: snížení funkce hypofýzy jako příprava na superovulaci. Doporučení: K použití pouze pod dohledem urologa, onkologa nebo gynekologa. **Dávkování:** Jedna podkožní injekce depotní dávky přípravku Zoladex depot 3,6 mg aplikovaná do přední stěny břišní každých 28 dnů. Pro dávkování v indikacích endometrióza, děložní myomy, ztenčení děložní sliznice a asistovaná reprodukce si přečtěte úplnou informaci o přípravku. **Kontraindikace:** Nepodávat pacientům s pozitivní anamnézou přecitlivělosti na léčivou nebo pomocnou látku obsaženou v přípravku, nebo na ostatní LHRH analogy. Nepodávat dětem, v průběhu těhotenství a během kojení. **Zvláštní upozornění:*** Dlouhodobé podávání LHRH agonistů může snižovat minerální kostní densitu. Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům s dalšími rizikovými faktory pro osteoporózu. Léčba goserelinem by měla být zvažována individuálně a zahajována pouze tehdy, když prospěch z léčby převažuje nad riziky na základě velmi důkladného posouzení. U pacientů se zvýšeným rizikem obstrukce močového traktu či komprese míchy je třeba podání přípravku pečlivě zvážit a pacienty během prvního měsíce léčby pravidelně sledovat. U mužů léčených LHRH agonisty bylo pozorováno snížení glukózové tolerance. Byly hlášeny změny nálady včetně deprese. Pacienti se známou depresí a pacienti s hypertenzí by měli být pečlivě monitorováni. Léčba goserelinem může vést k pozitivním výsledkům v antidopingových testech. V průběhu zahajovací fáze léčby goserelinem mohou některé ženy krváčet z pochvy. **Asistovaná reprodukce:** Postupovat s opatrností u pacientek s polycystickým ovariaálním syndromem. Ženy v plodném věku by měly v průběhu léčby goserelinem používat nehormonální kontracepční přípravky až do doby obnovení menstruace po ukončení léčby goserelinem. **Interakce:** nejsou známy. **Nežádoucí účinky:*** vzácné případy přecitlivělosti provázené určitými příznaky anafylaxe. Dále byly zaznamenány případy výskytu artralgií, nespecifické parestézie, vyrážky na kůži a změny krevního tlaku. **Ženy:** návaly horka a pocení, změny libida, bolesti hlavy, změny nálady včetně výskytu deprese, poševní suchost, změny krevního tlaku. Změny velikosti prsů. Přechodné zvýraznění příznaků a známek onemocnění u pacientek s karcinodem prsu. U pacientek s metastázami v kostech došlo vzácně po zahájení léčby k rozvoji hyperkalcémie. Hlášen výskyt ovariaálních cyst a ovariaálního hyperstimulačního syndromu. **Muži:** návaly horka, pocení, snížení potence, snížení glukózové tolerance, změny krevního tlaku. Zřídka zduření prsů a jejich citlivost. Dočasné zhoršení bolestí v kostech. Byly zaznamenány jednotlivé případy komprese míchy. Vzácně se může vyskytnout obstrukce močového traktu. Použití LHRH agonistů může vést ke snížení minerální kostní denzity. **Uchovávání:** Při teplotě do 25 °C. **Držitel registrace:** AstraZeneca UK Limited, 2 Kingdom Street, London W2 6BD, Velká Británie. Registrační číslo: 56/276/92-C. **Datum poslední revize textu:** 21. 7. 2011. **Referenční číslo dokumentu:** 21072011API.

* Prosím, všimněte si změn v informacích o přípravku. Lék je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., Plzeňská 3217/16, 150 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, fax: +420 222 807 221 nebo na www.astrazeneca.cz
Registrovaná ochranná známka ZOLADEX je majetkem AstraZeneca plc. © AstraZeneca 2011

AstraZeneca 

Obsah | Contents

PŘEHLEDY | REVIEWS

Inhibitory proteazomu v léčbě mnohočetného myelomu 11

Proteasome Inhibitors in Treatment of Multiple Myeloma

Kubiczková L., Matějčková J., Sedlářková L., Kryukov F., Hájek R., Ševčíková S.

Pineal Germ Cell Tumors: Review 19

Germinativne nádory pineálnej oblasti: prehľad

Miskovská V., Usaková V., Vertakova-Krakovská B., Mrínaková B., Lehotská V., Chorvath M., Rychly B., Steno J., Ondrus D.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

Molekulárně biologická diagnostika mutací genu KRAS a BRAF u pacientů s kolorektálním karcinomem – zkušenosti laboratorního pracoviště 25

Molecular Biological Diagnostics of KRAS and BRAF Mutations in Patients with Colorectal Cancer –

Laboratory Experience

Robešová B., Bajarová M., Vašíková A., Ostřížková L., Hausnerová J., Kyclová J., Pospíšilová Š., Mayer J., Dvořáková D.

Primary Gallbladder Cancer Discovered Postoperatively after Elective and Emergency Cholecystectomy 31

Primární rakovina žlučníku diagnostikovaná pooperačně po elektivní a hospitalizační cholecystektomii

Ioannidis O., Paraskevas G., Varnalidis I., Ntounpara M., Tsigkiki L., Gatzos S., Malakozis S. G., Papapostolou D., Papadopoulou A., Makrantonakis A., Makrantonakis N.

Chirurgie plicních metastáz 35

Surgery of the Pulmonary Metastases

Szkorupa M., Bohanes T., Neoral Č., Chudáček J., Langová K.

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

Maligní melanom léčený intenzivní chemoterapií, podobnost histologického obrazu maligního melanomu a nádorů měkkých tkání, kazuistika pacientky 42

Malignant Melanoma Treated with Radical Chemotherapy, Resemblance Histology of Melanoma

to Soft Tissue Sarcomas, Case Report

Bílek O., Tuček Š., Veselý K., Fabian P., Robešová B., Adámková Krákorová D., Lakomý R., Svoboda M.,

Jurečková A., Halámková J., Králová J., Šikulíncová L., Podhorec J., Tomášek J., Kiss I., Vyzula R.

Hepatotoxicita po cyproteron acetátu v léčbě karcinomu prostaty – kazuistika 47

Hepatotoxicity Induced by Cyproteron Acetate in the Prostate Carcinoma Treatment – a Case Report

Vodička M., Šálek T., Röderová E., Černý D.

Extensive AL Amyloidosis Presenting with Recurrent Liver Hemorrhage and Hemoperitoneum: Case Report and Literature Review 49

Recidivující krvácení z jater a hemoperitoneum jako následek masivního postižení AL amyloidózou:

popis případu a přehled literatury

Szturz P., Kyclova J., Moulis M., Navratil M., Adam Z., Vanicek J., Mayer J.

AKTUALITY Z REGISTRŮ | REPORTS FROM CLINICAL REGISTRIES

Zpráva z „malých“ registrů – Pemetrexed, Tarceva a Yondelis

Pochop L., Hejduk K.

53

AKTUALITY V ONKOLOGII | ONCOLOGY HIGHLIGHTS

Další linie cílené léčby u nemocných s metastatickým renálním karcinomem s progresí na léčbě pazopanibem: expertní stanovisko České kooperativní skupiny pro metastatický renální karcinom

Büchler T., Fínek J., Hájek J., Kocák I., Kubáčková K., Lakomý R., Melichar B., Petruželka L., Poprach A., Puzanov I., Šiffnerová H., Tomášek J., Vyzula R., Zemanová M. za Českou kooperativní skupinu pro metastatický renální karcinom

55

Tematický seznam publikací vydaných v Klinické onkologii v roce 2012

58

Instrukce pro autory – příprava příspěvku k publikování v časopisu Klinická onkologie

62

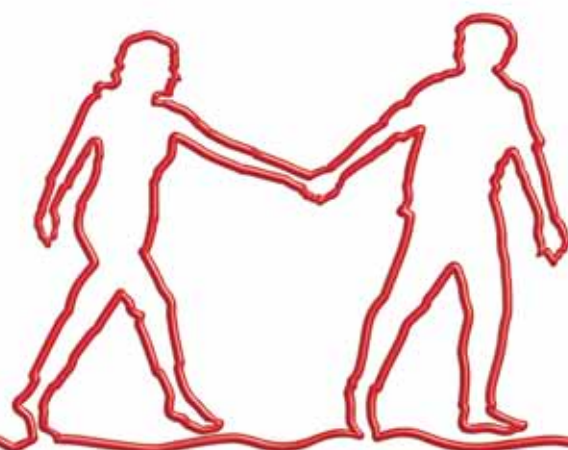
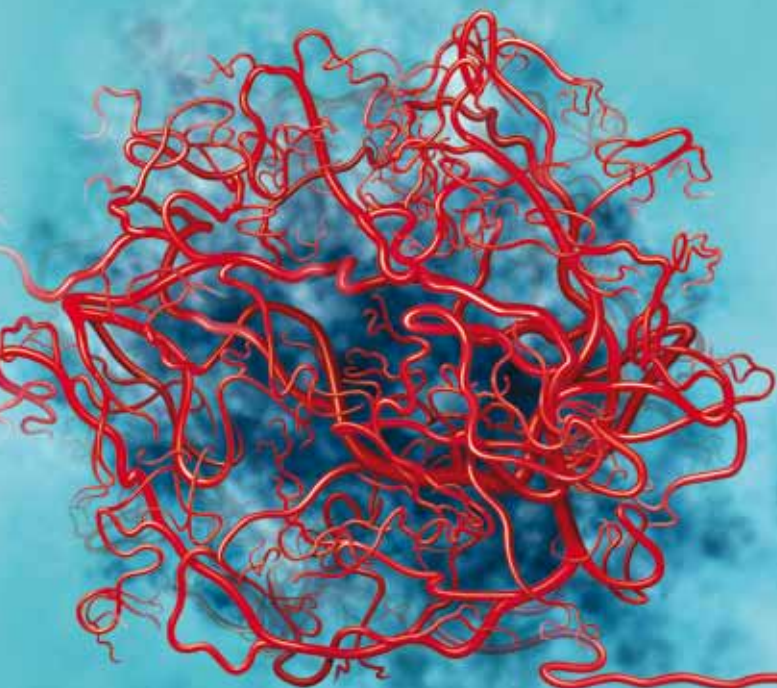
Instrukce pro autory – odeslání příspěvku k publikování v časopisu Klinická onkologie

65

Bezplatná distribuce časopisu členům České onkologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně je uskutečněna za podpory společnosti



Kontrolou angiogeneze...



...k prodloužení přežití¹

Účinnost a bezpečnost Avastinu v léčbě nemocných s mCRC potvrzena:

- daty z klinických studií i z registrů^{1, 2, 3, 4}
- v kombinaci se standardně používanými chemoterapeutickými režimy¹
- u pacientů KRAS WT i mutovaných⁵



AVASTIN® 25 mg/ml koncentrát pro přípravu infúzního roztoku

– Základní informace o přípravku

Účinná látka: bevacizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration Limited, Velká Británie. Registrační čísla: EU/1/04/300/001-002. **Indikace:** 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. Avastin v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem je indikován k úvodní léčbě pokročilého (stádia III B, III C a IV dle FIGO) epitelového nádoru vaječníků, vejcovodu nebo primárního nádoru pobřišnice. Kon-

traindikace: Přecitlivělost na léčivou látku nebo jakoukoli pomocnou látku přípravku, na látky produkované ovariálními buňkami čínský křečků nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky. Těhotenství. **Upozornění:** Zvýšená pozornost u pacientů s intraabdominálním zánětlivým procesem (zvýšené riziko vzniku perforace a píštěle GIT), po operaci (možné komplikace při hojení ran), s nekontrolovanou hypertenzí (riziko hypertenzní krize a proteinurie), ve věku nad 65 let (zvýšené riziko vzniku arteriálních tromboembolických příhod), u pacientů s kongenitální hemoragickou diatézou, získanou koagulopatií nebo u pacientů léčených plnou dávkou antikoagulancií k léčbě tromboembolismu před zahájením léčby Avastinem. V případě vzniku tracheoesofageální píštěle nebo jakékoli píštěle 4 stupně trvale ukončit léčbu. Ukončení léčby zvázat 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 sunitinibu malá byla hlášena mikroangiopatická hemolytická anémie (MAHA). **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky** (u pacientů léčených jak v monoterapii, tak v kombinaci s chemoterapií): Nejzávažnější pozorované nežádoucí účinky – gastrointestinální perforace, píštěle, hemoragie, arte-

riální a žilní tromboembolismus, syndrom reverzibilní zadní leukoencefalopatie, proteinurie, osteonekróza čelisti. Nejčastější nežádoucí účinky – astenie, průjem, dysfonie, nauzea a jinak nespecifikované bolesti, selhání vaječníků, ve většině případů reversibilní. **Dávkování a způsob podání** – Obecná doporučení: První dávka Avastinu by měla být podávána během 90 minut ve formě nitrožilní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infuze 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 (viz www.sukl.cz). **Dostupná balení přípravku:** 1x100 mg bevacizumabu ve 4 ml; 1x 400 mg bevacizumabu v 16 ml koncentrátu pro přípravu infuze. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2°C-8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** 15. 11. 2012. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podmínky úhrady viz www.SUKL.cz. Další informace získáte na adrese Roche s.r.o., Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, tel. 220 382 111.**

I tak může vypadat zmenšení nádoru

Prodloužené přežití dosažené léčbou přípravkem Erbitux® u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru a vykazujícím gen KRAS divokého typu, je spojeno s časnou regresí nádoru.^{1,2} Tato léčba přináší také úlevu od symptomů nemoci, a tím zlepšení kvality života pacientů.³ Regrese nádoru je tak prvním krokem k dosažení Vašich léčebných cílů.⁴

Merck Serono Oncology | *Combination is key™*

ERBITUX® 5 mg/ml infuzní roztok

Léčivá látka: cetuximabum. **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, v první linii léčby v kombinaci s FOLFOX, 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 těžkou hypersenzitivní reakcí na cetuximab. Kombinace s chemoterapií zahrnující oxaliplatinu je kontraindikována u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s mutovaným genem KRAS nebo u pacientů, u nichž není mutační stav genu KRAS u kolorektálního karcinomu znám. Před zahájením kombinační léčby se musí vzít v úvahu kontraindikace pro současně užívané chemoterapeutické látky nebo radiační terapii. **Nežádoucí účinky:** 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. V kombinaci s lokální

radiační terapií se objevily nežádoucí účinky jako mukositida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. Mezi kožní reakce patří akneiformní vyrážka, 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:** 08/2012. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

Reference: 1. Piesseaux H et al. ASCO GI 2011 (Abstract 398). 2. Piesseaux H et al. ESMO 2010 (Abstract 596P). 3. Au H-J. J Clin Oncol 2009; 27:1822–1828. 4. Buyse M et al. Lancet 2000; 356:373–378.

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
E-mail: erbitux@merck.cz

Inhibitory proteazomu v léčbě mnohočetného myelomu

Proteasome Inhibitors in Treatment of Multiple Myeloma

Kubiczková L., Matějčková J., Sedlaříková L., Kryukov F., Hájek R., Ševčíková S.

Babákova myelomová skupina, Ústav patologické fyziologie, LF MU Brno

Souhrn

Mnohočetný myelom, maligní onemocnění plazmatických buněk, zůstává stále velmi obtížně léčitelným hematologickým onemocněním, pro které je nutné hledat nové možnosti terapie ovlivňující jak plazmocyty samotné, tak i mikroprostředí kostní dřeně. Klonální plazmocyty se vyznačují zvýšenou regulací ubiquitin-proteazomové kaskády, což zvyšuje jejich citlivost k působení inhibitorů proteazomu. Léčebné přístupy využívající inhibitory proteazomu patří do éry nových léků a v posledních letech se ukázaly být velice důležitou součástí léčby pacientů s mnohočetným myelomem. Prvním inhibitorem proteazomu schváleným pro léčbu mnohočetného myelomu se stal bortezomib, který vykazoval silné antimyelomové účinky. Bohužel, navzdory jeho vysoké účinnosti se u velkého procenta pacientů s mnohočetným myelomem pacientů po čase objevuje rezistence k jeho působení. Ve snaze překonat rezistenci k bortezomibu a vyvinout inhibitor proteazomu s lepším toxickým profilem byly vyvinuty inhibitory proteazomu druhé generace – carfilzomib, marizomib a MLN9708, které by mohly nadějně změnit průběh mnohočetného myelomu v onemocnění chronické.

Klíčová slova

mnohočetný myelom – inhibitory proteazomu – bortezomib – carfilzomib – marizomib – MLN9708

Summary

Multiple myeloma, a plasma cell malignancy, still remains a hard-to-treat hematological disease that desperately needs new therapy targeting plasmocytes but also the bone marrow micro-environment. Clonal plasmocytes are characterized by increased regulation of ubiquitin-proteasome pathway which augments their sensitivity to proteasome inhibitors. Treatment strategies based on proteasome inhibitors belong to the era of new drugs, and they have become increasingly important for treatment of multiple myeloma in recent years. Bortezomib became the first proteasome inhibitor approved for the treatment of multiple myeloma and showed remarkable anti-myeloma activity. However, despite its high efficiency, a large proportion of patients have become bortezomib resistant. The second generation of proteasome inhibitors – carfilzomib, marizomib and MLN9708 – were developed in an effort to overcome bortezomib-resistance and find proteasome inhibitors with a better toxic profile. These drugs brought a chance that multiple myeloma would become a chronic disease.

Key words

multiple myeloma – proteasome inhibitors – bortezomib – carfilzomib – marizomib – MLN9708

Práce byla podpořena výzkumnými projekty: Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy MSM0021622434, Grantové agentury ČR GAP304/10/1395 a Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví NT13190 a NT11154.

This study was supported by scientific program of the Czech Ministry of Education, Youth and Sports No. MSM0021622434, by grant of Czech Science Foundation No. GAP304/10/1395 and by grants of Internal Grant Agency of the Czech Ministry of Health No. NT13190 and NT11154.

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. Sabina Ševčíková, Ph.D.
Babákova myelomová skupina
Ústav patologické fyziologie
LF MU
Kamenice 5, A3
625 00 Brno
e-mail: sevcik@med.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 2. 10. 2012

Přijato/Accepted: 15. 10. 2012

Úvod – inhibitory proteazomu

Proteazom jako nová buněčná struktura byl poprvé identifikován na počátku 70. let skupinou doktora Harrise [1]. Mnoho dalších objevů bylo učiněno později, koncem let 70. a počátkem let 80. v laboratoři prof. Avrama Hershka, a bylo zjištěno, že jeho funkce spočívá v ATP-dependenční degradaci intracelulárních proteinů a jeho specifita je dána interakcí pouze s takovými proteiny, které jsou označeny polyubikvitinovým řetězcem anebo obsahují specifickou sekvenci aminokyselin [2,3]. Za tento významný objev získali prof. Ciechanover, Hershko a Rose v roce 2004 Nobelovu cenu za chemii.

Proteazom je útvar cylindrického tvaru. Skládá se ze čtyř homologických prstenců tvořených sedmi podjednotkami α nebo β , které jsou nad sebou uspořádány v pořadí α - β - α [4]. V této struktuře lze rozeznat tři různé typy proteolytických podjednotek – β 1, β 2 a β 5. Každá z nich obsahuje aktivní místo na svém N-konci, kde se nachází zbytek aminokyseliny threoninu (Thr1) [5]. Ačkoli proteazom obsahuje více katalytických míst, k inhibici jeho funkce postačuje pouze zablokování podjednotky β 5, která vykazuje chymotrypsinovou aktivitu [6]. V hematopoietických buňkách je hlavním typem proteazomu jeho indukibilní izoforma – imunoproteazom, jehož výskyt koreluje s hladinou cytokinů. Je charakterizován nahrazením proteolyticky aktivních podjednotek β 1, β 2 a β 5 jejich

ekvivalenty β 1i (LMP2), β 2i (MELC1) a β 5i (LMP7) [7].

Nejčastějšími proteiny určenými k degradaci jsou špatně sbalené proteiny a proteiny s krátkým biologickým poločasem, které mají většinou regulační funkci [8]. Produkty proteolytické reakce jsou pak oligopeptidové řetězce s průměrnou délkou 8–12 aminokyselin [9].

Použití inhibitorů proteazomu (IP) patří v současné době mezi jedny z nejúspěšnějších strategií pro léčbu mnohočetného myelomu (MM), nádorového onemocnění způsobeného maligní transformací B lymfocytů s charakteristickou klonální proliferací a akumulací plazmatických buněk v kostní dřeni [10]. IP jsou zpravidla krátké peptidy, ke kterým je kovalentně připojen farmakofor – skupina atomů, která se váže do katalytických míst proteazomu, a tím zabírá jeho správnou funkci. Konečným důsledkem inhibice proteazomu v myelomových buňkách je indukce apoptotických drah, překonání rezistence ke konvenční chemoterapii a senzitivizace vůči dalším terapeutikům.

V tomto přehledovém článku se zaměříme na mechanismus účinku a roli IP v léčbě mnohočetného myelomu.

První generace inhibitorů proteazomu

Bortezomib

Bortezomib, známý také pod označením PS-341 a komerčním názvem Velcade (Millenium Pharmaceuticals), je prvním a jediným IP, který byl doposud oficiálně schválen pro klinickou praxi. Po chemické stránce se jedná o dipeptidylový derivát kyseliny borité se sumárním vzorcem C₁₉H₂₅BN₄O₄ (obr. 1).

Poprvé byl bortezomib syntetizován v polovině 90. let minulého století společností Myogenics [11]. O jeho vysoké specifitě, účinnosti a oxidační stabilitě vypověděly výsledky studií in vitro u 60 rakovinných linií [12]. První klinická studie s Velcade pro léčbu hematologických malignit byla zahájena v listopadu 1999. Tým pod vedením dr. Orlowského ve studii s nízkými dávkami léku, sloužícími pouze k ověření jeho bezpečnosti, zaznamenal úplné vymizení příznaků (CR) MM u 47leté pacientky. U ostatních osmi pacientů z celkového počtu jede-

náct došlo alespoň k minimální léčebné odpovědi (MR) nebo stabilizaci onemocnění [13]. Výsledek to byl natolik převratný, že po ověření v dalších fázích klinických studií vedl k urychlenému schválení bortezomibu pro léčbu relabujícího a refrakterního myelomu v roce 2003 v USA a o rok později také v České republice [14,15].

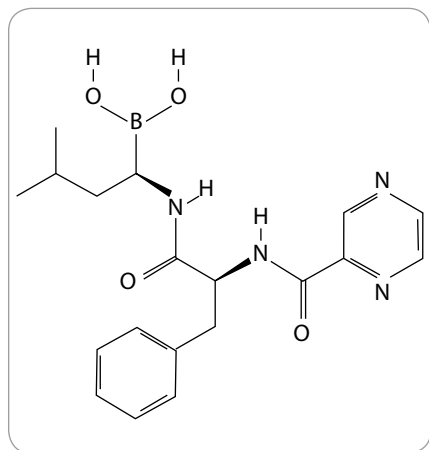
Mechanismus účinku

Mechanismus inhibice proteazomu bortezomibem spočívá v jeho kovalentní vazbě na β 5 podjednotku, případně LMP7 podjednotku imunoproteazomu. S nižší afinitou se bortezomib váže také na podjednotky β 1 a β 2 [16]. Rozdílnost v afinitě je dána odlišnými interakcemi postranních řetězců inhibitoru s jednotlivými podjednotkami [17].

Vazebná konformace je zaujímana v podobě antiparalelního β skládaného listu, který je stabilizován vodíkovými můstky mezi atomy hlavního řetězce agens a konzervovanými zbytky katalytických míst (Gly47N, Thr21N, Thr21O a Ala49O). Samotná inhibice je zprostředkována farmakoforovou skupinou, v tomto případě zbytkem kyseliny borité. Atom boru zde kovalentně interaguje s nukleofilem, kterým je volný elektronový pár kyslíku Thr1O. Vzniklá elektronová mezera je stabilizována vazbou Gly47N na hydroxyl boru. Tetrahedrická struktura proteolyticky inaktivního produktu je dále zpevněna vazbou druhého hydroxylu na aminoskupinu v katalytickém místě [17]. Vzniklý adukt je charakterizován nízkým stupněm disociace, a proto, i když se jedná o reverzibilní reakci, zůstává po několik hodin prakticky vysoce stabilní.

Jelikož je proteazom zapojen do obrotu intracelulárních proteinů, patří mezi primární důsledky jeho inhibice hromadění nefunkčních proteinů a chyby v signálních drahách, které vyúsťují v narušení adheze myelomových buněk, potlačení novotvorby cév, zastavení buněčného cyklu, omezení odpovědi na poškození DNA a indukci apoptózy [18].

Původní hypotézou hlavního biologického účinku bortezomibu na myelomové buňky byla inhibice transkripčního faktoru NF- κ B, a tím zabránění tran-



Obr. 1. Struktura bortezomibu (The PubChem Project).

skripce genů, které blokují apoptózu. Hlavní zástupce NF- κ B se nachází v cytoplazmě v podobě inaktivního komplexu s vlastním inhibitem I- κ B, jehož degradace proteazomem je klíčem k aktivaci samotného transkripčního faktoru. Model proteazomové inhibice počítal se zastavením degradace I- κ B, a tedy konstitutivní inhibicí NF- κ B [19]. Ačkoli se tento předpoklad nepotvrdil, existuje ještě alternativní nekanonická dráha aktivace NF- κ B, která by eventuálně mohla být bortezomibem blokována [20].

Klíčovou událostí v navození apoptózy myelomových buněk bortezomibem zůstává aktivace iniciačních kaspáz 8 a 9, které předávají apoptotický signál efektorovým kaspázám štěpícím obsah buňky zevnitř. Iniciační kaspázy mohou být aktivovány nejrozličnějšími způsoby. U bortezomibem navozené inhibice proteazomu byla pozorována zvýšená aktivita c-Jun N-terminální kinázy (JNK), která souvisí s apoptózou odehrávající se přes Fas receptor. Fas patří do rodiny TNF receptorů, které po navázání ligandu spouštějí proapoptotický signál, který, pokud

není interferován, vyústí v buněčnou smrt. Zablokováním přirozeného obratu intracelulárních proteinů dochází také k disproporcioni apototických proteinů rodiny Bcl-2 ve prospěch jejich proapoptotických členů, což vyústí v permeabilizaci vnější mitochondriální membrány a taktéž v aktivaci efektorových kaspáz. Další cestou je aktivace proteinu p53 s výraznými proapoptotickými účinky a jeho následná stabilizace štěpením příslušného ubikvitin-ligačního enzymu MDM2 [21,22].

Dále bortezomib zabráňuje opravám poškozené DNA, indukuje stres endoplazmatického retikula (ER) v buňkách MM, snižuje adhezi nádorových buněk k buňkám kostní dřeně inhibicí signální dráhy MAPK, zabráňuje nádorové angiogenezi a podílí se na apoptóze osteoklastů a diferenciaci osteoblastů [23,24] (obr. 2).

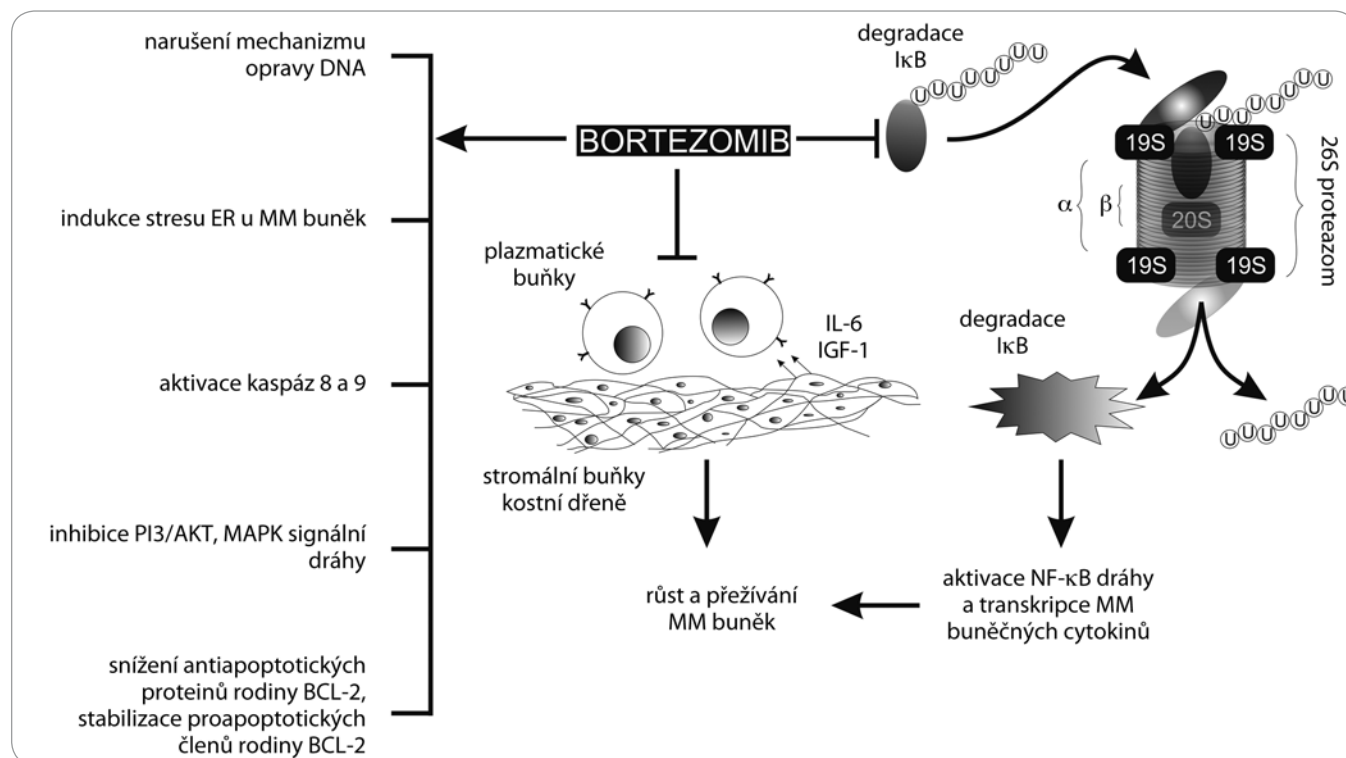
Klinické studie

Klinické studie fáze II, SUMMIT a CREST, potvrdily antimyelomový účinek bortezomibu, který byl pozorován ve studiích preklinických fází a v první fázi klinického výzkumu [25,26]. Do studie

SUMMIT bylo zařazeno 202 pacientů, z nichž 193 bylo následně hodnoceno. Léčebné odpovědi dosáhlo 35 % z nich, přičemž kompletní remise byla pozorována v sedmi případech, a to ve velmi krátké době (medián odpovědi 1,3 měsíce). U dalších 24 % pacientů byla pozorována stabilizace nemoci. Navíc, 74 pacientů s nedostatečnou odpovědí na monoterapii bortezomibem dostalo v kombinaci dexametazonu a v 13 případech bylo dosaženo následného zlepšení léčebné odpovědi [25].

Mezinárodní randomizovaná klinická studie fáze III APEX srovnávala účinnost bortezomibu v porovnání s dexametazonem. Do studie bylo zapojeno 669 pacientů s relabujícím MM, z nichž bylo nakonec vyhodnoceno 627. Již při prvních výsledcích bylo zřejmé, že bortezomib je signifikantně mnohem účinnější než dexametazon v léčebné odpovědi (38 % vs 18 %), kompletní remisi (6 % vs < 1 %) i v jednoročním přežití (80 % vs 66 %) [18].

Klinická studie fáze III VISTA byla podkladem pro schválení bortezomibu pro



Obr. 2. Mechanismus působení bortezomibu. Bortezomib blokuje proces degradace I κ B, která je klíčem k aktivaci NF κ B. Dále bortezomib snižuje adhezi plazmatických buněk ke stromálním buňkám kostní dřeně a navozuje apoptózu aktivací kaspáz 8 a 9. Bortezomib v buňce narušuje mechanismus opravy DNA, indukuje apoptózu narušením membrány endoplazmatického retikula, inhibuje MAPK signální dráhy, snižuje hladiny antiapoptotických proteinů a stabilizuje hladiny proapoptotických proteinů.

primoléčbu. Cílem její pozdější analýzy bylo potvrdit, že kombinace bortezomibu s melfalanem a prednisonem zvyšuje celkové přežití nemocných [27].

Minulý rok vyšla studie francouzské skupiny, která porovnávala použití bortezomibu subkutánně (s.c.) proti intravenóznímu podávání (i.v.) s překvapivými výsledky. Ve studii bylo hodnoceno celkem 222 nemocných randomizovaných v poměru 2 : 1 (s.c. : i.v.). Z výsledků studie vyplývá, že všechny sledované parametry související s léčebnou účinností léků byly velmi podobné a nezávislé na použití aplikační cesty. Ale četnost nežádoucích účinků při podkožním podání byla pro určité typy toxicit nejméně o 10 % nižší (gastrointestinální, dýchací potíže a potíže související s mediastinem a hrudníkem, průjem), především však byla nižší četnost výskytu periferní polyneuropatie, která při intravenózním podání bortezomibu znamená závažný problém. Periferní neuropatie stupně 2 a výše byla pozorována u 38 % při podkožním podání oproti 53 % u nemocných s intravenózním podáním. Pro polyneuropatie stupně 3–4 byly poměry rovněž ve prospěch podkožního podání (6 % vs 16 %). Při podkožním podání nelze konstatovat, že by poškození nervů přestalo být problémem, ale jde o významnou redukci četnosti nežádoucího účinku výhradně změnou cesty podání [28]. V EU se přechází na podání bortezomibu jednou týdně, lze tedy očekávat – v kombinaci s podkožním podáním – další redukci četnosti polyneuropatie. Evropská komise EMA již odsouhlasila na základě těchto výsledků možnost podkožního podání bortezomibu v běžné praxi.

Toxicita, rezistence a limity

Původní hypotéza, že biologické účinky inhibice proteazomu bortezomibem jsou nezávislé na typu buňky s fatálním dopadem pro lidský organizmus, byla vyvrácena. Faktem však zůstává, že působení bortezomibu na ostatní buňky organismu se odráží v podobě relativně vysoké míry nežádoucích účinků. Mezi ty hematologické patří trombocytopenie, kdy s každým podáním bortezomibu dochází k poklesu počtu trombocytů. Dále anémie, dyspeptické poruchy

a zejména periferní neuropatie, které bývají hlavním důvodem pro ukončení léčby [13,15,29]. Periferní neuropatie se vyskytuje s incidencí 35–55 % po podání bortezomibu a je pravděpodobně způsobena účinkem bortezomibu na proteázu HtrA2/Omi – stresem indukovanou proteázou důležitou pro přežití nervových buněk a formaci neuritů [30].

Navzdory vysoké účinnosti bortezomibu disponuje až 60 % pacientů primární rezistencí nebo se u nich v průběhu léčby vyvine rezistence sekundární [25]. Doposud bylo identifikováno několik málo molekulárních mechanismů, pomocí kterých tyto rezistence mohou vznikat. Jedním z nich jsou mutace v propeptidovém lokusu pro $\beta 5$ podjednotku proteazomu a její nadměrná syntéza [31]. Se zvýšenou rezistencí nádorových buněk také koreluje zvýšená hladina antiapoptotických proteinů rodiny Bcl-2 a proteinů tepelného šoku Hsp 27, 70 a 90 [32,33].

Studie Zhang et al (2011) odhalila, že u buněčných linií rezistentních k bortezomibu zůstala enzymatická aktivita proteazomu inhibovaná i po další léčbě bortezomibem stejně jako u buněčné linie citlivé k tomuto léku. Tyto výsledky naznačují, že mechanismus rezistence se objevuje až později v signální kaskádě [34].

V poslední době se navíc ukázalo, že přírodní produkty obsahující vicinální dioly jsou schopné inhibovat účinek bortezomibu vazbou na zbytek kyseliny borité. Mezi tyto produkty patří zelený čaj obsahující epigallocatechin-3-galát a vitamin C [35,36].

Druhá generace inhibitorů proteazomu

Úspěch bortezomibu vzbudil zájem vědecké obce o proteazomové inhibitory. Optimalizace dávek a kombinace bortezomibu s jinými protinádorovými terapiemi sice omezily jeho vedlejší účinky a částečně potlačily rezistenci, bylo však jasné, že druhá generace inhibitorů proteazomu může přinést daleko lepší výsledky. Carfilzomib, Marizomib a MLN9708 reprezentují druhou generaci IP a nabízejí řadu výhod v podobě zvýšené účinnosti, bezpečnosti lékového

profilu a překonání rezistence k bortezomibu díky své odlišné chemické struktuře, biologickým vlastnostem, mechanismu účinku, i/reverzibilitě inhibice proteazomu a způsobu užívání [37].

Carfilzomib

Carfilzomib (známý též jako PR-171, Kyprolis, Onyx Pharmaceuticals) je tetrapeptidový epoxketon se sumárním vzorcem C₄₀H₅₇N₅O₇ (obr. 3). V preklinických výzkumech byl identifikován jako vysoce potentní IP. Bylo prokázáno, že dokáže navodit apoptózu u bortezomib-naivních i u bortezomibem předléčených myelomových buněk bez zvýšené toxicity a je schopen překonat primární i sekundární rezistenci [38,39]. Ačkoli mechanismus překonání rezistence nebyl doposud zcela objasněn, jedním z možných vysvětlení může být odlišný způsob a typ vazby, který dovozuje obejít důsledky mutací v genech pro proteazomové podjednotky. Jiným vysvětlením může být jeho vyšší selektivita vůči katalytickým podjednotkám imunoproteazomu, jehož význam doposud nebyl dostatečně reflektován [39–41].

V červenci 2012 schválila FDA carfilzomib pro léčbu pacientů s MM, kteří už mají za sebou více než dvě linie léčby včetně bortezomibu a nějakého imunomodulačního léku a u kterých došlo k progresi onemocnění do 60 dnů od ukončení předchozí léčby (www.onyx.com). Předpokládá se, že nejpozději do dvou let od schválení v USA bude lék schválen i pro Českou republiku.

Mechanismus působení

Inhibice chymotrypsinové podjednotky proteazomu carfilzomibem je z mechanického hlediska ireverzibilní reakcí snižující aktivitu proteazomu na méně než 20 %. Znovunastolení proteazomové aktivity v buňce je možné pouze nasyntetizováním jednotlivých podjednotek a jejich sestavením do nových proteazomů [38].

Carfilzomib se primárně navazuje na $\beta 5$ katalytickou podjednotku proteazomu a LMP7 podjednotku imunoproteazomu s vyšší selektivitou než bortezomib [7]. Navázáním epoxbutanového farmakoforu, který vykazuje vysokou specifitu vůči hydroxylové a především

aminové skupině N-terminálního Thr1, vzniká šestičlenný morfolinový kruh. Tato intermolekulární cyklizace probíhá dvoustupňovým mechanismem, kdy tedy kyslík hydroxylové skupiny Thr1 nukleofilně atakuje uhlík epoxyketonu za vzniku hemiacetalu. Druhým krokem je nukleofilní atak α -amino dusíku Thr1 na C2 uhlík epoxidového kruhu, což má za následek vytvoření morfolinového aduktu [42,43].

V buňkách MM vystavených působení carfilzomibu byla pozorována indukce vnější i vnitřní apoptotické kaskády s výrazným zvýšením hladiny kaspázy 3, 7, 8 a 9. Programovaná buněčná smrt byla asociována s aktivací JNK, depolarizací mitochondriální membrány, vylištěním cytochromu c, počátečním poklesem fosforylovaného eIF2 v souvislosti se stresem endoplazmatického retikula navozeným akumulací nefunkčních proteinů a zvýšením hladiny proapoptotického proteinu Noxa, který je členem rodiny proteinů Bcl-2 [7,38].

Klinické studie

První klinická studie s carfilzomibem pro léčbu hematologických malignit byla zahájena v září 2005. Studie 29 pacientů prokázala snášenlivost a klinickou aktivitu terapeutika. Objektivní léčebné odpovědi bylo dosaženo u dvou z deseti pacientů s MM [44]. Pokračováním fáze I bylo vyhodnocení bezpečnosti a účinnosti carfilzomibu v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem, standardními léky pro pacienty s relabujícím myelomem. Ačkoli se jedná teprve o první zhodnocení studie, Niesvizky et al (2009) zaznamenali klinický přínos v 78 % případů [45]. U šesti pacientů došlo ke kompletní remisi a nebyly pozorovány závažné vedlejší účinky. Výsledky by měly být potvrzeny v rámci fáze III začínající klinické studie ASPIRE. Nedávno byly publikovány výsledky otevřené multicentrické studie fáze II s carfilzomibem v monoterapii pro relabující/refrakterní myelom. Do studie bylo zařazeno 129 pacientů, z nichž 47,6 % dosáhlo léčebné odpovědi. Ve třech případech došlo ke kompletní remisi [46].

V klinické studii fáze I/II u nově diagnostikovaných pacientů s MM léčených kombinací carfilzomibu, lenalidomidu

a nízko dávkovaného dexametazonu dosáhlo 62 % pacientů téměř kompletní remise [47]. Odpověď na léčbu se zlepšovala v průběhu času a tento léčebný režim byl vyhodnocen jako vysoce účinný a dobře tolerovatelný.

Toxický profil carfilzomibu není zdaleka tak bohatý jako u bortezomibu. Periferní neuropatie byly pozorovány u relativně nízkého procenta pacientů a nejčastějšími vedlejšími účinky byly únava, anémie, trombocytopenie a nauzea [46].

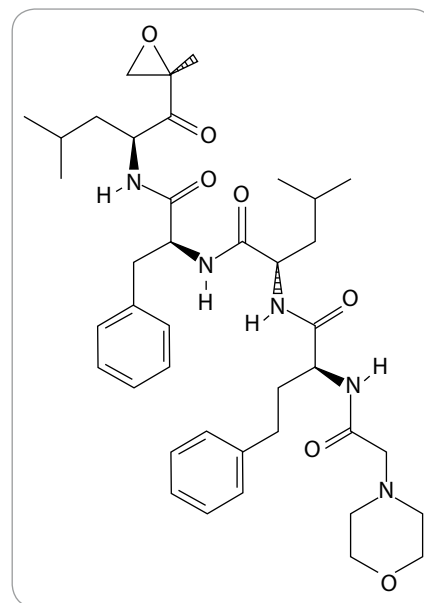
Marizomib

Marizomib, známý také jako NPI-0052 nebo Salinosporamid A, je prvním přírodním proteazomovým inhibitorem, který byl zařazen do klinického výzkumu MM. Jedná se o produkt obligátní mořské bakterie, aktinomycety *Salinispora tropica* [48]. Po chemické stránce je marizomib bicyklo γ -laktam- β -lakton se sumárním vzorcem $C_{15}H_{20}ClNO_4$ (obr. 4). Na rozdíl od předešlých IP ve své struktuře neobsahuje peptidový řetězec. V preklinických výzkumech s buněčnými liniemi MM bylo prokázáno překonání rezistence na konvenční terapie a léčbu bortezomibem spolu s vyšší účinností. Kombinace bortezomibu s marizomibem by mohla umožnit používat takovou koncentraci jednotlivých léků, která nepůsobí na pacienty toxicky a zlepšuje společný antimyelomový účinek jednotlivých léků [49].

Mechanismus působení

Marizomib se přednostně navazuje do $\beta 5$ a $\beta 1$ katalytického místa proteazomu a s nižší afinitou také na $\beta 2$ podjednotku. Za ireverzibilnost vazby zodpovídá chloretylová skupina substituující β -lakton. Skupina se navazuje do S2 vazebné kapsy aktivního místa a chlor se chová jako odstupující atom, čímž umožní vytvořit stabilní komplex konečného produktu po acylaci Thr10 β -laktonem inhibitorem [49].

Na rozdíl od bortezomibu, který aktivuje kaspázu 8 i 9, je apoptotický účinek marizomibu zprostředkován především kaspázou 8, v menší míře pak kaspázou 9, ale s odlišným mechanismem aktivace než u bortezomibu, čímž překonává rezistenci myelomových buněk s mu-

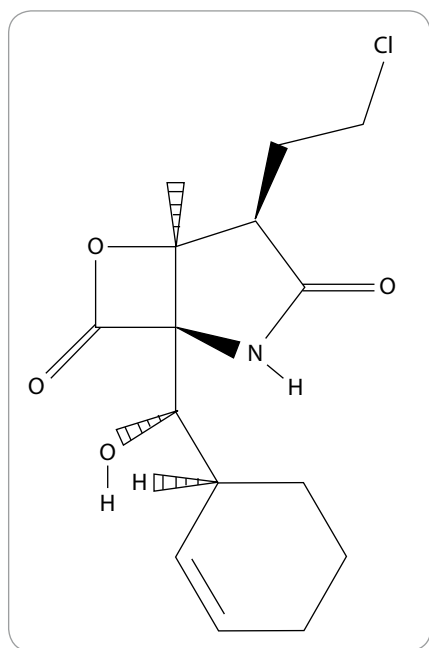


Obr. 3. Struktura carfilzomibu (The PubChem Project).

tacemi v genech pro proteiny rodiny Bcl-2. Dochází tedy k uvolnění cytochromu c a proteinu Smac z mitochondrií do cytosolu, generaci kyslíkových radikálů a aktivaci výše zmíněných kaspáz. Studie Chauhana et al (2005) prokázala, že marizomib je schopen indukovat apoptózu u myelomových buněk dokonce i v přítomnosti myelomových růstových faktorů, IL-6 a IGF-1 [32]. Navíc se podílí na zablokování sekrece IL-6 stromálními buňkami kostní dřeně, aniž by došlo k ovlivnění jejich životaschopnosti. Marizomib významně blokuje migraci buněk MM indukovanou VEGF, a potvrzuje tak i své antiangiogenní účinky. U marizomibu byla pozorována jako u jednoho z mála IP i inhibice kanonické NF- κ B dráhy a následné sekrece cytokinů [33].

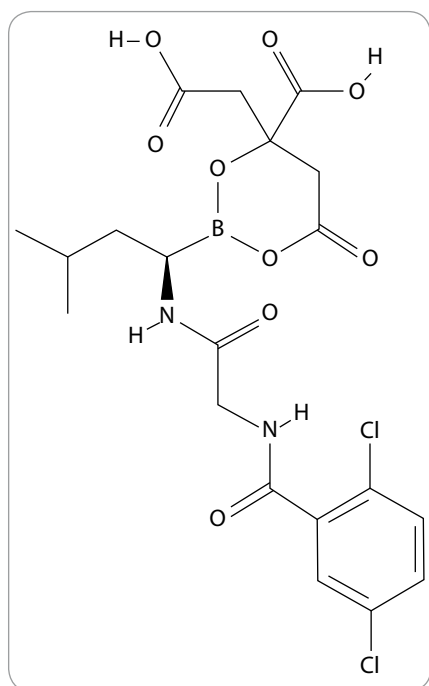
Klinické studie

V současné době se marizomib nachází v doposud nevyhodnocené I. fázi klinické studie [50]. Další klinické studie I právě nabírají pacienti. Jedná se o studii pacientů s relabujícím nebo refrakterním myelomem léčených marizomibem (NPI-0052-101) a studii pacientů trpících některou z pokročilých malignit (NPI-0052-102). Mezi zatím nejčastěji pozorované nepříznivé účinky tohoto léku patří únava, nespavost, ne-



Obr. 4. Struktura marizomibu (The PubChem Project).

volnost, průjem, zácpa, bolesti hlavy, halucinace, změny v kognitivních funkcích, ztráta rovnováhy nebo horečky. Významný výskyt periferní neuropatie však nebyl pozorován. Tato data naznačují, že marizomib by mohl být bezpečným lékem bez zkřížené rezistence s ostat-



Obr. 5. Struktura MLN9708/MLN2238 (The PubChem Project).

ními IP a aktivním u pacientů refrakterních k bortezomibu [51,52].

MLN9708

MLN9708 je analog kyseliny borité a první orálně podávaný IP druhé generace, který v preklinických studiích prokázal větší potenciál účinku proti buňkám MM *in vivo* než bortezomib [53]. Jde o reverzibilní typ IP, který ve vodných roztocích či plazmě okamžitě hydrolyzuje na MLN2238, jeho biologicky aktivní formu (obr. 5) [54]. Je tedy schopen rozsáhlejší distribuce do krve ve stabilní formě a má vyšší farmakodynamický účinek v tkáních [51].

Mechanismus působení

MLN9708 (MLN2238), stejně jako bortezomib, inhibuje především chymotrypsinovou proteolytickou ($\beta 5$) podjednotku 20S proteazomu. Navíc je schopen ve vyšších koncentracích inhibovat kaspázovou ($\beta 1$) a trypsinovou ($\beta 2$) proteolytickou podjednotku a indukovat akumulaci ubiquitiny proteinů [53,55]. K rozpadu 20S podjednotky proteazomu po léčbě MLN9708 dochází šestkrát rychleji než po léčbě bortezomibem.

MLN9708 je zodpovědný za kaspázově dependentní indukci apoptózy myelomových buněk. Po podání dochází k aktivaci kaspáz 8, 9 a 3; dále k navýšení hladiny proteinů p53, p21, NOXA, PUMA, E2F a naopak ke snížení hladiny cyklinu D1 a CDK6. Léčba pomocí MLN9708 vedla také k indukci exprese Bip a CHOP, proteinů stresové odpovědi ER a k účinné inhibici kanonické i nekanonické dráhy NF- κ B ovlivňující tak sekreci cytokinů důležitých pro růst a přežívání myelomových buněk stromálními buňkami kostní dřeně. Takto jsou narušeny cytoprotektivní účinky mikroprostředí kostní dřeně. Chauhan et al (2011) dále pozorovali snížení počtu buněk nesoucích VEGFR2 a PECAM, což naznačuje inhibici nádorem indukované angiogeneze [53].

Lee et al (2011) ve své studii na myších modelech prokázali, že na rozdíl od bortezomibu, MLN9708 pravděpodobně také zmírňuje osteolýzu kostí, nejčastější příznak MM [54]. Profilování miRNA v buňkách MM léčených MLN9708 prokázalo zvýšenou expresi miR-33b. Zvý-

šená exprese této miRNA je asociovaná se sníženou schopností migrace a životaschopností buněk MM stejně jako se zvýšenou apoptózou a citlivostí myelomových buněk k léčbě MLN9708. Navíc zvýšená exprese miR-33b vede k negativní regulaci onkogenu PIM-1. Ve studii Tiana et al (2012) bylo tedy naznačeno, že miR-33b funguje jako nádorový supresor, který se podílí na apoptóze myelomových buněk vyvolané léčbou MLN9708, což vede k inhibici růstu nádoru a prodloužení přežití lidských myelomových xenoimplantátových modelů [56].

Klinické studie

V současné době hodnotí několik klinických studií fáze I bezpečnost MLN9708 u různých populací pacientů léčených různými dávkami tohoto léku. Dvě probíhající studie (C16004 a C16003) hodnotí účinek MLN9708 v monoterapii u pacientů s relabujícím či refrakterním myelomem, kteří byli dříve léčeni některým z IP. Mezi nejčastější nepříznivé účinky léčby MLN9708 patří únava, trombocytopenie, nevolnost, průjemy, zvracení a méně často neutropenie. Je však důležité, že po léčbě MLN9708 trpí pouze 10 % pacientů periferní neuropatií.

Dále probíhají studie účinnosti tohoto léku v různých kombinacích u nově diagnostikovaných pacientů. Jde např. o studii účinku MLN9708 v kombinaci s melfalanem a prednisonem (C16006) a v kombinaci s lenalidomidem a nízkými dávkami dexametazonu (C16005 a C16008) [46]. Bylo rovněž zjištěno, že MLN9708 v kombinaci s lenalidomidem vykazuje synergistickou antimyelomovou aktivitu a tato kombinace léků má potenciál pro klinické studie, neboť jde o vysoce účinný perorální léčebný režim bez známek periferní neuropatie [53].

Budoucnost inhibitorů proteazomu

Doposud byly identifikovány čtyři významné mediátory přímé antimyelomové aktivity IP, a to transkripční faktor NF- κ B, pro- a antiapoptické faktory, protein p53 a proteiny stresové odpovědi ER. Účinek IP by však měl být chápán jako komplexní děj zahrnující na mnoha místech všechny tyto hlavní mechanismy,

neboť ani samotná inhibice NF- κ B ani samotná mutace zajišťující inaktivitu proteinu p53 nezastaví apoptózu myelomových buněk indukovanou IP. Identifikace podrobných mechanismů působení IP má velký potenciál pro odhalení možných molekulárních cílů pro budoucí léčiva. Příkladem mohou být dnes známé specifické deubikvitinační enzymy, které mohou zastavit degradaci určitých molekul bez nutné inhibice proteazomu.

Na otázku, jak zajistit vyšší selektivitu, účinnost a výrazně omezit vedlejší účinky dnešních IP, mohou nabídnout odpovědi specifické inhibitory imunoproteazomu.

S ohledem na heterogenní podstatu MM lze do budoucna počítat se zavedením genetického screeningu jednotlivých genových sad kódujících klíčové molekuly, na jehož základě by byla zahájena optimální léčba s predikcí stupně účinnosti IP u jednotlivých nemocných.

Závěr

Důležitou a vysoce efektivní strategií při hledání léčebných přístupů k MM je poznání důležité role, kterou v léčbě tohoto heterogenního onemocnění hraje inhibice proteazomu bortezomibem. Toto poznání vedlo k vývoji IP druhé generace, které se liší ve svých chemických strukturách (boronáty, epoxyketony, salinosporamidy), účinnosti a toxických profilech, a poskytují tak nové možnosti pacientům, kteří se stali rezistentními k bortezomibu. Hlavní cesta dalšího výzkumu ve vývoji nových léčiv by se tedy měla ubírat směrem lepšího porozumění mechanismům účinku IP a především mechanismu, kterým buňky získávají rezistenci k těmto lékům.

Literatura

- Harris JR. The proteins released from intact erythrocyte ghosts' at low ionic strength. *Biochem J* 1971; 122(5): 38P–40P.
- Ciechanover A, Hod Y, Hershko A. A heat-stable polypeptide component of an ATP-dependent proteolytic system from reticulocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1978; 81(4): 1100–1105.
- Ciechanover A. The ubiquitin-proteasome pathway: on protein death and cell life. *EMBO J* 1998; 17(24): 7151–7160.
- Unno M, Mizushima T, Morimoto Y et al. The structure of the mammalian 20S proteasome at 2.75 Å resolution. *Structure* 2002; 10(5): 609–618.
- Jäger S, Groll M, Huber R et al. Proteasome beta-type subunits: unequal roles of propeptides in core particle maturation and a hierarchy of active site function. *J Mol Biol* 1999; 291(4): 997–1013.
- Arendt CS, Hochstrasser M. Identification of the yeast 20S proteasome catalytic centers and subunit interactions required for active-site formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94(14): 7156–7161.
- Parlati F, Lee S, Aujay M et al. Carfilzomib can induce tumor cell death through selective inhibition of the chymotrypsin-like activity of the proteasome. *Blood* 2009; 114(16): 3439–3447.
- Carvalho P, Goder V, Rapoport TA. Distinct Ubiquitin-Ligase Complexes Define Convergent Pathways for the Degradation of ER Proteins. *Cell* 2006; 126(2): 361–373.
- Luciani F, Keşmir C, Mishto M et al. A mathematical model of protein degradation by the proteasome. *Biophys J* 2005; 88(4): 2422–2432.
- Adam Z, Ščudla V, Neubauer J. Mnohočetný myelom. In: Adam Z, Vorlíček J, Adamová Z et al. *Hematologie II: Přehled maligních hematologických nemocí*. Praha: Grada 2001: 461–498.
- Goldberg AL. Introduction to the proteasome and its inhibitors. In: Adams J. *Proteasome inhibitors in cancer therapy*. New Jersey: Humana Press 2004: 17–39.
- Adams J, Palombella VJ, Sausville EA et al. Proteasome inhibitors: a novel class of potent and effective antitumor agents. *Cancer Res* 1999; 59(11): 2615–2622.
- Orlowski RZ, Stinchcombe TE, Mitchell BS et al. Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2002; 20(22): 4420–4427.
- Kane RC, Bross PF, Farrell AT et al. Velcade: U.S. FDA approval for the treatment of multiple myeloma progressing on prior therapy. *Oncologist* 2003; 8(6): 508–513.
- Špička I, Kleibl Z, Hájek R. Bortezomibum. *Remedia* 2005; 15(3): 193–203.
- Berkers CR, Verdoes M, Lichtman E et al. Activity probe for in vivo profiling of the specificity of proteasome inhibitor bortezomib. *Nat Methods* 2005; 2(5): 357–362.
- Groll M, Berkens CR, Ploegh HL et al. Crystal structure of the boronic acid-based proteasome inhibitor bortezomib in complex with the yeast 20S proteasome. *Structure* 2006; 14(3): 451–456.
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW et al. Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352(24): 2487–2498.
- Hideshima T, Chauhan D, Richardson P et al. NF- κ B as a therapeutic target in multiple myeloma. *J Biol Chem* 2002; 277(19): 16639–16647.
- Hideshima T, Ikeda H, Chauhan D et al. Bortezomib induces canonical nuclear factor- κ B activation in multiple myeloma cells. *Blood* 2009; 114(5): 1046–1052.
- Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V et al. Molecular sequelae of proteasome inhibition in human multiple myeloma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(22): 14374–14379.
- Hideshima T, Mitsiades C, Akiyama M et al. Molecular mechanisms mediating antimyeloma activity of proteasome inhibitor PS-341. *Blood* 2003; 101(4): 1530–1534.
- Hideshima T, Richardson P, Chauhan D et al. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res* 2001; 61(7): 3071–3076.
- Mukherjee S, Raju N, Schoonmaker JA et al. Pharmacologic targeting of a stem/progenitor population in vivo is associated with enhanced bone regeneration in mice. *J Clin Invest* 2008; 118(2): 491–504.
- Richardson PG, Barlogie B, Berenson J et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348(26): 2609–2617.
- Jagannath S, Barlogie B, Berenson J et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004; 127(2): 165–172.
- Mateos MV, Richardson PG, Schlag R et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(13): 2259–2266.
- Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011; 12(5): 431–440.
- Hájek R, Adam Z, Maisnar V et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. *Transfuzie Hematol dnes* 2012; 18 (Suppl 1): 1–80.
- Arastu-Kapur S, Anderl JL, Kraus M et al. Nonproteasomal targets of the proteasome inhibitors bortezomib and carfilzomib: a link to clinical adverse events. *Clin Cancer Res* 2011; 17(9): 2734–2743.
- Oerlemans R, Franke NE, Assaraf YG et al. Molecular basis of bortezomib resistance: proteasome subunit beta5 (PSMB5) gene mutation and overexpression of PSMB5 protein. *Blood* 2008; 112(6): 2489–2499.
- Smith AJ, Dai H, Correia C et al. Noxa/Bcl-2 protein interactions contribute to bortezomib resistance in human lymphoid cells. *J Biol Chem* 2011; 286(20): 17682–17692.
- Chauhan D, Catley L, Li G et al. A novel orally active proteasome inhibitor induces apoptosis in multiple myeloma cells with mechanisms distinct from Bortezomib. *Cancer Cell* 2005; 8(5): 407–419.
- Zhang L, Littlejohn JE, Cui Y et al. Characterization of bortezomib-adapted I-45 mesothelioma cells. *Mol Cancer* 2010; 9: 110.
- Zou W, Yue P, Lin N et al. Vitamin C inactivates the proteasome inhibitor PS-341 in human cancer cells. *Clin Cancer Res* 2006; 12(1): 273–280.
- Golden EB, Lam PY, Kardosh A et al. Green tea polyphenols block the anticancer effects of bortezomib and other boronic acid-based proteasome inhibitors. *Blood* 2009; 113(23): 5927–5937.
- Lonial S, Boise LH. Current Advances in Novel Proteasome Inhibitor-Based Approaches to the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Oncology* 2011; 25(2).
- Kuhn DJ, Chen Q, Voorhees PM et al. Potent activity of carfilzomib, a novel, irreversible inhibitor of the ubiquitin-proteasome pathway, against preclinical models of multiple myeloma. *Blood* 2007; 110(9): 3281–3290.
- Demo SD, Kirk CJ, Aujay MA et al. Antitumor activity of PR-171, a novel irreversible inhibitor of the proteasome. *Cancer Res* 2007; 67(13): 6383–6391.
- Suzuki E, Demo S, Arastu-Kapur S et al. Bortezomib resistant cell lines have increased proteasome levels but remain sensitive to carfilzomib. *Blood* 2009; 114: Abstr 2852.
- Wang L, Kumar S, Fridley B et al. Proteasome beta subunit pharmacogenomics: gene resequencing and functional genomics. *Clin Cancer Res* 2008; 14(11): 3503–3513.
- Kisselev AF, Goldberg AL. Proteasome inhibitors: from research tools to drug candidates. *Chem Biol* 2001; 8(8): 739–758.
- Ruschak AM, Slassi M, Kay LE et al. Novel proteasome inhibitors to overcome bortezomib resistance. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(13): 1007–1017.
- O'Connor OA, Stewart AK, Vallone M et al. A phase 1 dose escalation study of the safety and pharmacokinetics of the novel proteasome inhibitor carfilzomib (PR-171) in patients with hematologic malignancies. *Clin Cancer Res* 2009; 15(22): 7085–7091.
- Niesvizky R, Bensinger W, Vallone M et al. PX-171-006: Phase Ib multicenter dose escalation study of carfilzomib (CFZ) plus lenalidomide (LEN) and low-dose dexamethasone (loDex) in relapsed and refractory multiple myeloma (MM): Preliminary results (Abstract). *J Clin Oncol* 2009; 27 (15 Suppl): Abstr 8541.

46. Vij R, Wang M, Kaufman JL et al. An open-label, single-arm, phase 2 (PX-171-004) study of single-agent carfilzomib in bortezomib-naïve patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood* 2012; 119(24): 5661–5670.
47. Jakubowiak AJ, Dytfeld D, Griffith KA et al. A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. *Blood* 2012; 120(9): 1801–1089.
48. Fenical W, Jensen PR. Developing a new resource for drug discovery: marine actinomycete bacteria. *Nat Chem Biol* 2006; 2(12): 666–673.
49. Miller CP, Manton CA, Hale R et al. Specific and prolonged proteasome inhibition dictates apoptosis induction by marizomib and its analogs. *Chem Biol Int* 2011; 194(1): 58–68.
50. Hofmeister CC, Richardson P, Zimmerman T et al. Clinical trial of the novel structure proteasome inhibitor NPI-0052 in patients with relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma (r/r MM). *J Clin Oncol* 2009; 27 (15 Suppl): Abstr 8505.
51. Ocio EM, Mateos MV, San-Miguel JF. Novel agents derived from the currently approved treatments for MM: novel proteasome inhibitors and novel IMiDs. *Expert Opin Investig Drugs* 2012; 21(8): 1075–1087.
52. Moreau P. The future of therapy for relapsed/refractory multiple myeloma: emerging agents and novel treatment strategies. *Semin Hematol* 2012; 49 (Suppl 1): S33–S46.
53. Chauhan D, Tian Z, Zhou B et al. In vitro and in vivo selective antitumor activity of a novel orally bioavailable proteasome inhibitor MLN9708 against multiple myeloma cells. *Clin Cancer Res* 2011; 17(16): 5311–5321.
54. Lee EC, Fitzgerald M, Bannerman B et al. Antitumor activity of the investigational proteasome inhibitor MLN9708 in mouse models of B-cell and plasma cell malignancies. *Clin Cancer Res* 2011; 17(23): 7313–7323.
55. Kupperman E, Lee EC, Cao Y et al. Evaluation of the proteasome inhibitor MLN9708 in preclinical models of human cancer. *Cancer Res* 2010; 70(5): 1970–1980.
56. Tian Z, Zhao JJ, Tai YT et al. Investigational agent MLN9708/2238 targets tumor suppressor microRNA-33b in MM cells. *Blood* 2012; 120(19): 3958–3967.

Pineal Germ Cell Tumors: Review

Germinatívne nádory pineálnej oblasti: prehľad

Miskovska V.¹, Usakova V.², Vertakova-Krakovska B.², Mrinakova B.², Lehotska V.³, Chorvath M.⁴, Rychly B.⁵, Steno J.⁶, Ondrus D.¹

¹ 1st Department of Oncology, Comenius University, Faculty of Medicine, St. Elisabeth Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic

² Department of Medical Oncology, St. Elisabeth Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic

³ 2nd Department of Radiodiagnostics, Comenius University, Faculty of Medicine, St. Elisabeth Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic

⁴ Department of Radiation Oncology, Slovak Medical University, St. Elisabeth Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic

⁵ Cytopathos, Bratislava, Slovak Republic

⁶ Department of Neurosurgery, Comenius University, Faculty of Medicine, University Hospital, Bratislava, Slovak Republic

Summary

Background: Primary intracranial germ cell tumors represent a rare category of neoplasms, which occur in children and young adults. The WHO classification divides intracranial tumors into germinomas and non-germinomas. The most frequent locality of these tumors is pineal and suprasellar region. Clinical signs and symptoms depend on the localization of the tumour – they most commonly include signs of increased intracranial pressure, Parinaud's syndrome, bitemporal hemianopsia and signs of endocrine deficiency. Gadolinium enhanced MRI scan of the brain is the imaging examination of choice in the diagnostic strategy of intracranial germ cell tumors. However, the imaging studies do not provide sufficient information about histological type; therefore, biopsy is necessary. The exception represents cases with characteristically increased levels of tumor markers (AFP and β -HCG) measured in the serum and cerebrospinal fluid. **Case:** A pineal germ cell tumor was observed in a 26-year-old male with presentation of an eye-sight disorder with focusing difficulty and photophobia, accompanied by intensive fatigue and sleepiness, nausea with occasional vomiting, intermittent headaches and Parinaud's syndrome. MRI examination of the brain showed tumor expansion in the pineal region and in the right part of the mesencephalon. Radical extirpation of the tumor in the pineal region was performed. The follow-up MRI scan of the brain revealed relapse of the disease. The patient underwent craniospinal radiation therapy with subsequent postoperative chemotherapy (regimen cisplatin and etoposide), three cycles in total. Currently, the patient is 30 months after finishing of oncological treatment in clinical remission of the disease. **Conclusion:** The treatment and prognosis of this neoplasm differ between particular categories. Germinomas have better survival rates than non-germinomas. A 5-year survival rate of germinoma patients after application of radiotherapy alone was > 90% of cases. The addition of chemotherapy lead to a decrease of the dose and minimalization of the irradiated area, with achievement of fewer side effects without a decrease of the curability. Non-germinomas are less radiosensitive than germinomas, but after the application of the adjuvant chemotherapy, survival benefit was achieved. However, the optimal management of these tumors remains controversial.

Key words

pinealoma – germinoma – brain neoplasms – diagnosis – treatment

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

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

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

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



Miskovska Vera, MD, Ph.D.

1st Department of Oncology, Comenius University, Faculty of Medicine
St. Elisabeth Cancer Institute
Heydukova 10
812 50 Bratislava
Slovak Republic
e-mail: vieramiskovska@yahoo.fr

Submitted/Obdrženo: 25. 11. 2012

Accepted/Přijato: 2. 12. 2012

Súhrn

Úvod: Primárne intrakraniálne germinatívne tumory predstavujú zriedkavú skupinu nádorov, ktoré sa vyskytujú v detstve a u mladých dospelých. WHO klasifikácia delí intrakraniálne tumory na germinómy a negerminómy. Najčastejšia lokalita týchto nádorov je pineálna a supraselárna oblasť. Klinické príznaky a symptómy závisia od lokalizácie tumoru, najčastejšie sú to príznaky v dôsledku zvýšeného intrakraniálneho tlaku, Parinaudov syndróm, bitemporálna hemianopsia, príznaky z endokrinného deficitu. Zobrazovacím vyšetrením voľby pri diagnostike intrakraniálnych germinatívnych tumorov je MRI vyšetrenie mozgu s použitím kontrastnej látky gadolinium. Zobrazovacie vyšetrenia však neposkytnú dostatočnú informáciu o type nádoru, k tomu je potrebná biopsia. Výnimkou sú prípady s charakteristicky zvýšenými hladinami nádorových markerov (AFP a β -hCG) stanovenými v sére a cerebrospinálnom moku. **Klinický prípad:** U 26-ročného pacienta so zhoršeným zrakom s poruchou zaostriť a svetloplachosťou, výraznou únavou a ospalosťou, nevoľnosťou, občasným zvracaním, s intermitentnými bolesťami hlavy a klinicky prítomným Parinaudovým syndróm sa zistil germinatívny nádor pineálnej oblasti. Zrealizované MR vyšetrenie mozgu ukázalo tumoróznú expanziu v pineálnej oblasti a v pravej časti mezencefala. Bola vykonaná radikálna exstirpácia tumoru v pineálnej oblasti. Pri kontrolnom MR vyšetrení mozgu sa zistila recidíva ochorenia. Pacient absolvoval kraniospinálne ožiarenie s následnou pooperačnou chemoterapiou (schéma cisplatina a etoposid), celkovo tri cykly. V súčasnej dobe je pacient 30 mesiacov po ukončení úspešnej onkologickej liečby v klinickej remisii ochorenia. **Záver:** Liečba a prognóza tohto nádorového ochorenia je rozdielna v jednotlivých skupinách. Germinómy majú lepšie prežívanie než negerminómy. 5-ročné prežívanie germinómov po aplikácii samotnej rádioterapie bolo > 90 %. Pridanie chemoterapie viedlo k zníženiu dávky a zmenšeniu ožarovanej oblasti, s dosiahnutím menších nežiadúcich účinkov a bez zníženia kurability. Negerminómy sú menej rádiosenzitívne než germinómy, ale použitím adjuvantnej chemoterapie sa dosiahlo zlepšenie prežívania. Naďalej však menežment týchto nádorov ostáva kontroverzný.

Kľúčové slová

pinealóm – germinóm – mozgové nádory – diagnóza – liečba

Introduction

Primary intracranial germ cell tumours represent a rare category of neoplasms, which predominantly occur in childhood and young adult age. The incidence of these tumours in children with brain malignancies is higher in the Far East (Japan 10.3%, Korea 11.2%, Taiwan 14%) than in western countries (Canada 3.3%, France 3.5%, USA 4.1%) [1–6]. The intracranial germ cell tumours share histological genetic and treatment similarities with extracranial germ cell tumours [7,8].

The aim of this paper is to present our own experience with treatment of a patient with germ cell tumour of the pineal region.

Case report

26-year old man with 2–3 months history of diplopia, mydriasis and headache in frontal and occipital area was examined by regional neurologist, who stated the diagnosis of an incomplete lesion of the oculomotor nerve bilaterally, as a consequence of post-vaccination mesencephalitis after tetanus and

diphtheria vaccination. Temporarily symptom improvement was achieved after the treatment. Three months later worsening of the clinical status occurred, moreover this time the eyesight disorder with focusing difficulty and photophobia was accompanied by intensive fatigue and sleepiness, nausea with occasional vomitus and intermittent headache. Parinaud's syndrome was determined clinically. The patient was transported to the specialized higher-level medical facility, based on the CT scan findings of the tumour in the pi-

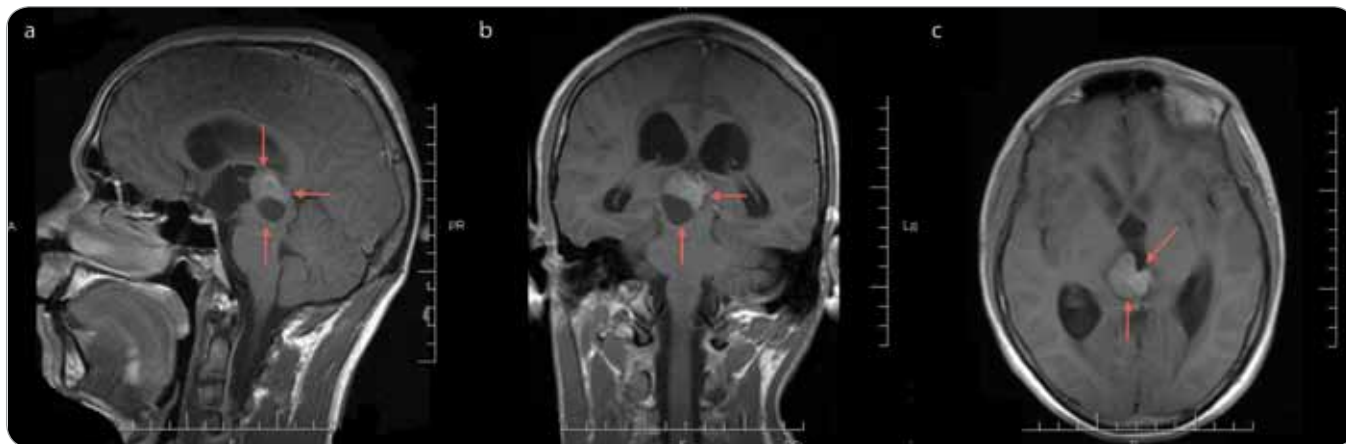


Fig. 1a. MRI T1-weighted postcontrast views – tumorous expansion of solid-cystic nature in the pineal region and in the right mesencephalon (arrows), penetrating the dorsal part of the 3rd ventricle with compressed aqueduct of Sylvius and 3-ventricular hydrocephalus – sagittal view.

Fig. 1b. Coronal view.

Fig. 1c. Transversal view.

neal region along with the three ventricular hydrocephalus, with the intention of surgical treatment.

An urgently performed MRI examination of the brain showed tumour expansion in the pineal region and in the right part of the mesencephalon, which had solid-cystic character with invasion into dorsal part of the third ventricle and the compression of aqueduct of Sylvius, accompanied by the obstructive hydrocephalus. The solid compound of the tumour was localized more closely to mid-line, 23×20 mm, the cystic compound of the tumour was localized right with caudal orientation, 17×12 mm. Poorly discoverable calcifications in the mid-line area on the margin of the tumour, 22×25 mm (Fig. 1a–c) were also presented on the MRI scans.

The ventriculoperitoneal (V-P) drainage of the obstructive hydrocephalus was performed on the second day after MRI examination. Two days later, the radical extirpation of the tumour in pineal region was performed via infratentorial approach with histological findings of germinoma (tumour with solid, alveolar growth, with cells characterized by a more apparent and voluminous cytoplasm and vesicular nuclei, lymphoid stroma is also evident (HE 200 $\times$), immunohistochemistry is positive for PLAP (200 $\times$) (Fig. 2, 3).

The follow-up MRI scan of the brain, performed three months later, revealed a relapse of the disease in margins of the resection's cavity after extirpation of the germinoma in pineal region, with continuation into the thalamus on the right side and to upper mesencephalon with incipient infiltration of leptomeninges on the dorsal part of the nodus, the vertebral canal remained without signs of metastatic infiltration (Fig. 4 a–c).

The patient underwent craniospinal radiation therapy in total dose (TD) for brain 55.0 Gy and for spine 27.0 Gy with subsequent postoperative chemotherapy (scheme cisplatin and etoposide), overall three cycles.

Currently the patient is 30 months after accomplishment of oncological treatment in clinical remission of the disease, according to repeated follow-up MRI scans (Fig. 5 a–c). From a neurolo-

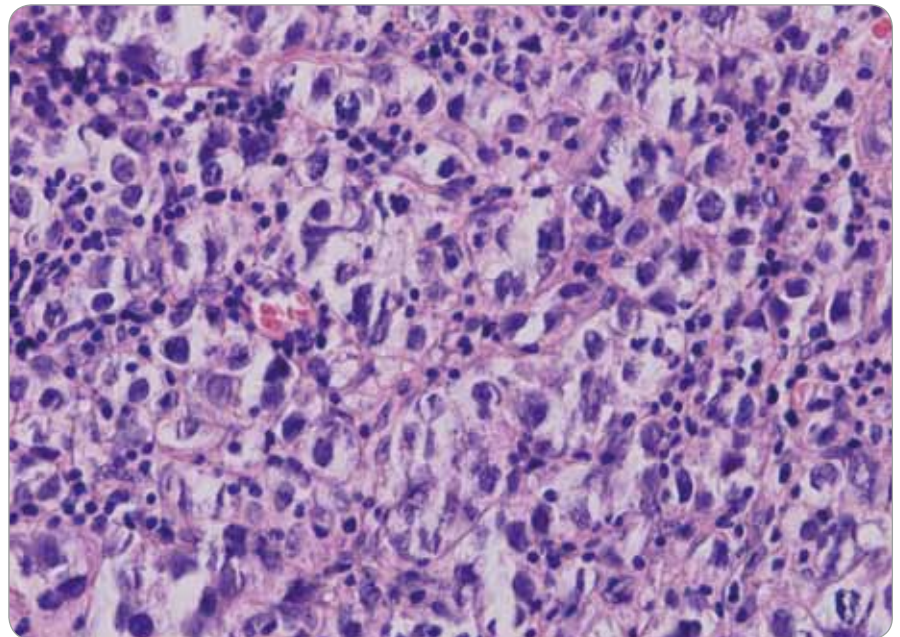


Fig. 2. Solid proliferation of neoplastic cells with voluminous clear cytoplasm and vesicular nuclei in the reactive lymphoid stroma, HE 400 $\times$.

gical point of view, the patient has no signs of Parinaud's syndrome.

Discussion

The WHO classification divides intracranial tumours into germinomas and non-germinomas, which include choriocarcinoma, yolk sac tumour, em-

bryonal carcinoma, teratoma (mature, immature and teratoma with malignant differentiation) and mixed germ-cell tumours [9]. Germinomas represent 50–70%, while non-germinomas the remaining third [10].

The most frequent locality of these tumours is pineal and neurohypophy-

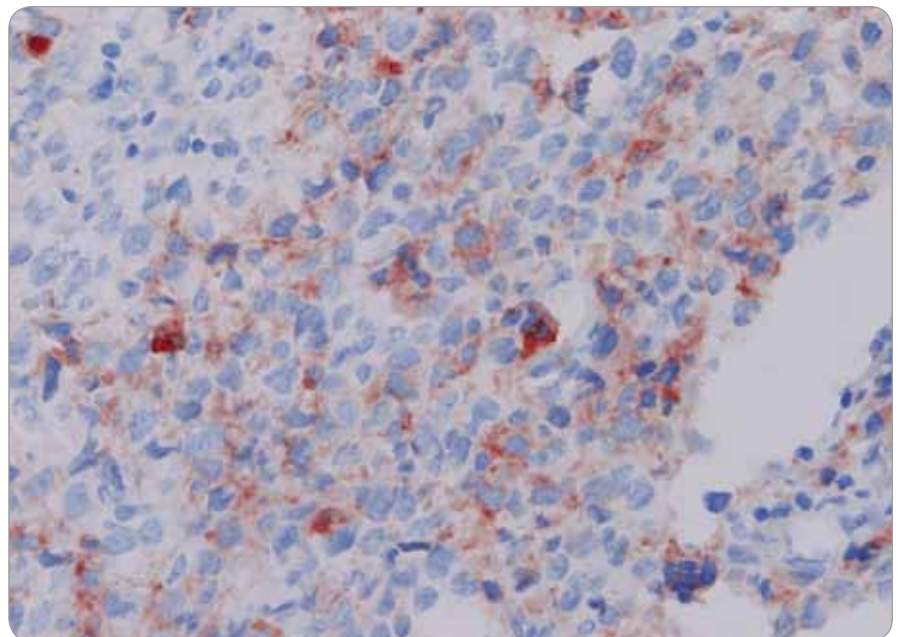


Fig. 3. Immunohistochemically depicted positivity of the neoplastic cells for PLAP (Placental Alkaline Phosphatase), 400 $\times$.

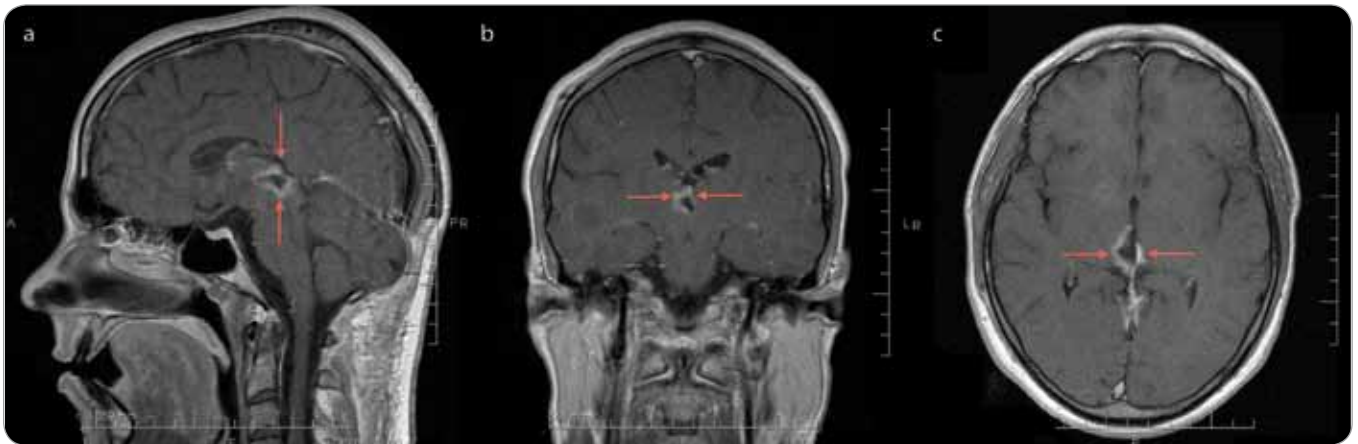


Fig. 4a. MRI T1-weighted postcontrast views – recurrent disease in the edge of surgical resection cavity in pineal region with involvement of the right thalamus and of the upper mesencephalon (arrows) – sagittal view.

Fig. 4b. Coronal view.

Fig. 4c. Transversal view.

seal (suprasellar) region, less commonly they occur in basal ganglia or other brain localities (e.g. thalamus) [11,12].

The age distribution of afflicted patients is unimodal, centering with an abrupt surge in frequency in the early pubertal years; 68% of patients are diagnosed between 10 and 21 years of age [10]. In our case report the age of the patient was 26 at the time of the diagnosis, which means he was an adult.

Clinical signs and symptoms depend on the tumour's localization. Tumours in the pineal region usually compress and obstruct cerebral aqueduct, which leads to an increase of the intracranial pressure and consequently hydrocephalus. It is

manifested by headache, nausea, vomiting and somnolence. Another possible presentation of the tumour in the pineal region is Parinaud's syndrome (paralysis of upgaze, paralysis of downward gaze is less frequent, similarly to convergence disorder and/or convergence-retraction nystagmus). Parinaud's syndrome, partial or complete, is present in half of the patients [13]. As a result of the compression of optic chiasm, tumours localized in suprasellar region usually present with bitemporal hemianopsia and decrease of the visus. Invasion of the tumour into adenohypophysis causes endocrine deficiency, such as the delay of puberty in children and sexual dysfunction in

adults, as an outcome of gonadoliberein deprival. Moreover the growth retardation can occur in children. Many of the suprasellar tumours manifest by the dysfunction of neurohypophysis leading to diabetes insipidus [12,14,15].

Germ cell tumours produce specific markers that are measurable in the serum and cerebrospinal fluid [16]. Increased values of AFP occur in yolk sac tumours, lower values are observed in mixed germ cell tumours and immature teratoma with syncytiotrophoblastic activity. However the pure germinoma can secrete relatively low levels of the β -hCG, highest values are typically associated with choriocarcinoma [17].

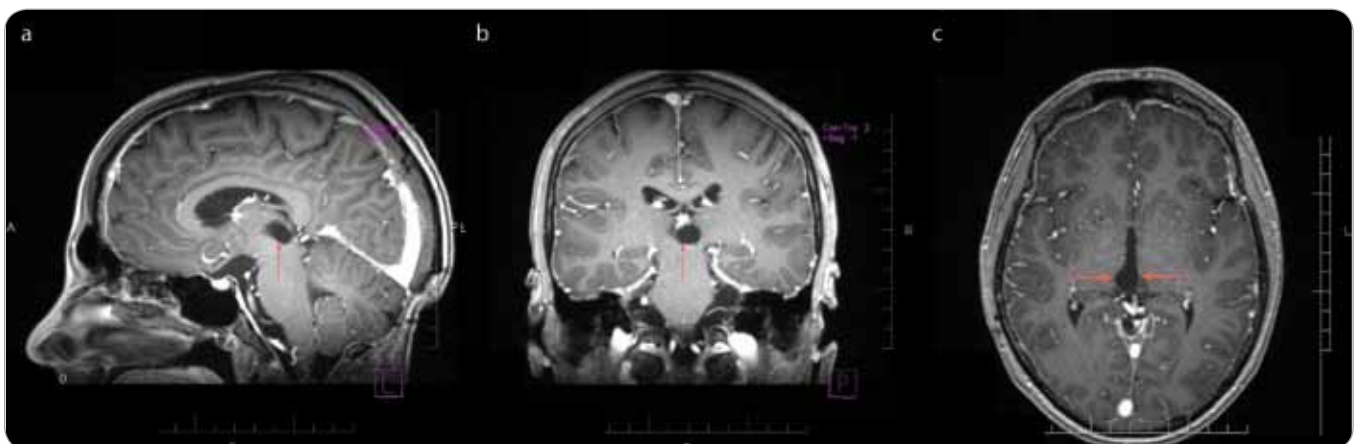


Fig. 5a. MRI T1-weighted postcontrast views – in the pineal region no detectable tumor, just a slight dilatation of the 3rd ventricle – sagittal view.

Fig. 5b. Coronal view.

Fig. 5c. Transversal view.

The assessment of alkaline phosphatase is used more in immunohistochemistry, its positivity is diagnostically significant for germinomas [18,19]. Gadolinium enhanced MRI scan of the brain is the imaging examination of choice in the diagnostic strategy of intracranial germ cell tumours. In case of inaccessibility to a MRI, CT examination is also convenient [20,21]. The calcifications of the tumours in pineal region occur in as much as 70% of cases, however this finding is not common in pediatric patients, hence the X-ray of the skull may lead to diagnosis of the pineal tumour [22]. For the diagnosis of the potential leptomeningeal infiltration it is vital to perform a MRI of the spinal cord [23,24].

The obstructive hydrocephalus is a clinical sign of many patients with tumours in the pineal region, which usually requires the implantation of a ventriculoperitoneal shunt or endoscopic ventriculostomy of the third ventricle [25]. The imaging studies do not provide sufficient information about histological type, therefore the biopsy is necessary [26]. The exception represents cases with characteristically increased levels of tumour markers [27]. The importance of partial or complete resection of the germinoma was not defined and the role of a radical resection in non-germinoma is still unclear, although the complete resection of patients with mature teratoma has a curative effect [28–30]. In patients with non-germinoma, who didn't reach complete radiographic response after chemotherapy and whose tumour marker levels have been normalized, the "second-look surgery" should be considered. The histological finding may include necrosis or fibrosis, but the so-called growing teratoma syndrome may also be detected, in this case surgical treatment is the sole curative modality [31]. Likewise the "Second-look surgery" is advised for a better histological evaluation and confirmation of the presence of residual malignant elements, in a situation, when the normalized tumour marker levels are not reached.

Germinomas are radiosensitive tumours. 5-year survival after application of radiotherapy alone is more than 90% of cases. According to these excellent re-

sults and also the side effects in children, such as influence on growth, cognitive functions and neuroendocrine development [32–34], various authors concentrated on lowering the doses with the intention of reducing side effects [35,36]. Several studies draw the conclusion that craniospinal radiotherapy is not essential in localized germinomas [37]. Combined chemotherapy regimens based on platinum showed high treatment efficacy in testicular germ cell tumours, consequently germ cell tumours in the CNS had also become candidates for chemotherapy. Fouladi et al [38] and Sawamara et al [39] achieved comparable results of survival with the use of platinum based chemotherapy and low doses of radiotherapy. Aomaya et al [40] applied three or four cycles of platinum based chemotherapy, depending on the resection extent, with sequential application of radiotherapy in the dose of 27.0 Gy towards affected area. The overall 5-year survival and disease free survival for pure germinoma was 100%, resp. 86%. In patients with germinoma with increased values of β -hCG the overall survival, resp. disease free survival was 100%, resp. 44%.

The non-germinomas are less radio-sensitive than pure germinomas. The prognosis in patients treated with craniospinal radiotherapy alone is worse, with 5-year survival 30–50% and early relapse of the disease [14,41]. The addition of chemotherapy may improve the overall survival of patients with non-germinomas of the CNS [42–45]. Radiotherapy remains a vital accepted treatment strategy in the therapy of non-germinomas of the CNS. However, the necessity of craniospinal radiotherapy versus "focal or whole-ventricular radiotherapy" remains controversial, particularly in patients with localized disease [27].

References

1. Felix I, Becker LE. Intracranial germ cell tumors in children: an immunohistochemical and electron microscopic study. *Pediatr Neurosurg* 1990; 16(3): 156–162.
2. Baucher L, Rigau V, Mathieu-Daude H et al. Clinical epidemiology for childhood primary central nervous system tumors. *J Neurooncol* 2009; 92(1): 87–98.
3. CBTUS, Central Brain Tumor Registry of the United States (2009) Statistical Report 2004–2005. Available at <http://www.cbtrus.org>.
4. Mori K, Kurisaka M. Brain tumors in childhood: statistical analysis of cases from the Brain Tumor Registry of Japan. *Child's Nerv Syst* 1986; 5(2): 233–237.

5. Cho KT, Wang KC, Kim SK et al. Pediatric brain tumors: statistics of SNUH, Korea (1959–2000). *Childs Nerv Syst* 2002; 18(1–2): 30–37.
6. Wong TT, Ho DM, Chang KP et al. Primary pediatric brain tumors: statistics of Taipei VGH, Taiwan (1975–2004). *Cancer* 2005; 104(10): 2156–2167.
7. Bentley AJ, Parkinson MC, Harding BN et al. A comparative morphological and immunohistochemical study of testicular seminomas and intracranial germinomas. *Histopathology* 1990; 17(5): 443–449.
8. Beeley JM, Daly JJ, Timperley WR et al. Ectopic pinealoma: an unusual clinical presentation and histochemical comparison with a seminoma of the testis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973; 36(5): 864–873.
9. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol* 2007; 114(2): 97–109.
10. Jennings MT, Gelman R, Hochberg F. Intracranial germ-cell tumors: Natural history and pathogenesis. *J Neurosurg* 1985; 63(2): 155–167.
11. Masao M. Pineal Germ Cell Tumors. In: Kobayashi T, Lunsford LD (eds). *Pineal Region Tumors. Diagnosis and Treatment Options*. Prog Neurol Surgery. Basel: Karger 2009; 23: 76–85.
12. Vedrine L, Baudouin O, Fayolle M et al. Combined chemotherapy and radiation therapy for intracranial germinomas. The Val-de-Grace hospital experience. *Cancer Radiother* 2005; 9(5): 335–340.
13. Lapras C, Mottet C, Jouvett A. Pineal region tumors. In: Choux M, Di Rocco C, Hockley A, Walker M (eds). *Pediatric neurosurgery*. London: Churchill Livingstone 1999; 549–560.
14. Matsutani M, Sano K, Takakura K et al. Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg* 1997; 86(3): 446–455.
15. Saeki N, Takami K, Murai H et al. Long-term outcome of endocrine function in patients with neurohypophyseal germinomas. *Endocr J* 2000; 47(1): 83–89.
16. Allen JC, Nisselbaum J, Epstein F et al. Alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin determination in cerebrospinal fluid. An aid to the diagnosis and management of intracranial germ-cell tumors. *J Neurosurg* 1979; 51(3): 368–374.
17. Inamura T, Nishio S, Ikezaki K et al. Human chorionic gonadotropin in CSF, not serum, predict outcome in germinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66(5): 654–657.
18. Shinoda J, Ymada H, Sakai N et al. Placental alkaline phosphatase as a tumor marker for primary intracranial germinoma. *J Neurosurg* 1988; 68(5): 710–720.
19. Kretschmar CS. Germ cell tumors of the brain in children: a review of current literature and new advances in therapy. *Cancer Invest* 1997; 15(2): 187–198.
20. Tien RD, Barkovich AJ, Edwards MS. MR imaging of pineal tumors. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 155(1): 143–151.
21. Fujimaki T, Matsutani M, Funada N et al. CT and MRI features of intracranial germ cell tumors. *J Neurooncol* 1994; 19(3): 217–226.
22. Smirniotopoulos JG, Rushing EJ, Mena H. Pineal region masses: differential diagnosis. *Radiographics* 1992; 12(3): 577–596.
23. Sifat H, Haddadi K, el Ghazi E et al. Central nervous system germinoma: retrospective study of six cases. *Cancer Radiother* 2002; 6(5): 273–277.
24. Gauvrit JY, Soto Ares G, Hamon-Kerautret M et al. Imagerie des tumeurs de la région pinéale. *Feuilles de Radiologie* 1997; 37(4): 287–299.
25. Ray P, Jallo GI, Kim RY et al. Endoscopic third ventriculostomy for tumor-related hydrocephalus in a pediatric population. *Neurosurg Focus* 2005; 19(6): E8.
26. Kang JK, Jeun SS, Hong YK et al. Experience with pineal region tumors. *Childs Nerv Syst* 1998; 14(1–2): 63–68.

27. Echevarría ME, Fangusaro J, Goldman S. Pediatric Central Nervous System Germ Cell Tumors: A Review. *The Oncologist* 2008; 13(6): 690–699.
28. Packer RJ, Cohen BH, Cooney K. Intracranial germ cell tumors. *The Oncologist* 2000; 5(4): 312–320.
29. Balmaceda C, Finlay J. Current advances in the diagnosis and management of intracranial germ cell tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004; 4(3): 253–262.
30. Sawamura Y, de Tribolet N, Ishii N et al. Management of primary intracranial germinomas: Diagnostic surgery or radical resection? *J Neurosurg* 1997; 87(2): 262–266.
31. O'Callaghan AM, Katapodis O, Ellison DW et al. The growing teratoma syndrome in a non-germinomatous germ cell tumor of the pineal gland: A case report and review. *Cancer* 1997; 80(5): 942–947.
32. Sutton LN, Radcliffe J, Goldwein JW et al. Quality of life of adult survivors of germinomas treated with craniospinal irradiation. *Neurosurg* 1999; 45(6): 1292–1297.
33. Spiegler BJ, Bouffet E, Greenberg ML et al. Change in neurocognitive functioning after treatment with cranial radiation in childhood. *J Clin Oncol* 2004; 22(4): 706–713.
34. Benesh M, Lackner H, Schagerl S et al. Tumor- and treatment-related side effects after multimodal therapy of childhood intracranial germ cell tumors. *Acta Paediatr* 2001; 90(3): 264–270.
35. Sawamura Y, Ikeda J, Shirato H et al. Germ cell tumours of the central nervous system: Treatment consideration based on 111 cases and their long-term clinical outcomes. *Eur J Cancer* 1998; 34(1): 104–110.
36. Shibamoto Y, Takahashi M, Abe M. Reduction of the radiation dose for intracranial germinoma: A prospective study. *Br J Cancer* 1994; 70(5): 984–989.
37. Rogers SJ, Mosleh-Shirazi MA, Saran FH. Radiotherapy of localised intracranial germinoma: Time to sever historical ties? *Lancet Oncol* 2005; 6(7): 509–519.
38. Fouladi M, Grant R, Baruchel S et al. Comparison of survival outcomes in patients with intracranial germinomas treated with radiation alone versus reduced-dose radiation and chemotherapy. *Childs Nerv Syst* 1998; 14(10): 596–601.
39. Sawamura Y, Shirato H, Ikeda J et al. Induction chemotherapy followed by reduced-volume radiation therapy for newly diagnosed central nervous system germinoma. *J Neurosurg* 1998; 88(1): 66–72.
40. Aoyama H, Shirato H, Ikeda J et al. Induction chemotherapy followed by low-dose involved-field radiotherapy for intracranial germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20(2): 857–865.
41. Hoffman HJ, Otsubo H, Hendrick EB et al. Intracranial germ-cell tumors in children. *J Neurosurg* 1991; 74(4): 545–551.
42. Robertson PL, DaRosso RC, Allen JC. Improved prognosis of intracranial non-germinoma germ cell tumors with multimodality therapy. *J Neurooncol* 1997; 32(1): 71–80.
43. Baranzelli MC, Patte C, Bouffet E. Carboplatin-based chemotherapy (CT) and focal radiation (RT) in primary cerebral germ cell tumors (GCT): A French Society of Pediatric Oncology (SFOP) experience. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 140A.
44. Calaminus G, Bamberg M, Harms D et al. AFP/beta-HCG secreting CNS germ cell tumors: Long-term outcome with respect to initial symptoms and primary tumor resection. Results of the cooperative trial MAKEI 89. *Neuropediatrics* 2005; 36(2): 71–77.
45. Calaminus G, Bamberg M, Jörgens H et al. Impact of surgery, chemotherapy and irradiation on long term outcome of intracranial malignant non-germinomatous germ cell tumors: Results of the German Cooperative Trial MAKEI 89. *Klin Paediatr* 2004; 216(3): 141–149.

Molekulárně biologická diagnostika mutací genu KRAS a BRAF u pacientů s kolorektálním karcinomem – zkušenosti laboratorního pracoviště

Molecular Biological Diagnostics of KRAS and BRAF Mutations in Patients with Colorectal Cancer – Laboratory Experience

Robešová B.¹, Bajerová M.¹, Vašíková A.¹, Ostřížková L.², Hausnerová J.³, Kyclová J.³, Pospíšilová Š.^{1,4}, Mayer J.^{1,4}, Dvořáková D.^{1,4}

¹ Centrum molekulární biologie a genové terapie, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

³ Ústav patologie, FN Brno

⁴ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU Brno

Souhrn

Východiska: Cílená biologická léčba založená na blokování receptorů růstových faktorů a inhibici signálních drah navozujících nádorové bujení je novou terapeutickou možností pro pacienty s kolorektálním karcinomem. Standardními přípravky této terapie jsou monoklonální protilátky zacílené na receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR). Negativním prediktorem léčebné odpovědi jsou aberace v genech účastnících se signálních kaskád spouštěných EGFR. V současné době je podmínkou pro indikaci cílené anti-EGFR terapie průkaz nemutovaného genu KRAS, doporučena je i mutační analýza genu BRAF. Cílem práce bylo srovnat výsledky našeho pracoviště s publikovanými údaji a ověřit využitelnost standardních laboratorních metod ve srovnání s diagnostickými soupravami. **Soubor pacientů a metody:** Pro analýzu KRAS (kodon 12 a 13) a BRAF (kodon 600) u 132 pacientů byly použity standardní metody na principu PCR a přímé sekvenace a dvě diagnostické soupravy. **Výsledky:** Mutace KRAS byly prokázány u 45 pacientů (34 %), mutaci V600E genu BRAF neslo 9 pacientů (7 %). Přítomnost obou mutací u stejného pacienta nebyla detekována. U 33 pacientů byl dostupný jak primární tumor, tak metastatická tkáň. V 13 případech byla v tomto souboru zachycena mutace KRAS. U 9 pacientů byla detekována KRAS mutace v tumoru a v metastatické tkáni shodná, v jednom případě se typ mutace lišil. Ve 3 případech byla KRAS mutace zachycena pouze v jednom materiálu. Mutace BRAF byla u 4 pacientů detekována v obou materiálech. Nízký podíl nádorových buněk ve vzorku 17 pacientů neumožnil provést standardní mutační analýzu a vyšetření bylo provedeno diagnostickou soupravou s pozitivním nálezem u 6 pacientů. **Závěr:** Frekvence mutací KRAS a BRAF v analyzovaném souboru odpovídá publikovaným údajům, potvrdilo se, že vzhledem k heterogenitě nádoru je vhodné vyšetřovat i metastatickou tkáň, je-li dostupná. Mutační analýza KRAS vyžaduje komplexní metodický přístup s ohledem na sníženou kvalitu DNA a rozdílné zastoupení nádorových buněk ve vzorku. Z tohoto důvodu představují komerční diagnostické soupravy vhodný doplněk standardních postupů.

Klíčová slova

kolorektální nádory – KRAS – BRAF – cílená terapie – monoklonální protilátky – molekulární diagnostika

Práce byla podpořena grantovými projekty MSM0021622430, OPVK SuP-ReMMe CZ.1.07/2.3.00/20.0045 a VaVPI CEITEC CZ.1.05/1.1.00/02.0068.

This study was supported by grants of MSM0021622430, OPVK SuP-ReMMe CZ.1.07/2.3.00/20.0045 and VaVPI CEITEC CZ.1.05/1.1.00/02.0068.

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

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

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

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



Mgr. Blanka Robešová, CSc.
Centrum molekulární biologie
a genové terapie
Interní hematologická a onko-
logická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: blanka.robsova@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 11. 10. 2012

Přijato/Accepted: 21. 11. 2012

Summary

Background: Targeted biological therapy based on blocking growth factor receptors and inhibition of cancer-inducing signaling pathways is a new treatment facility for patients with colorectal cancer (CRC). Therapeutic agents are monoclonal antibodies targeting epidermal growth factor receptor (EGFR). Gene aberrations in the EGFR-induced pathways are negative predictors of therapeutic response. Determination of non-mutated KRAS is a requirement for the indication of targeted anti-EGFR therapy in the present time, BRAF mutation analysis is recommended. Comparison of our results with published data and verification of routine laboratory methods in relation to diagnostic kits were the purposes of this study. **Patients and Methods:** In addition to routine methods based on PCR, direct sequencing as well as two diagnostic kits for KRAS (codon 12 and 13) and BRAF (codon 600) mutation analysis were used for 132 patients. **Results:** KRAS mutations were detected in 45 patients (34%), V600E mutation of the BRAF gene in 9 patients (7%). Both mutations simultaneously were not detected. Tissues from primary tumor and metastases were available from 33 patients. KRAS mutation was detected in 13 cases of this group. KRAS mutations in tumor and metastasis were of the same type in 9 patients; types of mutation in both tissues were different in one case. KRAS mutation only in one tissue was detected in 3 cases. BRAF mutation in both tissues was detected in the 4 patients. A low percentage of tumor cells in 17 patients' specimen did not allow performance of routine analysis and diagnostic kit was used. **Conclusion:** The frequency of KRAS and BRAF mutations in our cohort of patients corresponds to published data. The suitability of metastatic tissue analysis due to tumor heterogeneity was confirmed. KRAS analysis requires a comprehensive methodological approach with regard to reduced DNA quality and different percentage of tumor cells in tissue. For this reason, commercial diagnostic kits constitute a suitable supplement to standard methods.

Key words

colorectal neoplasms – KRAS – BRAF – molecular targeted therapy – monoclonal antibodies – molecular diagnostics

Úvod

Zhoubný novotvar tlustého střeva a konečníku (kolorektální karcinom – CRC) je jednou z nejčastějších onkologických diagnóz postihujících trávicí trakt. Z evropského i celosvětového pohledu se tato diagnóza v České republice vyznačuje nadprůměrným výskytem a představuje zde druhé nejčastější nádorové onemocnění. Každoročně je v České republice kolorektální karcinom objeven asi u 8 tis. lidí a více než polovina z nich na něj umírá [1]. Vysoká úmrtnost pacientů souvisí se skutečností, že téměř polovina nádorů je zjištěna až v pokročilém stadiu. Až u jedné čtvrtiny nemocných jsou v okamžiku stanovení diagnózy přítomny metastázy a pětileté přežití těchto pacientů nepřesahuje 10 % [2,3].

V průběhu posledního desetiletí se stala součástí léčebných schémat u nádorů kolorekta cílená biologická léčba. Standardními přípravky biologické terapie jsou monoklonální protilátky (mAb) namířené proti receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) a protilátky proti receptoru vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) [4]. V současné době jsou v České republice k léčbě kolorektálního karcinomu používány dvě anti-EGFR monoklonální protilátky: rekombinantní chimerická protilátka cetuximab (Erbix®) od roku 2005 a rekombinantní plně hu-

manizovaná panitumumab (Vectibix®) od roku 2008. Rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka proti VEGF bevacizumab (Avastin®) se dostává do klinické praxe v léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu v České republice v roce 2005.

Zatímco pro výběr pacientů vhodných k terapii anti-VEGF mAb není dosud k dispozici žádný klinický ani biochemický marker, pro kvalifikované rozhodnutí o typu cílené léčby anti-EGFR mAb pokročilého a metastatického CRC je třeba znát mutační status genu KRAS, protože aktivační mutace KRAS přítomné v nádorové tkáni u pacientů s CRC jsou negativním prediktorem léčebné odpovědi. Mutační analýza genu KRAS a průkaz jeho nemutovaného stavu u pacienta byly ustanoveny jako přímá podmínka pro indikaci léčiv cílených na receptor pro EGFR [5].

EGFR je transmembránový protein patřící do rodiny tyrozinkinázových receptorů pro růstové faktory (HER). Po navázání ligandu na extracelulární doménu receptoru dochází k autofosforylaci intracelulárních tyrozinkinázových zbytků, což vede k aktivaci signální kaskády zahrnující dráhy RAS/RAF/MAPK, PI3K/AKT a STAT/AKT, významné pro vývoj a progresi nádorových onemocnění. Dráha vedoucí z RAS k MAPK se účastní regulace buněčného cyklu, genové transkripce a buněčného dělení. Dráha PI3K/AKT re-

guluje signály ovlivňující přežití buňky a signály zabráňující apoptóze. Receptor EGFR aktivuje i dráhu STAT/AKT, která působí na transkripci genů účastnících se procesu přežívání buněk [3,6,7]. Biologická léčba mAb je zacílena na extracelulární doménu receptoru EGFR. Monoklonální protilátky se vážou na tuto doménu a soutěží s přirozenými ligandy o vazbu na receptor. Vazba protilátky zablokuje ligandem indukovanou aktivaci EGFR [8]. Úroveň exprese EGFR u CRC koreluje s progresí onemocnění, s rychlostí metastatického šíření a špatnou prognózou onemocnění, avšak nespočívá s účinností anti-EGFR terapie [9–11]. S účinností anti-EGFR terapie souvisí přítomnost aberací v sekvenci onkogenu KRAS, který kóduje protein hrající důležitou úlohu v signální dráze spouštěné EGFR. V nádorových buňkách se může gen KRAS vyskytovat ve své normální podobě (nemutovaný typ, angl. wild type) nebo jsou v jeho sekvenci přítomny aberace na úrovni bodových mutací (mutovaný typ). V nádorech s nemutovaným typem je exprese KRAS proteinu aktivována pouze přechodně přes vazbu EGFR, zatímco v případech mutovaného genu KRAS dochází k jeho konstitutivní aktivaci a takové nádory vykazují sníženou odpověď na EGFR inhibici [8]. Kromě kolorektálního karcinomu se mutace v genu KRAS vyskytují i u jiných nádorových onemocnění, jako

je nemalobuněčný karcinom plic či adenokarcinom pankreatu [12,13].

Frekvence mutací v genu KRAS u pacientů s CRC je uváděna v rozmezí 30–40 % [14]. Klinické studie však ukázaly, že pouze 8–23 % pacientů s metastazujícím CRC odpovídá na terapii monoklonálními protilátkami [6] a bylo prokázáno, že ve skupině pacientů s nemutovaným KRAS genem vykazuje pozitivní odpověď na cílenou terapii pouze 40–60 % [15]. To naznačuje existenci jiných příčin ovlivnění léčby než přítomnost mutace KRAS. Vedle mutovaného genu KRAS se předpokládá možnost výskytu aktivačních mutací v dalších genech signální kaskády EGFR, které tuto sníženou reakci na anti-EGFR terapii mohou způsobovat. Jako jedna z možností jsou uváděny mutace v genu BRAF. U téměř 10 % pacientů s CRC lze detekovat bodovou mutaci V600E v exonu 15 genu BRAF [16,17]. Současný výskyt mutace v obou genech KRAS a BRAF u stejného pacienta je velmi raritní [18].

V literatuře je uváděno téměř 3 000 bodových mutací genu KRAS analyzovaných u CRC [19]. Více než 90 % detekovaných mutací genu KRAS jsou bodové mutace v exonu 2 (kodon 12 a 13); mutace v dalších exonech, například v exonu 3 (kodon 61) a v exonu 4 (kodon 146) byly také publikovány, ale jejich frekvence je nízká (1–4 %) a klinická relevance není zcela jasná, proto se jejich analýza v klinické praxi rutinně neprovádí [20]. V odborné literatuře je publikován možný odlišný mutační stav KRAS primárního tumoru a metastázy. Vztah k cílené terapii mAb je ve všech případech stejný [21,22]. U pacientů s CRC je mutovaný stav genů KRAS a BRAF používán jako marker s negativní predikcí [5,8,16]. Analýzou mutací v obou genech KRAS a BRAF u pacientů s CRC lze zvýšit podíl zachycených pacientů rezistentních k anti-EGFR terapii [18].

Naše pracoviště v rámci FN Brno provádí vyšetření mutačního stavu genu KRAS i BRAF u pacientů s kolorektálním karcinodem. Cílem práce je srovnat výsledky našeho pracoviště s publikovanými údaji a ověřit využitelnost standardních laboratorních metod ve srovnání s diagnostickými soupravami.

Metodika a soubor

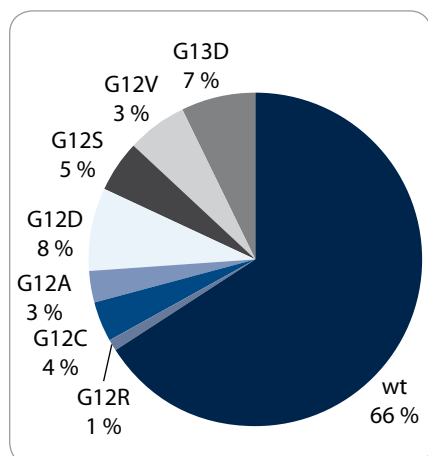
Molekulárně biologická analýza mutací genů KRAS a BRAF byla provedena u vzorků 132 pacientů s kolorektálním karcinodem vyšetřených a léčených ve FN Brno, které byly odebrány v období 11/2009–10/2012. Vyšetření bylo provedeno na základě indikace ošetřujícího lékaře. Souhlas s vyšetřením pacient vyjádřil podepsáním informovaného souhlasu. Analyzovaným materiálem byly formalínem fixované, do parafínu zalité vzorky nádorové tkáně (FFPE) z primárních tumorů, případně z metastatického ložiska. U každého FFPE byla na Ústavu patologie FN Brno provedena histologická konfirmace přítomnosti nádorových buněk včetně stanovení podílu nádorové tkáně ve vzorku a imunohistochemického ověření exprese EGFR. Vstupním materiálem pro molekulárně biologické vyšetření byla DNA izolovaná pomocí extrakční soupravy QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen) nebo cobas DNA Sample Preparation Kit (Roche). Kvalita a množství získané DNA byly ověřovány spektrofotometricky (NanoDrop 2000, Thermo Scientific) nebo fluorimetricky (Victor3 1420 Multilable Counter, PerkinElmer).

V genu KRAS byla analyzována oblast exonu 2 se zaměřením na bodové záměny v kodonech 12 a 13. Byla použita metoda **High Resolution Melt (HRM)** upravená na základě publikovaných údajů [23]. Principem metody je sledování teploty tání fluorescenčně značených amplifikátů analyzované oblasti DNA. Sekvenčně odlišné fragmenty DNA se projeví charakteristickou křivkou tání. Analýza je prováděna na přístroji RotorGene 6000 (Corbet Research). Detekční limit metody je 10 % nádorových buněk ve vzorku. V případě záchytu mutace metodou HRM byla bodová změna nukleotidů charakterizována **metodou přímé sekvenace** pomocí genetického analyzátoru ABI Prism 3130 xl Genetic Analyzer (Applied Biosystems). Detekční limit přímé sekvenace pro záchyt bodové mutace je 25 % nádorových buněk ve vzorku. Pro analýzu vzorků s obsahem nádorových buněk mimo detekční limit HRM a přímé sekvenace byly použity diagnostické soupravy cobas KRAS Mutation Test (Roche) a nebo KRAS

StripAssay (ViennaLab). Souprava cobas **KRAS Mutation Test (Roche)** využívá modifikovaného principu HRM (Taq-Melt technologie) s asymetrickou PCR amplifikací exonů 2 a 3 pro detekci více než 19 bodových mutací, analýza je prováděna na přístroji Cobas z480 (Roche). Souprava **KRAS StripAssay (ViennaLab)** využívá reverzní hybridizace specifických biotinylovaných amplifikačních produktů na testovací nitrocelulózový proužek s imobilizovanými oligonukleotidovými sondami pro detekci 13 nejčastějších bodových mutací KRAS. Místo hybridizace je na proužku vizualizované pomocí reakce s barevným substrátem (streptavidin alkalická fosfatáza). Obě diagnostické soupravy umožňují současnou analýzu kodonu 12 a 13 (exon 2) a kodonu 61 (exon 3). Citlivost diagnostických souprav je deklarována jako schopnost záchytu 1 % obsahu nádorových buněk u KRAS StripAssay (ViennaLab) a 5 % přímo na FFPE řezech u cobas KRAS Mutation Test (Roche).

Metoda mutační analýzy byla zvolena na základě hodnocení zastoupení nádorových buněk v získaném tkáňovém materiálu. V případě, že tkáň obsahovala více než 10 % nádorových buněk, byl vzorek analyzován metodou HRM. Vzorky s obsahem nádorové tkáně do 10 % byly testovány pomocí diagnostických souprav. V případě pozitivního výsledku metody HRM byl vzorek došetřován buď přímou sekvenací nebo diagnostickou soupravou, podle podílu nádorových buněk.

Mutační analýza genu BRAF byla zaměřena na bodovou mutaci V600E v exonu 15 **metodou alelické diskriminace** [24]. Principem této metody je real-time PCR reakce s dvěma TaqMan sondami v jedné reakční směsi (jedna je specifická pro mutovanou a druhá pro nemutovanou sekvenci) s odlišným fluorescenčním značením. V případě homologie sondy s příslušnou sekvencí dojde k nárůstu fluorescenčního signálu, který je analyzován softwarem termocykleru (7900HT Fast Real-Time PCR System, Applied Biosystems). Touto metodou je možno zachytit mutaci na úrovni 5 % nádorových buněk ve vzorku. Konfirmace záchytu mutace u vzorků s dostatečným podílem nádorových buněk

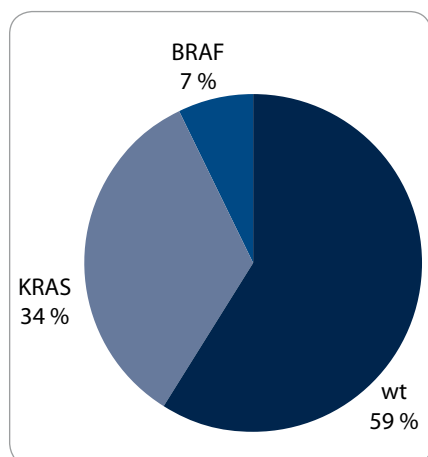


Graf 1. Četnost a specifikace zachycených mutací v genu KRAS v analyzovaném souboru 132 pacientů. Znázornění procentuálního zastoupení pacientů se zachycenou bodovou mutací v genu KRAS (kodon 12 a 13) a pacientů s nemutovaným genem KRAS (wt – wild type).

rových buněk (nad 25 %) byla provedena přímou sekvenací [25].

Výsledky

Molekulárně biologická analýza exonu 2 genu KRAS byla provedena u 132 pacientů. Vyšetřovanými vzorky byly převážně resekáty primárního tumoru, kde byl podíl nádorových buněk v rozmezí 2–99 %. U 45/132 pacientů (34 %) byla



Graf 2. Rozložení zachycených mutací KRAS a BRAF v analyzovaném souboru 132 pacientů. Znázornění procentuálního zastoupení pacientů se zachycenou bodovou mutací v genech KRAS, BRAF a pacientů s nemutovaným genem KRAS (wt – wild type).

detekována mutace v genu KRAS, a to v kodonu 12 nebo 13. Celkem bylo specifikováno sedm rozdílných nukleotidových záměn. U 87/132 pacientů (66 %) nebyla v těchto kodonech mutace genu KRAS nalezena (graf 1). Vzorky 17 pacientů obsahovaly méně než 10 % nádorové tkáně, detekce mutací KRAS byla proto provedena diagnostickou soupravou StripAssay (ViennaLab). U 6/17 těchto pacientů byl výsledek mutační analýzy pozitivní. Dodatečně bylo všech 17 pacientů vyšetřeno i metodou HRM, která, i přes svou nižší citlivost, dokázala zachytit mutace u třech pacientů, zatímco metoda přímého sekvenování byla ve všech analyzovaných vzorcích negativní.

V celém souboru 132 pacientů byla provedena analýza bodové mutace V600E genu BRAF a tato mutace byla zachycena u 9/132 pacientů (7 %). U všech pacientů pozitivních na mutaci genu BRAF byla detekována nemutovaná sekvence genu KRAS. Ve čtyřech případech positivity BRAF byl dostupný vzorek primárního tumoru i metastázy. Ve všech čtyřech případech byla mutace genu BRAF detekována u obou typů vzorků. Schematické znázornění rozložení zachycených mutací v genech KRAS a BRAF v analyzovaném souboru je uvedeno graficky (graf 2).

V 33 případech byl dostupný od pacienta odběr tkáně primárního tumoru i odběr tkáně z metastatického ložiska. V tomto souboru u 20/33 pacientů nebyla mutace KRAS detekována ani v jednom typu materiálu, u 13/33 pacientů byl potvrzen mutační stav KRAS. U 10/13 pacientů byla nalezena mutace jak v primárním tumoru, tak v metastatické tkáni, přitom v devíti případech se jednalo o stejný typ mutace v obou materiálech, u jednoho pacienta se typ mutace ve vyšetřovaných materiálech lišil. Ve třech případech (3/13) byla mutace KRAS prokázána pouze v jednom typu materiálu (tab. 1). Podíl nádorových buněk u těchto tří vzorků byl v primárním tumoru vysoký (50–90 %), ve tkáni metastatického ložiska u dvou pacientů bylo nádorových buněk zastoupeno méně (20 %), v jednom případě pouze 2 %. Analýza HRM byla provedena ve všech vzorcích. Aktivační mutace byly

Tab. 1. Srovnání typu mutací v kodonu 12 a 13 genu KRAS v primárním tumoru a metastatické tkáni u pacientů s kolorektálním karcinomem. Přehled detekovaných mutací KRAS u 13 pacientů s vyšetřeným primárním tumorem a metastázou. Zvýrazněn je případ výskytu odlišného typu mutace v analyzovaných materiálech identického pacienta (pacient č. 9). Nemutovaný gen KRAS (wt – wild type).

Pacient	Primární tumor	Metastatická tkáň
1	G12C	G12C
2	G12V	wt
3	G12D	G12D
4	G13D	G13D
5	G12D	G12D
6	G12V	G12V
7	G12S	G12S
8	G13D	G13D
9	G12V	G12D
10	G12D	G12D
11	wt	G12D
12	G13D	G13D
13	wt	G13D

zachycené HRM v primárním tumoru u dvou pacientů a byly potvrzeny diagnostickou soupravou, pouze v metastatické uzlině ve 2 % nádorových buněk byla mutace prokázána jen soupravou.

Diskuze a závěr

Byl analyzován soubor pacientů s kolorektálním karcinomem léčených ve FN Brno. Vyšetření mutací v genu KRAS a BRAF se provádí v rámci pracoviště FN Brno, používané metody jsou dostatečně senzitivní, robustní a pravidelně ověřované externí kontrolou kvality. Metody jsou navrženy tak, aby vyhovovaly analýze DNA získané z materiálu po formalinové fixaci, která do značné míry ovlivní kvalitu DNA ve srovnání s nativním vzorkem [26]. Postup při vyšetřování je individuální vzhledem k charakteru vzorku, metoda je volena dle podílu nádorových buněk v materiálu a dle množství a kvality extrahované DNA. HRM analýza se osvědčila jako rychlá, dostupná a dostatečně citlivá pro detekci mutací

v genu KRAS (detekční limit 10 %). Jistým omezením metody je skutečnost, že není schopna přesně specifikovat bodovou záměnu detekovanou u daného pacienta (identifikuje pouze sekvenční odlišnost od nemutované sekvence) a tuto je v případě potřeby možno došetřit další analýzou, která současně provede ověření pozitivního výsledku. Diagnostické soupravy rozšiřují možnosti zachytu mutace KRAS pod detekční limit HRM. Při použití KRAS StripAssay (VienaLab) lze získat i informaci o typu detekované bodové záměny, souprava je výrobcem nastavena na detekci omezeného počtu mutací (10 typů bodových záměn v kodonech 12 a 13, tři typy mutací v kodonu 61). Diagnostická souprava cobas KRAS Mutation Test (Roche) umožňuje pouze detekci mutace ve vzorku bez bližší specifikace typu nukleotidové záměny, ale zachytí větší počet mutací a jedná se o uzavřený testovací systém s minimalizací možné chyby způsobené pracovníkem. Pro analýzu mutačního stavu genu BRAF je metodika nastavena na detekci nejčastěji se vyskytující mutace V600E [15,16].

Podíl vzorků s obsahem nádorových buněk méně než 10 % představoval v našem souboru 13 % (17/132 pacientů). Validní vyšetření těchto pacientů bylo možné provést pouze diagnostickými soupravami, jejichž detekční limit umožňuje testovat tkáň s nízkým zastoupením nádorových buněk. Zavedení několika typů mutačních analýz je tedy důležité z hlediska možnosti volby dle kvality i kvantity materiálu, nízkého obsahu nádorové tkáně nebo pro ověření nejasných výsledků.

Zjištěné frekvence výskytu aktivačních mutací KRAS a BRAF v našem souboru korelují s literárními údaji [8,9,14,15]. Cenné údaje byly získány v případě analýzy souboru, u kterého byl k dispozici vzorek primárního tumoru a metastázy od stejného pacienta. V souladu s publikovanými údaji jsme zachytili jak případy shody mutačního stavu KRAS v primárním tumoru a metastatické tkáni, tak jejich odlišnost [21,22,27]. U jednoho pacienta byl detekován variabilní typ bodové záměny KRAS v primárním tumoru a v metastatickém ložisku v jaterní tkáni, tato skutečnost je raritní, ale

přesto byla již dříve popsána [28]. Zachycení neshodného mutačního stavu KRAS v primárním tumoru a metastáze svědčí o značné heterogenitě nádoru a nutnosti analýzy metastatických ložisek, jsou-li k dispozici.

Podobné případy rozdílného výskytu mutace v primárním tumoru a metastatických tkáních byly publikovány i u jiných genů a tumorů, např. mutace genu EGFR u nemalobuněčného karcinomu plic [12].

Zjištěný podíl pacientů s mutací BRAF není zanedbatelný (7 %), což je v souladu s očekávanou četností [16,17]. Metoda zachytu mutace V600E (alelická diskriminace) je pro rutinní používání vhodná, dostatečně citlivá a robustní. Zachytem pacientů s mutací BRAF je zpřesněna indikace cílené terapie monoklonálními protilátkami. Tato informace umožňuje zvýšení efektivity aplikace biologické léčby.

Přístup k molekulárně biologické diagnostice CRC je zahrnut v doporučeních farmakoterapeutických postupů, které pravidelně vydává Česká onkologická společnost ČLS JEP [5]. Analýza mutačního stavu genu KRAS je zde uváděna jako nepodkročitelné minimum pro indikaci cílené léčby u pacientů s CRC, detekce mutací v genu BRAF (V600E) jako doporučené vyšetření. Vzhledem k rozšiřujícím se možnostem cílené terapie monoklonálními protilátkami jsou dnes molekulárně biologické metody nezbytnou součástí diagnostiky u pacientů s kolorektálním karcinodem. Diagnostika zachytu mutací KRAS a BRAF je nastavena pro rutinní používání v klinické praxi, při analýze je zohledněn charakter vzorku (typ fixace, podíl nádorových buněk). Komplexní analýza mutačního stavu genu KRAS a BRAF poskytuje podklady pro efektivní využití cílené léčby. Nezbytným předpokladem je fungující mezinárodní spolupráce všech zúčastněných složek (onkologická klinika, chirurgie, histopatologie, laboratorní pracoviště). Je zřejmé, že význam této spolupráce bude dále narůstat spolu s rozšiřujícím se spektrem prognostických a prediktivních markerů nejenom u kolorektálního karcinomu, ale u nádorových onemocnění obecně.

Literatura

1. www.svod.cz. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online], cit. 2012-9-10. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>.
2. Haggard FA, Boushey RP. Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors. Clin Colon Rectal Surg 2009; 22(4): 191–197.
3. Monzon FA, Ogino S, Hammond ME et al. The role of KRAS mutation testing in the management of patients with metastatic colorectal cancer. Arch Pathol Lab Med 2009; 133(10): 1600–1606.
4. Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. Cancer Res 2006; 66(8): 3992–3995.
5. Modrá kniha České onkologické společnosti. Platnost od 1. 8. 2012. Brno, Česká onkologická společnost ČLS JEP 2012.
6. Lièvre A, Bachet JB, Boige V et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. J Clin Oncol 2008; 26(3): 374–379.
7. Siena S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F et al. Biomarkers predicting clinical outcome of epidermal growth factor receptor-targeted therapy in metastatic colorectal cancer. J Natl Cancer Inst 2009; 101(19): 1308–1324.
8. van Krieken JH, Jung A, Kirchner T et al. KRAS mutation testing for predicting response to anti-EGFR therapy for colorectal carcinoma: proposal for an European quality assurance program. Virchows Arch 2008; 453(5): 417–431.
9. Amado RG, Wolf M, Peeters M et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008; 26(10): 1626–1634.
10. Patil DT, Fraser CR, Plessec TP. KRAS testing and its importance in colorectal cancer. Curr Oncol Rep 2010; 12(3): 160–167.
11. Stintzing S, Heinemann V, Moosmann N et al. The treatment of colorectal carcinoma with monoclonal antibodies: the importance of KRAS mutation analysis and EGFR status. Dtsch Arztebl Int 2009; 106(12): 202–206.
12. Sun L, Zhang Q, Luan H et al. Comparison of KRAS and EGFR gene status between primary non-small cell lung cancer and local lymph node metastases: implications for clinical practice. J Exp Clin Cancer Res 2011; 17: 30: 30.
13. Pellegata NS, Sessa F, Renault B et al. K-ras and p53 gene mutations in pancreatic cancer: ductal and nonductal tumors progress through different genetic lesions. Cancer Res 1994; 54(6): 1556–1560.
14. Bando I, Cillero L, Sanz-Ortega J et al. Study of KRAS new predictive marker in a clinical laboratory. Clin Transl Oncol 2012; 14(12): 937–942.
15. Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. J Clin Oncol 2009; 27(35): 5924–5930.
16. Van Cutsem E, Dico M, Arber N et al. Molecular markers and biological targeted therapies in metastatic colorectal cancer: expert opinion and recommendations derived from the 11th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2009. Ann Oncol 2010; 21 (Suppl 6): vi1–vi10.
17. Simi L, Pratesi N, Vignoli M et al. High-resolution melting analysis for rapid detection of KRAS, BRAF, and PIK3CA gene mutations in colorectal cancer. Am J Clin Pathol 2008; 130(2): 247–253.
18. Richman SD, Seymour MT, Chambers P et al. KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not predict benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. J Clin Oncol 2009; 27(35): 5931–5937.

19. Edkins S, O'Meara S, Parker A et al. Recurrent KRAS codon 146 mutations in human colorectal cancer. *Cancer Biol Ther* 2006; 5(8): 928–932.
20. Neumann J, Zeindl-Eberhart E, Kirchner T et al. Frequency and type of KRAS mutations in routine diagnostic analysis of metastatic colorectal cancer. *Pathol Res Pract* 2009; 205(12): 858–862.
21. Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM et al. Mutations of KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(25): 4217.
22. Velho S, Oliveira C, Seruca R. KRAS mutations and anti-epidermal growth factor receptor therapy in colorectal cancer with lymph node metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27(1): 158–159.
23. Krypuy M, Newnham GM, Thomas DM et al. High resolution melting analysis for the rapid and sensitive detection of mutations in clinical samples: KRAS codon 12 and 13 mutations in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2006; 6: 295.
24. Benlloch S, Payá A, Alenda C et al. Detection of BRAF V600E mutation in colorectal cancer: Comparison of automatic sequencing and Real-Time chemistry methodology. *J Mol Diagn* 2006; 8(5): 540–543.
25. Willmore-Payne C, Holden JA, Tripp S et al. Human malignant melanoma: detection of BRAF- and c-kit-activating mutations by high-resolution amplicon melting analysis. *Hum Pathol* 2005; 36(5): 486–493.
26. Gallegos Ruiz MI, Floor K, Rijmen F et al. EGFR and K-ras mutation analysis in non-small cell lung cancer: comparison of paraffin embedded versus frozen specimens. *Cell Oncol* 2007; 29(3): 257–264.
27. Loupakis F, Pollina L, Stasi I et al. PTEN expression and KRAS mutations on primary tumors and metastases in the prediction of benefit from cetuximab plus irinotecan for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(16): 2622–2629.
28. Knijn N, Mekenkamp LJ, Klomp M et al. KRAS mutation analysis: a comparison between primary tumours and matched liver metastases in 305 colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2011; 104(6): 1020–1026.

Primary Gallbladder Cancer Discovered Postoperatively after Elective and Emergency Cholecystectomy

Primární rakovina žlučníku diagnostikovaná pooperačně po elektivní a hospitalizační cholecystektomii

Ioannidis O.¹, Paraskevas G.², Varnalidis I.³, Ntoumpara M.¹, Tsigkriki L.¹, Gatzos S.¹, Malakozis S. G.¹, Papapostolou D.¹, Papadopoulou A.¹, Makrantonakis A.¹, Makrantonakis N.¹

¹ First Surgical Department, General Regional Hospital 'George Papanikolaou', Thessaloniki, Greece

² Department of Anatomy, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

³ Plastic Surgery Department, General Regional Hospital 'George Papanikolaou', Thessaloniki, Greece

Summary

Background: Gallbladder cancer is a rare neoplasm associated with high mortality and poor prognosis. It is usually correlated with cholelithiasis and presents more commonly in elderly and female patients. Diagnosis is seldom made preoperatively because of the indolent progression of the tumor. **Methods:** The hospitalization and surgical records of our surgical department were examined from January 1992 to December 2001, searching for patients who had undergone cholecystectomy. Additionally, the histopathological diagnoses of the same period were studied searching for patients with the diagnosis of gallbladder cancer established postoperatively and not intraoperatively by frozen section. **Results:** In the period of 1992–2001, a total of 1,536 cholecystectomies took place and 14 cases of gallbladder cancer were diagnosed postoperatively. The ratio of men to women is 3/11 with a mean age of 69.4 years. The clinical symptoms were non-specific and mortality was 57%. **Conclusion:** In most cases gallbladder cancer is diagnosed after cholecystectomy and even in these cases it can be in an advanced stage and the prognosis of this rare neoplasm is poor.

Key words

gallbladder – cancer – carcinoma – cholecystectomy

Souhrn

Úvod: Rakovina žlučníku je vzácný nádor s vysokou mortalitou a špatnou prognózou. Většinou koreluje s cholelitiázou a častěji se prezentuje u starších pacientů a u žen. Tento nádor je málokdy diagnostikován před operací kvůli indolentní progresi nádoru. **Metody:** Byly prozkoumány hospitalizační a chirurgické záznamy našeho chirurgického oddělení z období od ledna 1992 do prosince 2001. Hledání byli pacienti, kteří podstoupili cholecystektomii. Dále byly studovány histopatologické nálezy a pomocí zmrzlé tkáně byli identifikováni pacienti s diagnózou rakoviny žlučníku stanovené po operaci, nikoli během operace. **Výsledky:** V období 1992–2001 proběhlo celkem 1 536 cholecystektomií a nalezeno bylo 14 případů rakoviny žlučníku diagnostikovaných pooperačně. Poměr mužů a žen byl 3/11 s průměrným věkem 69,4 let. Klinické příznaky byly nespecifické a mortalita dosahovala 57 %. **Závěr:** Ve většině případů je vznik rakoviny žlučníku diagnostikován po cholecystektomii a dokonce i v těchto případech může být v pokročilém stadiu. Prognóza tohoto vzácného nádoru je špatná.

Klíčová slova

žlučník – nádor – karcinom – cholecystektomie

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

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

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

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



Orestis Ioannidis, MD
Alexandrou Mihailidi 13
546 40 Thessaloniki
Greece
e-mail: telonakos@hotmail.com

Submitted/Obdrženo: 13. 11. 2012

Accepted/Přijato: 26. 11. 2012

Introduction

Gallbladder cancer (GC), first described in 1777 by Stroll [1–5], is a relatively rare neoplasm; it is the fifth most common malignancy of the gastrointestinal tract and has been considered to be a highly lethal disease [2–4,6–9]. It is most common among the elderly, especially in the 7th and 8th decade of life [7]. Frequency of GC at cholecystectomy increases along with age. Below the age of 50, the frequency of GC is about 0.25%, between ages 50–64 it is about 3.1%, increasing to 9.1% at ages 65–74 and to 11.9% over age 75 [10]. The ratio of men to women is 1/3 or 1/4 [1–9,11]. GC presents a variable geographic distribution and both genetic and environmental risk factors seem to contribute in the development of GC [1–9].

Purpose

The purpose of this study is to present our experience in postoperatively discovered incidental gallbladder cancer in the period of 1992–2001.

Methods and Material

For the present retrospective study, the hospitalization, surgical and histopathological records of our department were examined from January 1992 to December 2001, searching for patients who had undergone cholecystectomy. Furthermore, the histopathological diagnoses of the same period were studied searching for patients with gallbladder cancer.

Results

During this 10-year period a total of 1,536 cholecystectomies took place. Fourteen cases of primary gallbladder cancer were found postoperatively. The ratio of women to men was 11/3 and the ages ranged from 59 to 87 years with a mean age of 69.4 years.

The clinical signs were: acute cholecystitis (5/14, 35.7%), right upper quadrant pain (6/14, 42.86%), obstructive jaundice (1/14, 7.14%), a combination of right upper quadrant pain and jaundice (7.14%) and one patient was asymptomatic (7.14%). One case (7.14%) of porcelain gallbladder was found preoperatively.

The treatment included open cholecystectomy (11/14, 78.6%) and laparoscopic cholecystectomy (3/14, 21.4%). Also, a Kehr tube was inserted into two patients. In all but two cases, gallstones (85.7%) were present and in 4/14 patients (28.57%) gallbladder empyema was found intraoperatively.

The diagnosis was accomplished postoperatively by histopathological examination. All cases of GCs were adenocarcinomas. The staging of the patients is presented in Tab. 1.

Patients of T2 stage and T3 stage were referred to a hepatobiliary surgery department for further treatment and all patients were further referred to the oncological department after the surgical intervention (data not included) but with poor results. The mortality rate was 57% (8/14 patients).

Discussion

There are many risk factors including genetic and environmental that are related to gallbladder carcinogenesis [12–15]. Females are affected by GC more commonly than males and the majority of patients are over 40 years old [14,16]. A correlation between GC and multiple familial polyposis/Gardner syndrome, Peutz–Jeghers syndrome, porcelain gallbladder and anomalous pancreato-biliary ductal union has also been reported. A progression from adenoma to carcinoma has been demonstrated within adenomatous polyps of the gallbladder [17]. However, the majority of gallbladder polyps are benign cholesterol polyps [16]. Chronic infection by *Salmonella* may also be an important causative factor in the pathogenesis of gallbladder cancer [14,16]. The prevalence of GC is increased among workers in the oil, paper, chemical, shoe, textile, and cellulose acetate fibre manufacturing industries suggesting occupational exposure to carcinogens [14]. All the above factors are debatable and do not explain the full picture. The correlation of GC with cholelithiasis is well established [18]. Geographical variability of gallbladder cancer incidence correlated with the prevalence of gallstones is reported [14]. High incidence rate is found among Chileans, Bolivians,

North American Indians, Mexican-Americans and Central Europeans [14] all of whom also have high prevalence of cholelithiasis. On the other hand, African Americans present the lowest incidence rate. The estimated incidence in the United States is 1 : 100,000 for men and 2 : 100,000 for women, corresponding to 5,000 new cases each year [13]. Gallstones are present in 74–92% of patients with gallbladder cancer. In a cohort study conducted in the United States, the relative risk of developing gallbladder cancer in patients with gallstone disease was 8.3 compared to the general population [19]. Relative risk ranges widely from 2.3 to 34.4 between different studies [20]. However, the minority of patients (less than one percent) with cholelithiasis develops gallbladder cancer and approximately 20% of gallbladder cancer patients show no evidence of previous cholelithiasis [14]. The coexistence of gallstones in GC indicates at least a role of a co-factor but the existence of multiple factors that lead to GC is more possible. There are plentiful studies about the correlation between gallstones and gallbladder cancer [6,15,21,22]. Long duration of gallstones, more stones, larger and heavier, infection, and type of stone is believed to lead to dysplastic and eventually malignant changes in the gallbladder mucosa.

GC is usually found incidentally and approximately 1% of patients who undergo cholecystectomy for cholecystitis have an unsuspected gallbladder cancer [10]. Premalignant changes, including epithelial hyperplasia, dysplasia and carcinoma, have been identified in 13.5, 8.3 and 3.5%, respectively, of patients undergoing cholecystectomy for cholelithiasis or cholecystitis [23]. More than 90% of GC is well, to moderately differentiated adenocarcinomas. In our study all the cases were adenocarcinomas. Less common types include papillary, muquinous, squamous and adenosquamous [16]. Malignancy is usually diagnosed on pathological examination after simple cholecystectomy [6,14]. More GC arises in the fundus of the gallbladder (60%), but GC may also occur in the body (30%) and in the neck (10%) [4,24].

GC can be diagnosed: 1) preoperatively when malignancy is suspected, 2) at the time of cholecystectomy for presumed benign disease, or 3) incidentally on pathological examination after simple cholecystectomy. The last scenario is more common as the diagnosis is rarely accomplished preoperatively because of indolent progression of this type of tumor [2,4–7,12,14,25–28]. Patients with early stage gallbladder cancer are often asymptomatic and GC is diagnosed during routine cholecystectomy. The symptoms – nonspecific for gallbladder cancer – include pain in the right upper abdomen (73%), nausea and vomiting (43%), jaundice (37%), weight loss and anorexia (35%), flatulence, pruritus, hematemesis and melena [4,10]. Patients with early stage gallbladder cancer are often asymptomatic. Jaundice is a bad prognostic sign pointing to cancer and is present in 45% of patients, one in five shows ascites and one in ten an obstruction of the duodenum on clinical presentation [29,30]. Increased levels of liver enzymes are also common. Seventy-five percent of patients are diagnosed when the disease is at advanced stages, beyond the limits of resection. It would be helpful to inspect the gallbladder mucosa after simple cholecystectomy. When malignancy is suspected lesions should be sent for frozen section histology.

It is certain that advances in preoperative imaging have occurred in the last years. Ultrasonography is usually the initial examination required, often when benign gallbladder disease is suspected. Gallbladder cancer may be presented as 1) a mass replacing the gallbladder or invading the gallbladder bed, 2) an intraluminal gallbladder growth or polyp, or 3) asymmetric gallbladder wall thickening. In cases of locally advanced disease, ultrasound has a sensitivity of 85% and an overall accuracy of 80% in diagnosing gallbladder cancer [30]. However, in an earlier stage disease, especially when the tumor or cancerous polyp is flat or sessile and is associated with cholelithiasis, ultrasonography may fail to detect the lesion [31]. Ultrasonographic examination is also helpful in staging the disease by showing the involvement

of the biliary tract and the hepatic arterial or portal venous invasion. CT or MRI is also useful in staging the disease. It has been demonstrated that conventional MRI with associated MRA and MRCP can detect the presence of vascular invasion, biliary tract involvement, liver invasion and lymph node involvement [16]. 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) may also be useful in the preoperative evaluation of gallbladder cancer [32]. In one study, it has been reported that FDG-PET changed the management of nearly 25% of patients [33]. A sensitivity of 78% and a specificity of 80% for FDG-PET detecting residual primary disease and a sensitivity of 50% in detecting distant metastases or carcinomatosis have also been reported [16]. There is a relatively high risk of metastatic disease; two-thirds of patients with T3 lesions and over 80% of patients with T4 lesions have peritoneal spread [9,17]. The detection of peritoneal and small liver metastases is still difficult with standard imaging techniques. Staging laparoscopy was reported to be useful in detecting peritoneal and/or hepatic metastatic disease not identified on preoperative imaging [34].

The majority of the patients with GC are diagnosed at advanced stages and the prognosis is generally extremely poor [8]. The median survival for incidental carcinomas is 26.5 months and for suspected carcinomas is 9.2 months [2,7,26]. Important for the prognosis is the clinical or pathologic stage. The most commonly used is the TNM staging system [14,16,35]. In patients with GC stage III and IV, the 5-year survival rate was 52% after curative resection compared with the 5% 5-year survival rate after a non-curative resection [35]. The peritoneum and the liver are most commonly the sites of distant metastasis. The prognosis is better when the tumors are well-differentiated [10]. As determined by different studies, if negative margins were seen, patients achieved a 5-year survival rate as follows: stage I (90–60%), stage II (56–80%), stage III (15–40%) and stage IV (5–10%) [7,36,37].

GC is a significant challenge for laparoscopic surgery [2,38]. Survival is associated with the ability to achieve a com-

Tab. 1. T stage of the gallbladder cancer.

	Number of patients	Percentage
T1	5	35.7%
T2	6	42.86%
T3	3	21.43%
T4	0	0%
TOTAL	14	100%

plete tumor extirpation with negative histologic margins, a curative R0 resection [9,10,16,22,39,40]. Treatment is usually adjusted according to the staging: –Tis and T1a GC disease requires simple cholecystectomy (the reported 5-year survival rate is 85%) [16,22]. For –T1b GC that invades the muscular layer of the gallbladder, controversial suggestions support either the simple cholecystectomy or radical resection [41–43]. T1b tumors may also require a lymphadenectomy or liver resection [16,22,40]. –T2 disease, which presents an incidence rate of lymph node metastasis that reaches 46%, with most of the patients developing residual peritoneal seedings or disease in the lymph nodes after simple cholecystectomy, requires radical resection, as well, including en bloc resection of the adjacent liver and regional lymphadenectomy. Similarly, resection and reconstruction of the bile duct may be necessary. In T3 disease, which invades adjacent organs, such as extrahepatic bile ducts, liver, duodenum, pancreas, colon and stomach, it is suggested that simple cholecystectomy is inadequate and residual disease could lead to recurrence or death within 3 years [44]. T3 tumors require liver resection, regional lymphadenectomy, bile duct resection, en bloc resection of adherent tissues and adjacent organs. In T4 disease, which includes invasion of the main portal vein or hepatic artery or invasion of at least two extrahepatic organs or structures, complete surgical resection of bulky local disease is reported to increase the 5-year survival rate, while simple cholecystectomy for T3 and T4 disease showed absence of possibilities for 5-year survival [2,8,9,42,45,46]. In advan-

ced stages, in which survival is ascertained to be associated with the extent of resection, palliative treatment is proposed to relieve the pain, jaundice, cholangitis, bowel and gastric outlet obstruction for improvement of the quality of life [2]. T4 tumors are most of the times unresectable. In these cases palliative therapies may be helpful. It is reported that there is no consensus among surgeons as to justify whether reoperation or radical resection should be preferred at any case. Aggressive resection is reasonable, except for those patients with lymph node involvement outside the hepatoduodenal ligament and metastases. However, curative resection continues to be the only hope for survival in patients suffering from this lethal disease.

The role of chemotherapy in the treatment of GC must be further examined. For patients who present with unresectable tumors or recurrence after resection survival rates range between 2 and 4 months and palliation may be helpful to relieve symptoms [16]. Surgical bypass or endoscopically or radiologically placed drainage tubes might be necessary to relieve symptoms related to biliary obstruction [47]. Intestinal bypass should be performed if there is a small bowel obstruction. However, it should be considered that morbidity from surgical bypass is high. Adjuvant chemotherapy with 5-FU and mitomycin to resected gallbladder patients might have promising results [16]. Current studies in gallbladder and biliary tract cancers are focusing on gemcitabine-based chemotherapy or chemoradiotherapy. However, in general, palliative chemotherapy has yielded poor results as far as the treatment of unresectable gallbladder cancer is concerned. Several studies suggested a small improvement with radiation therapy either alone or in combination with systemic chemotherapy. Todoroki et al [48] reported an overall 5-year survival rate of 9.1% following aggressive resection surgery for stage IV gallbladder carcinoma and adjuvant radiotherapy.

As far as prevention is concerned, primary prevention of gallbladder cancer is rather unlikely in the near future. Se-

condary prevention is directed to the treatment of symptomatic gallstones, especially in endemic areas where cholelithiasis is highly prevalent [14]. Prophylactic laparoscopic cholecystectomy might be cost effective and its role should be further examined [15].

References

- Goette T, Paolucci V. Does laparoscopy worsen the prognosis for incidental gallbladder cancer? *Surg Endosc* 2006; 20(2): 286–293.
- Gourgiotis S, Kocher HM, Solaini L et al. Gallbladder cancer. *Am J Surg* 2008; 196(2): 252–264.
- Pandey M. Risk factors for gallbladder cancer: a reappraisal. *Eur J Cancer Prev* 2003; 12(1): 15–24.
- Reid KM, Ramos-De la Medina A, Donohue JH. Diagnosis and surgical management of gallbladder cancer: a review. *J Gastrointest Surg* 2007; 11(5): 671–681.
- Sheth S, Bedford A, Chopra S. Primary gallbladder cancer: recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(6): 1402–1410.
- Albores-Saavedra J, Alcantara-Vazquez A, Cruz-Ortiz H et al. The precursor lesions of invasive gallbladder carcinoma. Hyperplasia, atypical hyperplasia and carcinoma in situ. *Cancer* 1980; 45(5): 919–927.
- Butte JM, Matsuo K, Gonen M et al. Gallbladder cancer: differences in presentation, surgical treatment, and survival in patients treated at centers in three countries. *J Am Coll Surg* 2011; 212(1): 50–61.
- Furlan A, Ferris JV, Hosseinzadeh K et al. Gallbladder carcinoma update: multimodality imaging evaluation, staging, and treatment options. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191(5): 1440–1447.
- Mekeel KL, Hemming AW. Surgical management of gallbladder carcinoma: a review. *J Gastrointest Surg* 2007; 11(9): 1188–1193.
- Orth K, Beger HG. Gallbladder carcinoma and surgical treatment. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385(8): 501–508.
- Sarli L, Contini S, Sansebastiano G et al. Does laparoscopic cholecystectomy worsen the prognosis of unsuspected gallbladder cancer? *Arch Surg* 2000; 135(11): 1340–1344.
- Donohue JH. Present status of the diagnosis and treatment of gallbladder carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8(6): 530–534.
- Donohue JH, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Data Base report on carcinoma of the gallbladder, 1989–1995. *Cancer* 1998; 83(12): 2618–2628.
- Lazcano-Ponce EC, Miquel JF, Munoz N et al. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *CA Cancer J Clin* 2001; 51(6): 349–364.
- Shrikhande SV, Barreto SG, Singh S et al. Cholelithiasis in gallbladder cancer: coincidence, cofactor, or cause? *Eur J Surg Oncol* 2010; 36(6): 514–519.
- Miller G, Jarnagin WR. Gallbladder carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34(3): 306–312.
- Fong Y, Malhotra S. Gallbladder cancer: recent advances and current guidelines for surgical therapy. *Adv Surg* 2001; 35: 1–20.
- Perpetuo MD, Valdivieso M, Heilbrun LK et al. Natural history study of gallbladder cancer: a review of 36 years experience at M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute. *Cancer* 1978; 42(1): 330–335.
- Marinangini A, Moreau JA, Melton LJ 3rd et al. Gallstones, gallbladder cancer, and other gastrointestinal malignancies. An epidemiologic study in Rochester, Minnesota. *Ann Intern Med* 1987; 107(1): 30–35.
- Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* 2006; 118(7): 1591–1602.
- Roa I, Araya JC, Villaseca M et al. Preneoplastic lesions and gallbladder cancer: an estimate of the period required for progression. *Gastroenterology* 1996; 111(1): 232–236.
- Shrikhande SV, Barreto SG. Surgery for gallbladder cancer: The need to generate greater evidence. *World J Gastrointest Surg* 2009; 1(1): 26–29.
- Levin B. Gallbladder carcinoma. *Ann Oncol* 1999; 10 (Suppl 4): 129–130.
- Ransohoff DF, Gracie WA. Treatment of gallstones. *Ann Intern Med* 1993; 119 (7 Pt 1): 606–619.
- Steinert R, Nestler G, Sagynaliev E et al. Laparoscopic cholecystectomy and gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 2006; 93(8): 682–689.
- Wullstein C, Woeste G, Barkhausen S et al. Do complications related to laparoscopic cholecystectomy influence the prognosis of gallbladder cancer? *Surg Endosc* 2002; 16(5): 828–832.
- Isambert M, Leux C, Metairie S et al. Incidentally-discovered gallbladder cancer: When, why and which reoperation? *J Visc Surg* 2011; 148(2): e77–84.
- de Aretxabala X, Roa I, Burgos L et al. Gallbladder cancer: an analysis of a series of 139 patients with invasion restricted to the subserosal layer. *J Gastrointest Surg* 2006; 10(2): 186–192.
- Dawes LG. Gallbladder cancer. *Cancer Treat Res* 2001; 109: 145–155.
- Hawkins WG, DeMatteo RP, Jarnagin WR et al. Jaundice predicts advanced disease and early mortality in patients with gallbladder cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(3): 310–315.
- Onoyama H, Yamamoto M, Takada M et al. Diagnostic imaging of early gallbladder cancer: retrospective study of 53 cases. *World J Surg* 1999; 23(7): 708–712.
- Hueman MT, Vollmer CM Jr, Pawlik TM. Evolving treatment strategies for gallbladder cancer. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(8): 2101–2115.
- Corvera CU, Blumgart LH, Akhurst T et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. *J Am Coll Surg* 2008; 206(1): 57–65.
- Weber SM, DeMatteo RP, Fong Y et al. Staging laparoscopy in patients with extrahepatic biliary carcinoma. Analysis of 100 patients. *Ann Surg* 2002; 235(3): 392–399.
- Tsukada K, Hatakeyama K, Kurosaki I et al. Outcome of radical surgery for carcinoma of the gallbladder according to the TNM stage. *Surgery* 1996; 120(5): 816–821.
- Pearlstone DB, Curley SA, Feig BW. The management of gallbladder cancer: before, during, and after laparoscopic cholecystectomy. *Semin Laparosc Surg* 1998; 5(2): 121–128.
- Suzuki K, Kimura T, Ogawa H. Is laparoscopic cholecystectomy hazardous for gallbladder cancer? *Surgery* 1998; 123(3): 311–314.
- Shih SP, Schulick RD, Cameron JL et al. Gallbladder cancer: the role of laparoscopy and radical resection. *Ann Surg* 2007; 245(6): 893–901.
- Darabos N, Stare R. Gallbladder cancer: laparoscopic and classic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2004; 18(1): 144–147.
- Pilgrim C, Usatoff V, Evans PM. A review of the surgical strategies for the management of gallbladder carcinoma based on T stage and growth type of the tumour. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(9): 903–907.
- Jayaraman S, Jarnagin WR. Management of gallbladder cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39(2): 331–342.
- Misra S, Chaturvedi A, Misra NC et al. Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol* 2003; 4(3): 167–176.
- Zhu AX, Hong TS, Hezel AF et al. Current management of gallbladder carcinoma. *Oncologist* 2010; 15(2): 168–181.
- Yamaguchi K, Tsuneyoshi M. Subclinical gallbladder carcinoma. *Am J Surg* 1992; 163(4): 382–386.
- Bartlett DL, Fong Y, Fortner JG et al. Long-term results after resection for gallbladder cancer. Implications for staging and management. *Ann Surg* 1996; 224(5): 639–646.
- Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K et al. Inapparent carcinoma of the gallbladder. An appraisal of a radical second operation after simple cholecystectomy. *Ann Surg* 1992; 215(4): 326–331.
- Baxter I, Garden OJ. Surgical palliation of carcinoma of the gallbladder. *Hepatogastroenterology* 1999; 46(27): 1572–1577.
- Todoroki T, Kawamoto T, Takahashi H et al. Treatment of gallbladder cancer by radical resection. *Br J Surg* 1999; 86(5): 622–627.

Chirurgie plicních metastáz

Surgery of the Pulmonary Metastases

Szkorupa M.¹, Bohanes T.¹, Neoral Č.¹, Chudáček J.¹, Langová K.²

¹ I. chirurgická klinika LF UP a FN Olomouc

² Ústav lékařské biofyziky LF UP v Olomouci

Souhrn

Východiska: Chirurgická resekce plicních metastáz řady epiteliálních i mezenchymálních tumorů má své nezastupitelné místo v komplexní léčbě pokročilých stadií těchto malignit. K nejvýznamnějším prognostickým faktorům, které mají vliv na dlouhodobé přežívání nemocných, patří parametr kompletní resekce, počet a velikost metastáz, histologický typ primárního nádoru, lymfatické postižení, DFI (Disease Free Interval), biologická agresivita nádoru nebo TDT (Tumor Doubling Time). **Cíl:** Retrospektivní analýza nemocných operovaných na I. chirurgické klinice LF UP a FN Olomouc v letech 2005–2011 pro plicní metastázy epiteliálních i mezenchymálních nádorů. **Materiál a metody:** Autoři předkládají soubor 50 nemocných, hodnocen byl věk, pohlaví, typ primárního nádoru, počet metastáz, výskyt oboustranných metastáz, opakované metastazektomie, délka DFI, typ operace a volba operačního přístupu, provedení mediastinální lymfadenektomie. Statisticky zpracována byla pravděpodobnost pětiletého přežívání, závislost přežívání na délce DFI, rozdíl v přežívání mezi metastázami kolorektálního karcinomu a renálního karcinomu a závislost délky přežívání na opakovaných metastazektomiích a na počtu metastáz. **Výsledky:** U 50 nemocných (průměrný věk 61,2 let) bylo provedeno 60 operací, z toho 42 výkonů torakotomickým přístupem. U 43 nemocných byla nalezena solitární metastáza, u 8 nemocných pak byly resekovány více než 3 metastázy. Opakovanou metastazektomii prodělalo 10 pacientů. Mediastinální lymfadenektomie byla provedena ve 21 případech. Nejčastějším výkonem byla extraanatomická resekce (28×). DFI < 12 měsíců mělo 14 pacientů, 12–36 měsíců 19 pacientů a > 36 měsíců 17 pacientů. Průměrný čas přežívání byl 66,9 měsíců, pravděpodobnost pětiletého přežívání byla 0,549 (54,9 %). Nebyl prokázán vztah délky DFI k délce přežívání. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v přežívání po metastazektomiích mezi kolorektálním a renálním karcinomem. Nebyla zjištěna závislost délky přežívání na počtu metastáz a při opakovaných metastazektomiích. **Závěr:** Chirurgická resekce plicních metastáz hraje důležitou roli v multioborové péči o nemocné s tímto postižením, ovšem za předpokladu exaktní selekce pacientů vhodných k této léčbě. Při splnění indikačních kritérií lze očekávat příznivé výsledky dlouhodobého přežívání.

Klíčová slova

plíce – nádory – metastazektomie – prognóza – přežití

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. Marek Szkorupa

I. chirurgická klinika LF UP

a FN Olomouc

I. P. Pavlova 6

775 20 Olomouc

e-mail: szkorupm@fnol.cz

Obdrženo/Submitted: 30. 12. 2012

Přijato/Accepted: 28. 1. 2013

Summary

Introduction: Surgical resection of lung metastases of epithelial and mesenchymal tumors has an irreplaceable position in the complex treatment of advanced stages of these malignancies. Among the most significant prognostic factors affecting longterm survival of these patients are: parameter of complete resection, number and size of metastases, histological type of primary tumor, lymph node involvement, DFI (Disease Free Interval) and biological aggressiveness of the tumor or TDT (Tumor Doubling Time). **Aim:** retrospective analysis of patients with lung metastases of epithelial and mesenchymal tumors operated on at the I. Department of Surgery from 2005 to 2011. **Material and Methods:** The authors present a set of 50 patients and evaluation of their age, gender, type of primary tumor, number of metastases, occurrence of bilateral metastases, repeat metastasectomies, duration of DFI, type of operation and selected approach and performance of mediastinal lymphadenectomy. The probability of five-year survival, relationship between survival on DFI, difference in survival between metastases of colorectal cancer versus renal cancer and the influence of repeated metastasectomies and number of metastases on survival were statistically analyzed. **Results:** Sixty operations were performed on a set of 50 patients (average age 61.2 years). Forty-two procedures were performed by thoracotomic approach. A solitary metastasis was discovered in 43 patients; in 8 patients, more than 3 metastases were resected. Repeated metastasectomies were performed 10 times. Mediastinal lymphadenectomy was performed in 21 cases. The most frequent procedure was extraanatomic resection (28x). Fourteen patients had DFI < 12 months, 19 patients had DFI 12–36 months and 17 patients had DFI > 36 months. Average survival was 66.9 months; the probability of five-year survival was 0.549 (54.9%). A relationship between DFI and survival was not discovered. There was no statistically significant difference in survival after metastasectomy for colorectal cancer and renal cancer. A relationship between survival interval and number of metastases and repeated metastasectomies was not discovered. **Conclusion:** Surgical resection of lung metastases plays an important role in multidisciplinary care, assuming a precise selection of patients indicated for this treatment. When properly adhering to the indication criteria, very positive results of long-term survival may be expected.

Key words

lung – neoplasm metastases – metastasectomy – prognosis – survival

Úvod

Plíce jsou častým cílovým orgánem metastazování různých druhů nádorů epitelálních, mezenchymálních nebo tumorů ze zárodečných buněk. Chirurgická metastazektomie je jednou z léčebných modalit, která může za určitých podmínek vést k prodloužení přežívání. Předpokladem je radikálně resekovatelný primární nádor, možnost kompletní resekce plicních metastáz podle předoperačních vyšetření, technická proveditelnost operace, adekvátní kardiopulmonální rezerva pacienta a vyloučení jiných extrapulmonálních metastáz nebo předpoklad jejich radikální léčby. K vedlejším kritériím opravňujícím provedení chirurgické resekce pak patří koexistence účinné chemoterapie, nemožnost diferenciálně diagnosticky odlišit primární plicní karcinom, neexistuje jiná účinnější kurativní metoda léčby anebo jsou tyto ložiska symptomatické (hemoptýzy, obstrukce bronchů, inflamace). Nicméně indikaci k chirurgické metastazektomii nelze v obecné rovině zcela standardizovat, protože kromě uvedených kritérií závisí také na histologickém typu primárního nádoru, počtu a uložení metastáz, lymfatickém postižení nebo délce disease free intervalu [1–3].

Výsledky dlouhodobého přežívání (pěti- a desetiletého) po chirurgických

metastazektomiích dosahují v retrospektivních studiích přijatelných 36, resp. 26 % bez rozlišení původu primárního nádoru, ale existuje řada opět retrospektivních studií, které se týkají i hodnocení jednotlivých specifikovaných malignit [1,2].

Cílem následující retrospektivní analýzy je vyhodnotit výsledky plicních metastazektomií pracoviště I. chirurgické kliniky LF UP a FN Olomouc v letech 2005–2011.

Materiál a metody

V letech 2005–2011 bylo na I. chirurgické klinice LF UP a FN Olomouc opeřováno 50 nemocných pro plicní metastázy epitelálních, mezenchymálních maligních nádorů i nádorů ze zárodečných buněk. Ze souboru 50 pacientů bylo 26 mužů (52 %) a 24 žen (48 %). Věkový průměr byl 61,2 let, ve věkovém rozmezí 22–78 let, medián 63 let.

Indikační kritéria pro metastazektomii byla následující. Pacient byl bez známek recidivy primárního onemocnění. Předoperační vyšetření neprokázala diseminaci základního onemocnění, nicméně např. přítomnost radikálně odstranitelných jaterních metastáz u kolorektálního karcinomu nebyla kontraindikací plicní resekce. Metastáza, resp. metastázy byly dle předoperačních ra-

diologických vyšetření (především CT a PET CT) radikálně resekovatelné. Pacienti byli podle interního, pneumologického a anesteziologického vyšetření schopni plánovaného výkonu. Vícečetné bilaterální metastázy ani opakované výkony nebyly kontraindikací resekce.

Všechny operace byly provedeny se selektivní plicní ventilací. Operační přístup byl zvolen v závislosti na lokalizaci metastázy, velikosti metastázy, nutnosti event. peroperační biopsie v případě neověřeného ložiska nebo na indikaci mediastinální lymfadenektomie. U periferních solitárních lézí byl preferován přístup torakoskopický nebo VATS (Video-Assisted Thoracoscopic Surgery). V případě vícečetných lézí, nutnosti peroperačního ověření ložiska, anatomické resekce nebo mediastinální lymfadenektomie byl zvolen přístup VATS nebo z klasické posterolaterální torakotomie.

Jako typ výkonu byla preferována extraanatomická resekce, pokud to lokalizace, resp. počet a velikost metastáz dovozoval. V případě centrálního uložení metastázy v laloku nebo nadměrné velikosti metastázy byla indikována lobektomie. Pneumonektomie se v našem souboru nevyskytla.

Mediastinální lymfadenektomie nebyla rutinní součástí výkonu. Standardně byla provedena u metastazektomií v le-

tech 2009–2011 v rámci grantového projektu IGA NS 100095-4 – „Význam mediastinální lymfadenektomie u plicních metastáz“. Jako typ lymfadenektomie byla indikována systematická mediastinální lymfadenektomie.

Statistické zpracování dat bylo hodnoceno pomocí Kaplan-Meierovy analýzy přežívání. Pro porovnání obou křivek přežití byl použit Log-rank test. Hodnoceny byly parametry celkového přežívání, pravděpodobnost pětiletého přežívání, vztah DFI (Disease Free Interval, tedy doby od primární operace nádoru do nálezu plicní metastázy) k délce přežívání, závislost přežívání na typu nádoru (hodnoceno u kolorektálního karcinomu a karcinomu ledviny) a dále závislost přežívání na počtu metastáz a opakovaných metastazektomiích. Sledování a data byly vztaženy k 1. 5. 2012.

Výsledky

U 50 nemocných bylo provedeno celkem 60 operací. Přehled podle věku, pohlaví, typu primárního nádoru, počtu operovaných metastáz, počtu oboustranných metastáz, počtu opakovaných metastazektomií, DFI, operačního přístupu, typu operací a provedené mediastinální lymfadenektomie udává tab. 1.

Průměrný čas přežívání byl 66,9 měsíců, pravděpodobnost pětiletého přežívání byla 0,549 (54,9 %) 95% CI (0,343–0,755), tedy (34,3–75,5 %). Tyto parametry znázorňuje graf 1.

Dále byl hodnocen vztah DFI k délce přežívání – nebyl prokázán vztah délky DFI k délce přežívání, $p = 0,642$ (graf 2).

Hodnocen byl také rozdíl v přežívání u nejčastějších typů primárního nádoru, tedy kolorektálním karcinomu a karcinomu ledviny (graf 3). Rozdíl nebyl signifikantní, $p = 0,051 > 0,05$.

Ani závislost délky přežívání na opakovaných metastazektomiích nebyla v tomto souboru prokázána. Rozdíl nebyl signifikantní, $p = 0,789 > 0,05$ (graf 4).

Jako poslední byla hodnocena závislost přežívání na počtu metastáz. V tomto souboru také nebyl signifikantní rozdíl, $p = 0,496 > 0,05$ (graf 5).

Diskuze

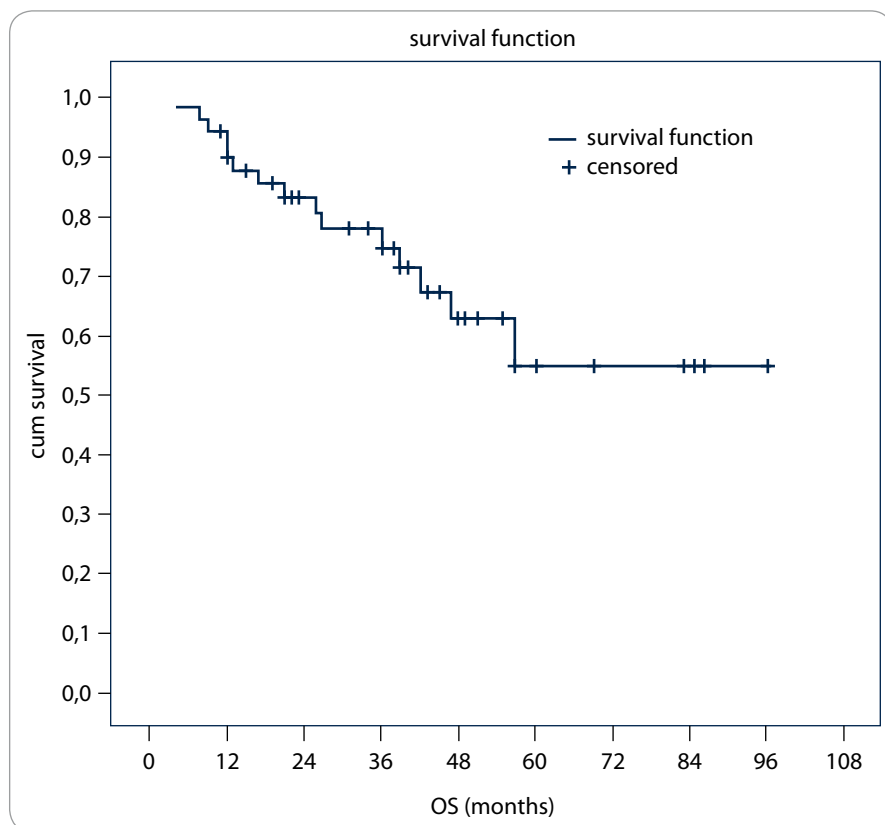
V současné době stále nejsou k dispozici prospektivní randomizované stu-

Tab. 1. Soubor pacientů.

Proměnné	n	%
Počet pacientů	50	100
Věk (roky)		
< 40	4	8
40–60	19	38
> 60	27	54
Pohlaví		
muži	26	52
ženy	24	48
Primární nádor		
kolorektální karcinom	25	50
renální karcinom	11	22
karcinom dělohy	3	6
karcinom štítnice	1	2
karcinom příštítných tělísek	1	2
melanom	4	8
maligní histiocytom	1	2
smíšený nádor varlete	1	2
sarkomy	3	6
Počet metastáz (60 operací)		
1	43	72
2–3	9	15
> 3	8	13
Bilaterální metastázy	5	10
Opakované metastazektomie	10	20
Disease free interval		
< 12 měsíců	14	28
12–36 měsíců	19	38
> 36 měsíců	17	34
Operační přístup (60 operací)		
VATS	18	30
torakotomie	42	70
Typ resekce (60 operací)		
extraanatomická	28	47
segmentektomie	9	15
lobektomie, bilobektomie	23	38
Mediastinální lymfadenektomie	21	42
N pozitivní	3	14
N negativní	18	86

die, které by hodnotily benefit plicních metastazektomií u homogenních souborů pacientů, většina dosavadních analýz jsou retrospektivní review, které hodnotí přínos kompletní resekce plicních metastáz na dlouhodobé přežívání. IRLM je Mezinárodní registr plicních metastáz, který zpracoval výsledky z 18 pracovišť hrudní chirurgie z Evropy, USA a Kanady, kde 4 572 pacientů podstoupilo kompletní plicní metastazekto-

mii různých primárních nádorů (karcinomy, sarkomy, melanomy a tumory ze zárodečných buněk). Hodnocení pětiletého a patnáctiletého přežívání bylo 36,26, resp. 22 %. Mezi signifikantní faktory, které měly vliv na dlouhodobé přežívání, patří primární nádor ze zárodečných buněk, DFI > 36 měsíců, výskyt solitární metastázy a především kompletní resekce [1,4,5]. První prospektivní randomizovaná studie – PulMiCC Trial,

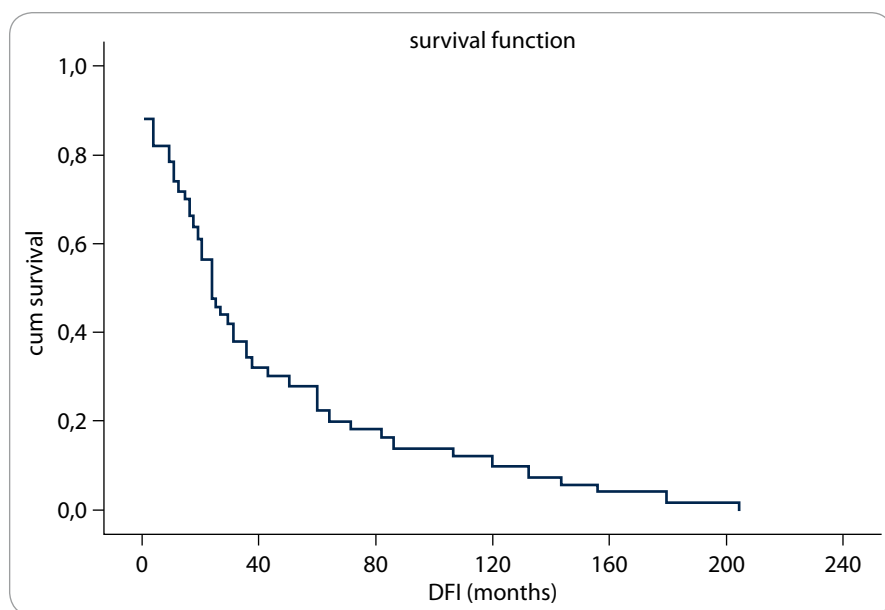


Graf 1. Celkové přežívání po metastazektomiích.

kteřá začala v roce 2010, by měla zhodnotit benefit plicní metastazektomie u plicních metastáz kolorektálního karcinomu se zaměřením na dlouhodobé přežívání, výhody a rizika chirurgického

výkonu a kvalitu života nemocných po chirurgické resekci [6].

Důležitým požadavkem před operací ložiskového procesu plic, který může být metastatickým rozsevem původního pri-



Graf 2. Závislost přežívání na délce DFI.

márního nádoru, je pečlivá diagnostika procesu zahrnující vyšetření metodami sérologickými (tumor markery), zobrazovacími (RTG, CT, resp. spirální CT, PET CT, scintigrafie), endoskopickými (bronchoskopie) a bioptickými (např. FNA). Primárním úkolem je co nejpřesnější diagnostika s vyloučením jiné etiologie ložiska (primární plicní karcinom, ložiska benigní, zánětlivé nebo specifické etiologie), vyloučení recidivy primárního tumoru nebo diseminace procesu. Mezi zobrazovacími metodami je první metodou volby CT, resp. spirální CT, které je schopno diagnostikovat i drobné léze kolem 2–3 mm a používá je většina pracovišť (74 %). Přesto je až ve 20 % případů peroperačně při palpaci detekováno více ložisek, než bylo patrné na předoperačním CT vyšetření [7–9]. PET CT nemá vyšší rozlišovací schopnost detekce než spirální CT a nelze je považovat za zásadní vyšetření ani v diferenciální diagnostice benigních a maligních lézí. Význam PET CT spočívá především v detekci extrapulmonálních metastáz, a tím diseminace onemocnění. Zde dosahuje PET CT vysoké senzitivity a umožňuje vyloučit skupinu pacientů, kteří by z resekce plicních metastáz neprofitovali, což bývá v 10–15 % případů [8,10].

Nejčastějším výkonem pro plicní metastázu je klínovitá, resp. extraanatomická resekce s bezpečnostní linií 5–10 mm, která je stále považována za dostatečně radikální výkon pro odstranění metastázy. Zásadním požadavkem však musí být parametr kompletní resekce, který je jedním z nejdůležitějších prognostických faktorů přežívání [11]. Anatomické výkony (segmentektomie, lobektomie) jsou vyhrazeny metastázám, lokalizovaným centrálněji v rámci postiženého segmentu nebo laloku. Pneumonektomie a rozšířené resekce jsou méně častou indikací pro plicní metastázu u selektované skupiny pacientů s centrální hilovou metastázou, u kterých lze předpokládat přijatelné riziko morbidita, mortality a efekt dlouhodobého přežívání [4,11].

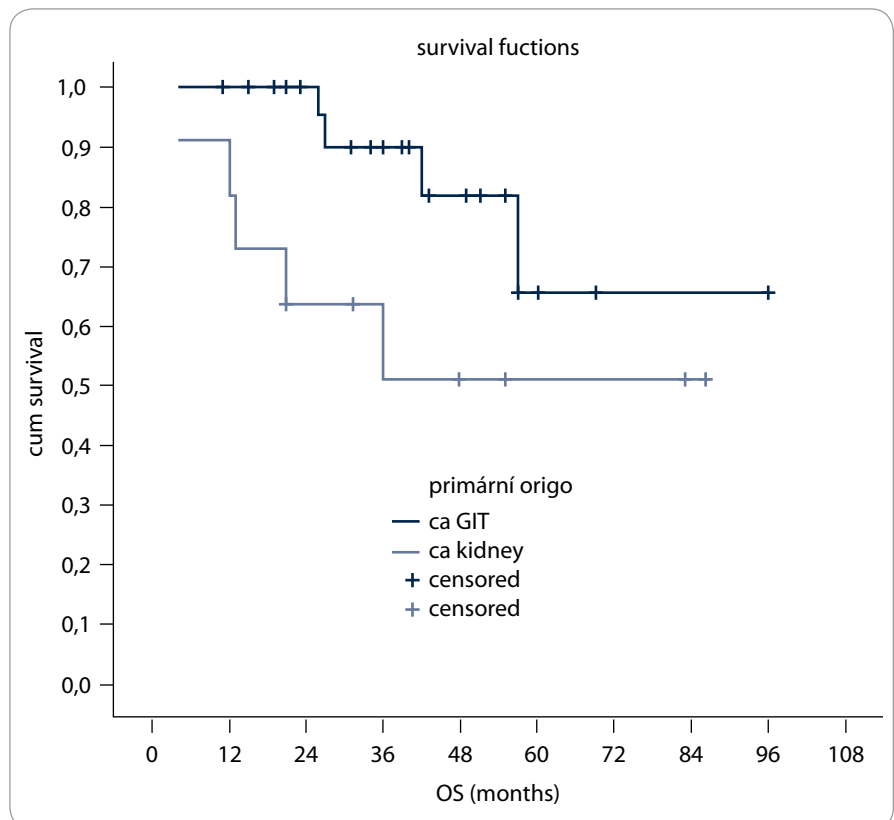
Často diskutovanou otázkou je chirurgický přístup k metastazektomiím. Zlatým standardem byl po dlouhou dobu klasický přístup (torakotomie, ste-reotomie, clamshell), s nástupem mi-

niinvasivní chirurgie jsou tyto výkony technicky možné samozřejmě i torakoskopicky, resp. VATS přístupem. Obě metody mají své zastánce i odpůrce. VATS přístup lze preferovat především u periferně umístěných lézí a solitárních metastáz do velikosti 3 cm. Nevýhodou VATS přístupu je omezená možnost ohledání celé plic, a tím identifikace možných okultních lézí [12]. Na druhou stranu lze primárně neresekované okultní metastázy v dalším průběhu radiologicky sledovat do jejich klinické manifestace a díky miniinvasivnímu přístupu jsou reoperace technicky snazší (výskyt adhezí). Navíc ani tento odklad resekce nemá podle některých autorů vliv na délku přežívání [13,14]. VATS přístup s sebou také přináší všeobecně známé výhody menší traumatizace tkání, snížení bolestivosti, kratší doby hospitalizace, a tím v druhém sledu i ekonomický efekt [15,16].

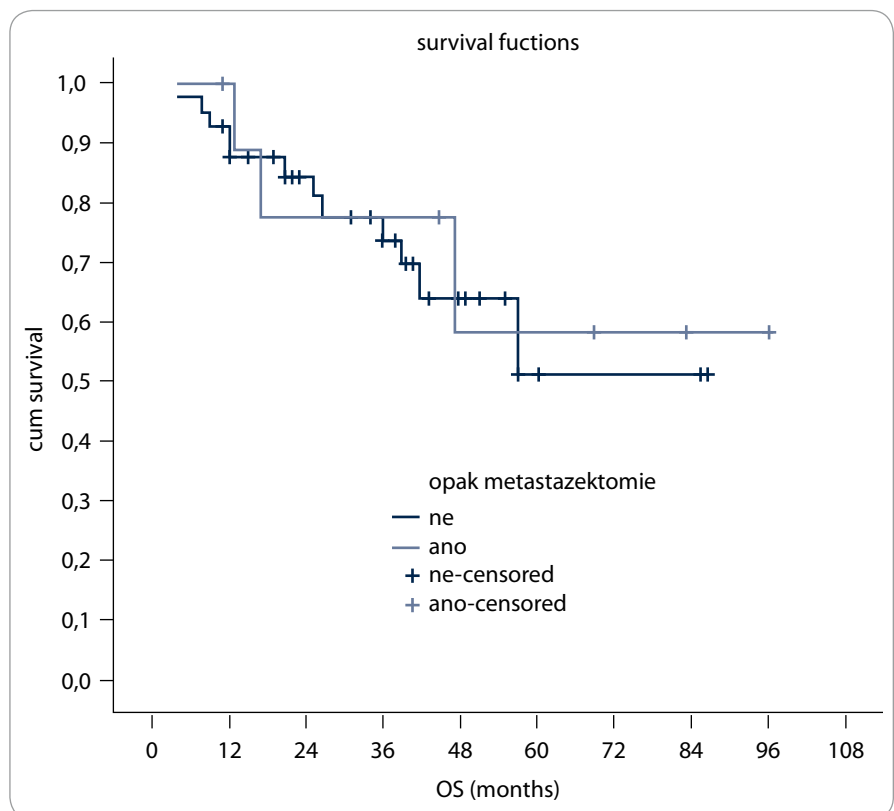
Klasický torakotomický (sternotomický, clamshell) přístup umožňuje dostatečnou exploraci plic, a tím vysokou pravděpodobnost kompletní resekce, a je preferován v případě většího počtu lézí, centrální lokalizace metastázy, větší velikosti metastázy nebo v případě nutnosti rozšířené resekce. Přináší s sebou určité vyšší riziko infekčních komplikací a menší komfort pro pacienta oproti VATS (větší bolesti, omezení hybnosti, prodloužení doby hospitalizace).

Nicméně dlouhodobé výsledky přežívání VATS a klasického operačního přístupu jsou srovnatelné [16,17], i když v retrospektivních studiích nebyly vždy srovnávány homogenní soubory pacientů (s ohledem na již výše uvedené rozdíly v indikacích k VATS a klasickému přístupu).

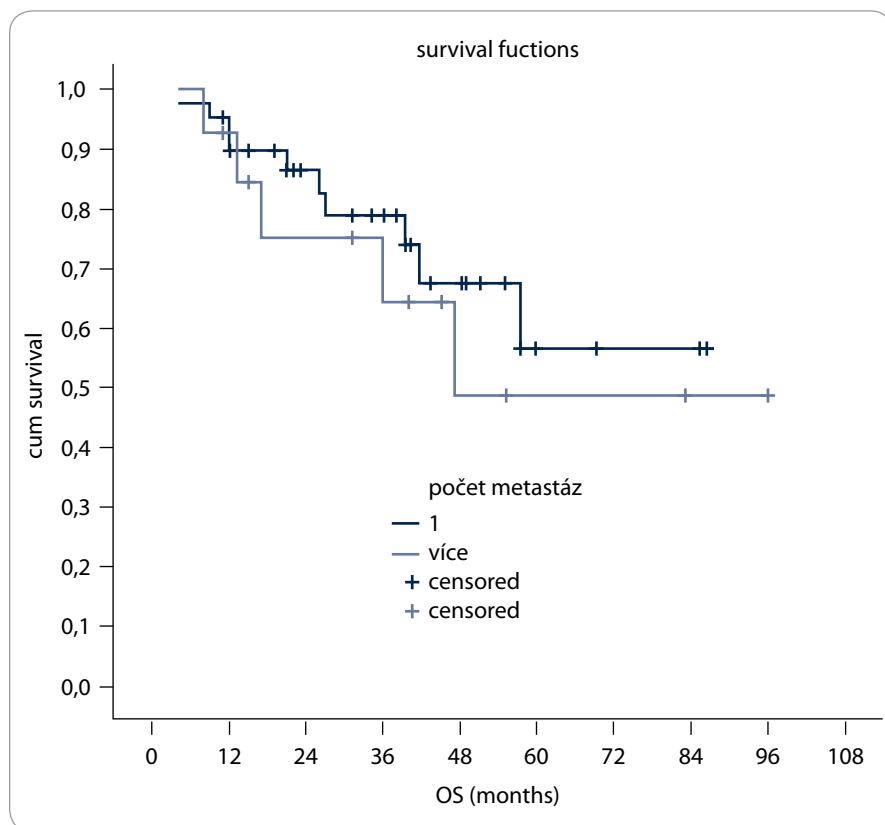
Remetastazektomie mohou dosáhnout za určitých podmínek poměrně dobrých výsledků dlouhodobého přežívání. Kandioler et al ve své retrospektivní studii na souboru 35 pacientů, kteří prodělali 82 metastazektomií, zjistili, že na délku přežívání nemá vliv velikost, počet, laterality ani lokalizace metastáz při opakovaných výkonech. Vliv na délku přežívání měla délka DFI (Disease Free Interval). K podobným závěrům došli i další studie, které se týkaly remetastazektomií [18–20]. Z uvedených stu-



Graf 3. Rozdíl v přežívání po metastazektomiích kolorektálního karcinomu a karcinomu ledviny.



Graf 4. Závislost délky přežívání na opakovaných metastazektomiích.



Graf 5. Závislost délky přežívání na počtu metastáz.

dií vyplývá, že i u recidivujících metastáz lze vyselektovat skupinu pacientů, kteří mohou z opakovaných resekcí profitovat. Zvláště to platí u pacientů s kolorektálním karcinomem, karcinomem ledviny, nádorem ze zárodečných buněk a sarkomem [21–23].

S ohledem na možnost opakovaných resekcí je důležitým požadavkem také prezervace plicního parenchymu u každé resekce. Minimalizace resekčního výkonu za předpokladu onkochirurgické radikality umožňuje zachování funkčního plicního parenchymu, a tím i možnost další resekce v případě recidivy metastatického procesu. V případech, kdy radikální resekce z důvodu nedostatečné plicní kapacity není možná, lze použít alternativní metody ablační léčby. Mezi ně patří metoda precizní laserové excize pomocí Nd:YAG laseru (Neodymium-doped Yttrium Aluminium Garnet), který umožňuje provést excizi ložiska s potřebným bezpečnostním lemem i v případě centrálněji uložené metastázy nebo odstranění více ložisek bez nutnosti anatomické plicní resekce [24].

Otázka mediastinální lymfadenektomie u plicních metastazektomií není stále plně dořešena. Je zřejmé, že pozitivita lymfatických uzlin představuje negativní prognostický faktor dlouhodobého přežívání. Metastatické šíření z plicních metastáz do lymfatických uzlin hilu a mediastina není tak časté jako u primárního plicního karcinomu, četnost se pohybuje od 8 do 28 % u metastazektomií pro karcinom, u sarkomového origa je výskyt vzácnější [25,26]. Někteří autoři dokonce považují přítomnost N2 pozitivních uzlin jako kontraindikaci chirurgické resekce [27,28]. Tyto pracoviště doporučují předoperační ověření mediastinálních uzlin nejen zobrazovacími metodami, ale také biopsií a z důvodu nízké citlivosti předoperačních zobrazovacích metod na metastatické postižení mediastinálních uzlin. U nemocných s pozitivními mediastinálními uzlinami bylo prokázáno nižší pětileté přežívání (24,4 %) [29]. Kurativní efekt systematické mediastinální lymfadenektomie u plicních metastazektomií v obecné rovině dosud nebyl prokázán,

nicméně některá retrospektivní data prokázala zlepšení přežívání u metastáz renálního karcinomu v případě, že byla provedena anatomická resekce s lymfadenektomií a postižení lymfatických uzlin bylo omezeno na intrapulmonální nebo hilové uzliny [28,30,31].

Počet metastáz – vyšší počet metastáz je negativním prognostickým ukazatelem dlouhodobého přežívání. Lepší výsledky mají nemocní se solitárním postižením [5]. Nicméně není striktně určena hranice počtu metastáz, nad kterou by výkon byl již kontraindikován. Nejdůležitějším a rozhodujícím aspektem je předpoklad kompletní resekce s přihlédnutím k dalším výše uvedeným resekčním kritériím. Pravděpodobnost kompletní resekce klesá s počtem metastáz, zvyšuje se i možnost existence dalších okultních lézí, možnost jiné, dosud nepoznané diseminace i pravděpodobnost výskytu recidivy metastáz [32,33]. Navíc je nutno počítat s větším rozsahem resekčního výkonu, a tedy možným zvýšením morbidit a mortality. S tím souvisí i požadavek na prezervaci plicního parenchymu a možnost využití jiných léčebných modalit při nemožnosti radikální resekce (viz výše).

DFI je definován jako doba ode dne stanovení diagnózy primárního nádoru k datu stanovení diagnózy plicní metastázy. Delší DFI je indikátorem méně biologicky agresivního nádoru [26]. Krátký DFI (< 12 měsíců) bývá spojován s kratším přežíváním [5].

Existuje řada dalších faktorů, které ovlivňují přežívání po plicních metastazektomiích. Patří sem histologie, origo primárního nádoru a biologická agresivita nádoru, které se podílí na významných rozdílech v přežívání. Je to dáno různým biologickým chováním různých nádorů, odlišným charakterem metastazování, jinou odpovědí na systémovou léčbu. Biologická agresivita pak ovlivňuje délku DFI, tumor doubling time a například i počet metastáz.

Závěr

Plicní metastazektomie je u řady diseminujících nádorů nedílnou součástí komplexní onkochirurgické léčby. Poměrně úspěšných výsledků lze však dosáhnout jen za předpokladu respektování indi-

kačních kritérií, které vyselektují ty nemocné, kterým resekce přinese benefit prodloužení života a šanci možného vyléčení. Přežívání ovlivňuje řada prognostických faktorů, které by v budoucnu měly být předmětem dalších, především prospektivních randomizovaných studií, které mohou následně přispět ke zlepšení výsledků léčby těchto pokročilých stadií malignit.

Literatura

- Jacklitsch MT, Ravi S, Carlos MM et al. Surgical resection of pulmonary metastases: Benefits; indications; preoperative evaluation and techniques. In: UpToDate [online]. 2011 [cit. 2012-04-24]. Dostupné z: <http://www.uptodate.com/contents/surgical-resection-of-pulmonary-metastases-benefits-indications-preoperative-evaluation-and-techniques>.
- Kondo H, Okumura T, Ohde Y et al. Surgical treatment for metastatic malignancies. Pulmonary metastasis: indications and outcomes. *Int J Clin Oncol* 2005; 10(2): 81–85.
- Riad NY, Abdo LF, Jefferson LG. Pulmonary metastasectomy: a multivariate analysis of 440 patients undergoing complete resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 14(2): 156–161.
- Koong HN, Pastorino U, Ginsberg RJ. Is there a role for pneumonectomy in pulmonary metastases? International Registry of Lung Metastases. *Ann Thorac Surg* 1999; 68(6): 2039–2043.
- Pastorino U, Buyse M, Friedel G et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The International Registry of Lung Metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113(1): 37–49.
- Treasure T, Fallowfield L, Lees B. Pulmonary Metastasectomy in Colorectal Cancer The PulMiCC Trial. *J Thorac Oncol* 2010; 5(6): 203–206.
- Villeneuve PJ, Sundaresan RS. Surgical Management of Colorectal Lung Metastasis. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22(4): 233–241.
- Detterbeck FC, Grodzki T, Gleeson F et al. Imaging requirements in the practice of pulmonary metastasectomy. *J Thorac Oncol* 2010; 5(6): 134–139.
- Internullo E, Cassivi S, van Raemdonck D et al. Pulmonary metastasectomy: a survey of current practice amongst members of the European Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Oncol* 2008; 3(11): 1257–1266.
- Pastorino U, Veronesi G, Landoni C et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography improves preoperative staging of resectable lung metastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126(6): 1906–1910.
- Kaifi JT, Gusani NJ, Deshaies I et al. Indications and approach to surgical resection of lung metastases. *J Surg Oncol* 2010; 102(2): 187–195.
- McCormack PM, Bains MS, Begg CB et al. Role of videoassisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: Results of a prospective trial. *Ann Thorac Surg* 1996; 62(1): 213–216.
- Tanaka Y, Maniwa Y, Nishio W et al. The optimal timing to resect pulmonary metastasis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33(6): 1135–1138.
- Younes RN, Gross JL, Deheinzeln D. Surgical resection of unilateral lung metastases: Is bilateral thoracotomy necessary? *World J Surg* 2002; 26(9): 1112–1116.
- Landreneau RJ, De Giacomo T, Mack MJ et al. Therapeutic video-assisted thoracoscopic surgical resection of colorectal pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18(6): 671–676.
- Carballo M, Maish MS, Jaroszewski DE et al. Video-assisted thoracic surgery (VATS) as a safe alternative for the resection of pulmonary metastases: a retrospective cohort study. *J Cardiothorac Surg* 2009; 4: 13.
- Nakajima J, Takamoto S, Tanaka M et al. Thoracoscopic surgery and conventional open thoracotomy in metastatic lung cancer. *Surg Endosc* 2001; 15(8): 849–853.
- Kandioler D, Kromer E, Tuchler H et al. Long-term results after repeated surgical removal of pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 1998; 65(4): 909–912.
- Pogrebniak HW, Roth JA, Steinberg SM et al. Reoperative pulmonary resection in patients with metastatic soft tissue sarcoma. *Ann Thorac Surg* 1991; 52(2): 197–203.
- Ogata Y, Matono K, Hayashi A et al. Repeat pulmonary resection for isolated recurrent lung metastases yields results comparable to those after first pulmonary resection in colorectal cancer. *World J Surg* 2005; 29(3): 363–368.
- Liebl LS, Elson F, Quaas A et al. Value of repeat resection for survival in pulmonary metastases from soft tissue sarcoma. *Anticancer Res* 2007; 27(4C): 2897–2902.
- Pfannschmidt J, Muley T, Hoffmann H et al. Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: Experiences in 167 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126(3): 732–739.
- Piltz S, Meimarakis G, Wichmann MW et al. Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases. *Ann Thorac Surg* 2002; 73(4): 1082–1087.
- Vodička J, Špidlen V, Šimánek V et al. Možnosti a výsledky chirurgické léčby plicních metastáz světlóbněčného (konvenčního) renálního karcinomu. *Klin Onkol* 2011; 24(4): 293–297.
- Doležel J, Veverková L, Jedlička V et al. Mediastinální lymfadenektomie v chirurgii plicních metastáz. *Rozhl Chir* 2008; 88(5): 259–261.
- Čapov I, Wechsler J, Jedlička V et al. Současný stav chirurgie plicních metastáz – review. *Klin Onkol* 2004; 17(3): 85–90.
- Welter S, Jacobs J, Krsek T et al. Prognostic impact of lymph node involvement in pulmonary metastases from colorectal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31(2): 167–172.
- Veronesi G, Petrella F, Leo F et al. Prognostic role of lymph node involvement in lung metastasectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133(4): 967–972.
- Pfannschmidt J, Hoffmann H, Muley T et al. Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2002; 74(5): 1653–1657.
- Pfannschmidt J, Klode J, Muley T et al. Nodal involvement at the time of pulmonary metastasectomy: experiences in 245 patients. *Ann Thorac Surg* 2006; 81(2): 448–454.
- Murthy SC, Kim K, Rice TW et al. Can we predict long-term survival after pulmonary metastasectomy for renal cell carcinoma? *Ann Thorac Surg* 2005; 79(3): 996–1003.
- Todd TR. The surgical treatment of pulmonary metastases. *Chest* 1997; 112 (4 Suppl): 287S–290S.
- Monteiro A, Arce N, Bernardo J et al. Surgical resection of lung metastases from epithelial tumors. *Ann Thorac Surg* 2004; 77(2): 431–437.

Maligní melanom léčený intenzivní chemoterapií, podobnost histologického obrazu maligního melanomu a nádorů měkkých tkání, kazuistika pacientky

Malignant Melanoma Treated with Radical Chemotherapy, Resemblance Histology of Melanoma to Soft Tissue Sarcomas, Case Report

Bílek O.¹, Tuček Š.¹, Veselý K.², Fabian P.³, Robešová B.⁴, Adámková Krákorová D.¹, Lakomý R.¹, Svoboda M.¹, Jurečková A.¹, Halámková J.¹, Králová J.¹, Šikulíncová L.¹, Podhorec J.¹, Tomášek J.¹, Kiss I.¹, Vyzula R.¹

¹ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

² I. patologicko-anatomický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně

³ Oddělení klinické a experimentální patologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴ Interní hematologická a onkologická klinika, Centrum molekulární biologie a genové terapie LF MU a FN Brno

Souhrn

Východiska: Maligní melanom je onemocnění považované za vysoce rezistentní k chemoterapii, radioterapii, hormonoterapii a standardně používané imunoterapii (interleukin 2 a interferon alfa). Klíčová je především chirurgická léčba omezená na počáteční stadia onemocnění. Ve světle nynějších pokroků na poli imunoterapie a cílené léčby vyvstává otázka postavení chemoterapie v současné léčbě pokročilých stadií melanomu. **Popis případu:** Předkládáme kazuistiku 44leté pacientky s rozsáhlým tumorem hrudní stěny včetně uzlinového postižení druhostranné axily. Na základě zobrazovacích metod, histologie a imunohistochemie byl hodnocen jako sarkom. Vzhledem k pozitivitě fúzního genu PAX7-FKHR v tumorové tkáni a kostní dřeni byl náález uzavřen jako rhabdomyosarkom. Pacientka podstoupila čtyři cykly chemoterapie ve složení ifosfamid, vinkristin, aktinomycin D a doxorubicin s efektem výrazné parciální regrese, která umožnila radikální chirurgickou resekci tumoru hrudní stěny. Dle histologického vyšetření bylo dosaženo 70% nekrózy tumoru. Následovala disekce axily, kde byly zachyceny dvě lymfatické uzliny infiltrované melanomem, s pozitivitou imunohistochemických markerů: S100, HMB-45 a Melan A. Výsledek vedl k reklasifikaci tumoru hrudní stěny na metastázu melanomu. Přesvětření PET/CT bylo bez průkazu onemocnění. K masivnímu relapsu choroby dochází po pěti měsících. Vzhledem k pozitivitě B-RAF mutace byla plánována léčba vemurafenibem. **Závěr:** Případ demonstuje problematiku senzitivity a specifity imunohistochemických znaků melanomu a možnou podobnost se sarkomy měkkých tkání. Byla prokázána raritní pozitivita fúzního genu PAX7-FKHR specifického pro rhabdomyosarkom. Nestandardně pozitivní efekt chemoterapie spolu s chirurgickou resekci vedly k zlepšení kvality života i k prodloužení přežití srovnatelnému s moderními preparáty používanými v léčbě melanomu.

Klíčová slova

maligní melanom – rhabdomyosarkom – imunohistochemie – cytogenetika – PAX7-FKHR – chemoterapie

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

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

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

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



MUDr. Ondřej Bílek

Klinika komplexní onkologické péče

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: bilek@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 7. 10. 2012

Přijato/Accepted: 4. 11. 2012

Summary

Background: Malignant melanoma is considered to be highly resistant to chemotherapy, radiotherapy, hormonotherapy and standard immunotherapy (interleukin 2, interferon alpha). Radical surgery in the early stages of the disease is still the most efficient method. Since the development of immunotherapy and targeted therapy, the role of palliative chemotherapy for advanced disease may be changing. **Case:** A case report regarding 44-year-old woman with extensive tumor of the pectoral wall with contralateral axillary lymphadenopathy is presented. On the basis of imaging methods, histology and immunohistochemistry, the tumor was defined as a sarcoma. Due to PAX7-FKHR fusion gene positivity, rhabdomyosarcoma was the most probable classification. The patient was treated with radical chemotherapy including ifosfamide, vincristine, actinomycin D and doxorubicin with the effect of partial regression of the tumor. This enabled radical surgery of the chest wall tumor. Pathology proved 70% necrosis of the tumor. A contralateral axillary dissection was performed with a finding of two lymph nodes infiltrated with melanoma. The immunohistochemistry markers S100, HMB-45 and Melan A were positive. This resulted in a reclassification of the chest wall tumor to malignant melanoma. The following PET/CT scan was negative. A massive progression of the disease occurred after 5 months. B-RAF mutation leads to a plan of targeted therapy with vemurafenib. **Conclusion:** The case demonstrates the limits of the sensitivity and specificity of immunohistochemical markers of melanoma and the ability of this tumor to imitate various tumors including soft tissue sarcomas. A rare PAX7-FKHR fusion gene positivity considered specific for rhabdomyosarcoma was found. An extraordinary response to radical chemotherapy with surgical resection led to an improvement of the quality of life and to a prolonged survival comparable with the effect of new targeted treatment for malignant melanoma.

Key words

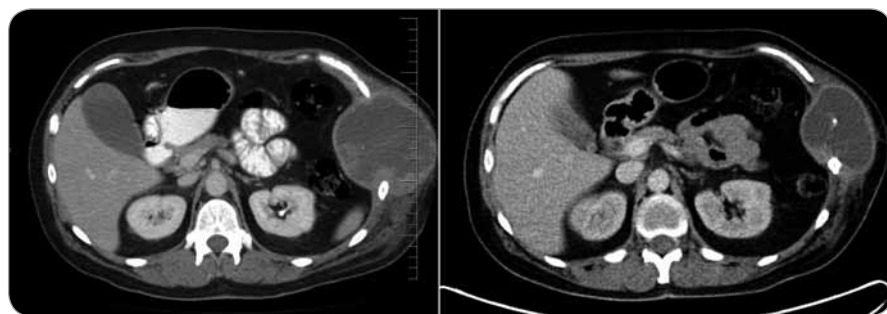
malignant melanoma – rhabdomyosarcoma – immunohistochemistry – cytogenetics – PAX7-FKHR – chemotherapy

Úvod

Základním cytostatikem v léčbě pokročilého melanomu je již po čtyři desetiletí dakarbazin (DTIC). Udávané procento léčebné odpovědi DTIC v monoterapii se pohybuje mezi 12 a 25 %, medián přežití u metastatických forem dosahuje

5–6 měsíců [1]. DTIC byl kombinován s řadou dalších cytostatik, např. s deriváty nitrosourey, platiny, vinca alkaloidy či taxany. Jsou zaznamenány i snahy o intenzifikaci cytostatické léčby včetně vysokodávkových režimů. Dle výsledků však kombinace cytostatik či vyšší dáv-

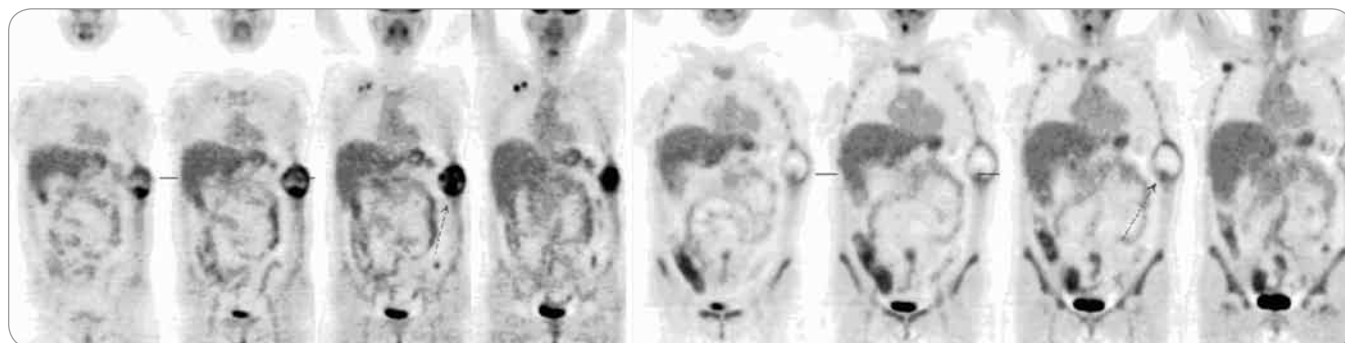
kování přineslo jen krátkodobou léčebnou odpověď a nebylo spojeno s prodloužením přežití pacientů ve srovnání s konvenčními léčebnými režimy [2]. V současné době jsou zaznamenány velké pokroky v léčbě imunoterapií a biologickou léčbou, studie s preparáty jako ipilimumab či vemurafenib zásadním způsobem mění standardy léčby melanomu [3,4]. Naše kazuistika se zabývá problematikou diagnostiky melanomu a otázkou postavení chemoterapie v současné léčbě.



Obr. 1. Srovnání CT vyšetření z ledna 2012 (vlevo) a z dubna 2012 po aplikaci tří cyklů neoadjuvantní chemoterapie (vpravo). Je znatelné zmenšení tumoru hrudní stěny po léčbě.

Popis případu

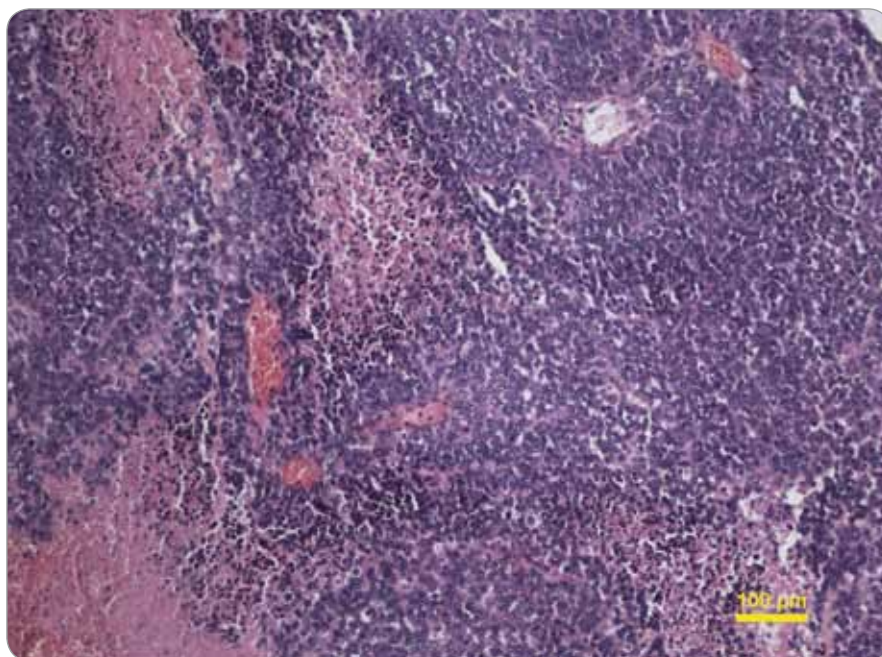
Předkládáme případ 44leté pacientky s výskytem kolorektálního karcinomu a neurčené gynekologické malignity v rodinné anamnéze. V lednu 2006 pacientka podstoupila resekci kožního tumoru v pravém hypochondriu, histo-



Obr. 2. Srovnání PET vyšetření z ledna 2012 před zahájením léčby (vlevo) s vyšetřením z dubna 2012 po třech cyklech neoadjuvantní chemoterapie (vpravo). Je znatelný pokles aktivity tumoru hrudní stěny i pravostranné axilární lymfadenopatie.

logicky maligní melanom, pT1a, Breslow 1 mm, Clark III, bez ulcerace. Následovala reexcize, bez odstranění sentinelové uzliny. Koncem roku 2010 byla odeslána na naše pracoviště pro progredující bolestivou prominenci v levé části hrudníku. Dle CT popsán obraz expanzivně se chovající vaskularizované formace velikosti 14 × 13 cm (obr. 1), usurace 8. žebra, dále drobná lymfadenopatie v pravé axile. Doplněn PET, kde v korelaci s CT patologické ložisko hrudní stěny (SUV_{max} 10) a dvě drobná aktivní ložiska v pravé axile (SUV_{max} 6,82) (obr. 2). Dle scintigrafie skeletu kromě osteolýzy 8. žebra navíc drobné ložisko při dolním okraji sternu vlevo, bez CT korelátu. Vzhledem ke klinickému a rentgenovému obrazu onemocnění bylo vysloveno podezření spíše na sarkom než na metastatický proces primárního melanomu. Následovala punkční biopsie hrudní stěny silnou jehlou, zachycena high grade neoplazie z monomorfních buněk s hyperchromními excentrickými jádry a eozinofilní granulární cytoplazmou (obr. 3, 4). V imunohistochemii negativní S100, melan A, HMB-45, aktin, desmin, CK AE1/AE3, EMA, NSE, chromogranin, synaptophysin, LCA, CD20, CD79a, CD3, CD138. Přítomnost CD99 vzhledem k četným artefaktům nebyla hodnocena jako membránová pozitivita. Při dané morfologii a chudém imunofenotypu byl zvažován Ewingův sarkom či rhabdomyosarkom. Následovalo došetření chromozomálních aberací specifických pro dané sarkomy: EWS-FLI1, EWS-ERG, EWS-WT1, PAX3-FKHR, PAX7-FKHR. Na základě opakovaně prokázané positivity fúzního genu PAX7-FKHR v nativním biptickém vzorku z tumoru hrudní stěny a v kostní dřeni byla diagnóza uzavřena jako rhabdomyosarkom.

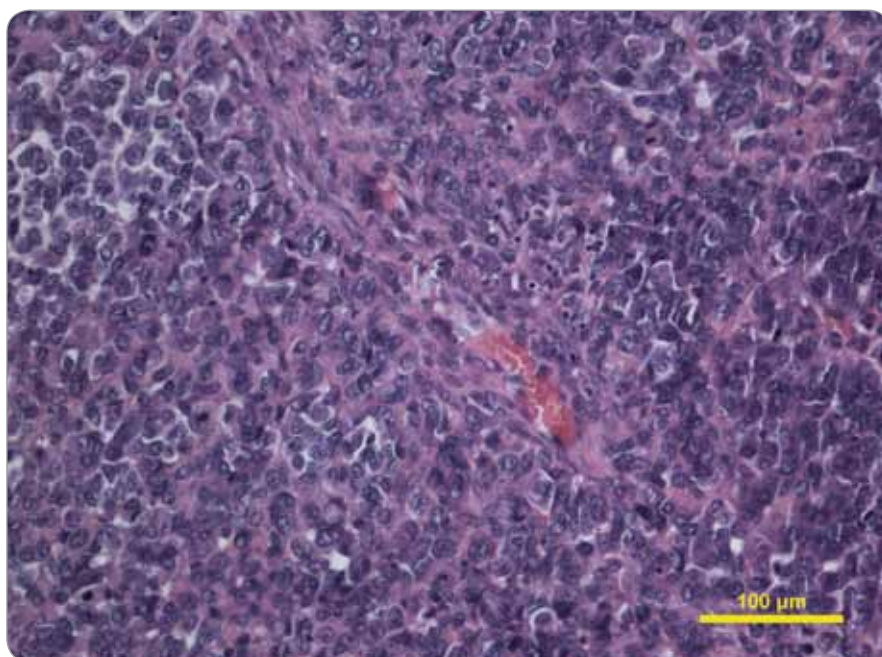
Z léčebných modalit se na prvním místě zvažovala možnost chirurgické resekability onemocnění, která se podle závěru multioborové komise pro hrudní tumory jevila proveditelná s jen malou pravděpodobností R0 výkonu. Vzhledem k rychlé klinické progresi onemocnění byla proto neprodleně zahájena neoadjuvantní chemoterapie dle protokolu EpSSG RMS 2005 (verze 1.2 – July 2008), režim IVADo – ifosfamid



Obr. 3. Histologický obraz tumoru hrudní stěny z ledna 2011, barvení hematoxylin-eozin, původní zvětšení 100x. Solidně rostoucí denzně celulární nádor ze středně velkých okrouhlých buněk imituje jiné nádory „z malých okrouhlých modrých buněk“, např. rhabdomyosarkom. V levé části snímku jsou patrné růžově zbarvené oblasti koagulačních nekroz.

3 000 mg/m² den 1 + 2 s mesnou, vin-
kristin 1,5 mg/m² den 1 + 8 + 15, akti-
nomycin D 1,5mg/m² den 1, doxorubi-

cin 30 mg/m² den 1 + 2. Pacientka léčbu
subjektivně tolerovala uspokojivě, labo-
ratorně byla asymptomatická neutrope-



Obr. 4. Histologický obraz tumoru hrudní stěny z ledna 2011, barvení hematoxylin-eozin, původní zvětšení 200x. Při vyšším zvětšení je místy patrné uspořádání v drobných vágních hnízdech, malé množství růžové eozinofilní cytoplazmy nádorových buněk. V centru snímku céva.

nie G4 s nutností profylaktické aplikace růstových faktorů granulopoézy, trombocytopenie G4 s potřebou substituce trombokoncentráty. Již po prvním cyklu chemoterapie se projevil zřetelný klinický známky regrese onemocnění ve smyslu změkčení, oploštění a ohraničení prominence hrudní stěny. Po třech cyklech léčby bylo provedeno přeshetření PET/CT. V CT obraze sledované ložisko hrudní stěny změnilo svůj charakter ve smyslu cystoidu, rozměr 10 × 9 cm (obr. 1), regrese axilární lymfadenopatie. Dle PET pokles SUV_{max} tumoru hrudní stěny o 70 %. V pravé axile bylo zachyceno místo dvou ložisek jedno, pokles SUV_{max} o 50 % (obr. 2).

Po čtvrtém cyklu chemoterapie proběhla dne 21. 6. 2011 radikální resekce tumoru hrudní stěny s následnou plastikou a protrahovaným hojením per secundam. Patologem popsána 70% nekróza nádorových buněk. Resekát byl hodnocen jako sarkom měkkých tkání bez bližší specifikace. Zvažován maligní tumor periferní nervové pochvy, epiteloidní sarkom či maligní rhabdoidní tumor (obr. 3). Dne 9. 8. 2011 byla doplněna disekce uzlin postižené pravé axily, ve dvou lymfatických uzlinách z celkových dvanácti zachycen nádorový infiltrát difúzně S100 a Melan A pozitivní, rovněž zachycena fokální pozitivita HMB-45. Uzavřeno jako infiltrace maligním melanomem z nepigmento-

vaných buněk, bez transkapsulární invaze. Tumor hrudní stěny reklasifikován na metastázu maligního melanomu. Pacientka byla dále sledována. Kontrolní PET vyšetření v říjnu 2011 bylo bez příznaku přítomnosti nádorového onemocnění. Pacientka se po výkonu plně mobilizovala, zcela vymizely bolesti, navrátila se k běžným aktivitám včetně plného pracovního zatížení.

V lednu 2012 byla prokázána recidiva onemocnění v játrech a podkoží. Extirpací kožního ložiska z oblasti zad potvrzen melanom s fokální pozitivitou imunohistochemických markerů. Vzhledem k pozitivitě B-Raf mutace byla plánována cílená léčba vemurafenibem.

V březnu 2012 bylo prokázáno vícečetné metastatické postižení včetně centrální nervové soustavy, bez neurologické symptomatologie. Pacientka podstoupila paliativní radioterapii na oblast mozku a krčních lymfatických uzlin. V dubnu 2012 došlo ke zhoršení stavu a následně k úmrtí v důsledku progresu základního onemocnění.

Diskuze

Případ demonstruje schopnost maligního melanomu imitovat histologicky prakticky jakýkoli nádorový histotyp včetně sarkomů, karcinomů, lymfomů i plazmocytomů a germinálních tumorů stejně jako problematiku senzitivity a specifity rutinně užívaných imuno-

histochemických znaků melanomu, které zahrnují S100 protein, HMB-45 a Melan A [5]. Definitivní diagnóza byla stanovena až na základě komparace morfologických nálezů metastázy v lymfatické uzlině s jednoznačnou expresí melanocytárních markerů a tumoru hrudní stěny.

Vzhledem k primární diagnóze melanomu byla na prvním místě zvažována progresse tohoto onemocnění. Podezření na sarkom bylo vysloveno na základě klinického a rentgenového obrazu onemocnění, diagnózu podpořil i výsledek histologického vyšetření. V této souvislosti je nutno poukázat na limitovanou výpovědní hodnotu punkčních biopsií ve srovnání s histologickým vyšetřením kompletně odstraněného nádoru. Punkční biopsie je zatížena chybou „sampling error“, což zejména u heterogenních tumorů může být velmi limitující. Navíc jsou punkční biopsie zatíženy vznikem tlakových artefaktů při odběru. Z uvedeného vyplývá relativní nemožnost stanovení přesné diagnózy z punkční biopsie u mnoha afekcí, zejména u mizných uzlin či nádorů měkkých tkání.

Původní diagnóza rhabdomyosarkom byla stanovena také na základě molekulárně-biologického vyšetření, které je u rhabdomyosarkomu standardně prováděno z důvodů diagnostických i prognostických (tab. 1) [6]. Hodnocen byl nativní biopsický vzorek z tumoru hrudní stěny, analýza fúzních transkriptů a následná přímá sekvenace opakovaně odpovídaly fúznímu transkriptu s rozhraním PAX7 exon 7 – FKHR exon 2. Analýzou vzorku kostní dřeně byla rovněž potvrzena pozitivita se stejnými primery. Nálezy v tumorové tkáni i kostní dřeni byly hodnoceny jako jasně pozitivní pro fúzní gen PAX7-FKHR. Senzitivita vyšetření je vysoká, je uváděna schopnost detekovat jednu nádorovou buňku z buněčné linie na pozadí 10^5 – 10^6 buněk normální kostní dřeně [7,8]. Mutace PAX genů jsou spojeny s rozvojem rozličných malignit, podle některých prací byla pozorována zvýšená a aberantní exprese rodiny PAX genů i u melanomu, zejména PAX3 [9]. Translokace PAX3-FKHR t(1;13) a PAX7-FKHR t(1;13) jsou však specifické pro rhabdomyosarkom [6]. V souvislosti

Tab. 1. Přehled cytogenetických změn u sarkomů [6].

Typ sarkomu	Translokace	Chimer. produkt	Prevalence
alveolární RMS	t (2; 13) (q35; q14)	PAX3-FKHR	60–80 %
	t (1; 13) (p36; q14)	PAX7-FKHR	10–20 %
	t (X; 2) (q13; q24)	PAX3-AFX	vzácně
desmoplastický SRCT	t (11; 22) (p13; q12)	EWS-WT1	> 90 %
PNET/ES	t (11; 22) (q24; q12)	EWS-FLI1	85–90 %
	t (21; 22) (q22; q12)	EWS-ERG	5–10 %
	t (7; 22) (p22; q12)	EWS-ETV1	vzácně
synoviální sarkom	t (X; 18) (p11; q11)	SYT-SSX1	65 %
		SYT-SSX2	35 %
alveolar soft part sarkom	t (X; 17) (p11; q25)	ASPL-TFE3	> 90 %
clear cell sarkom	t (12; 22) (q13; q12)	EWS-ATF1	> 90 %
	t (2; 22) (q32; q12)	EWS-CREB1	vzácně
infantilní fibrosarkom	t (12; 15)	ETV6-NTRK3	80–90 %
myxoidní liposarkom	t (12; 16) (q13; q12)	TLS-CHOP	95 %
	t (12; 22) (q13; q12)	EWS-CHOP	vzácně

s melanonem nebyly tyto aberace dle našich znalostí dosud popsány.

Co se týká imunohistochemických vyšetření, některé markery standardně vyšetřované u melanomu mohou vykazovat pozitivitu i u sarkomů. Protein S100 může být pozitivní u více typů, v případě rhabdomyosarkomu až v 1/4 případů [10]. HMB-45 vykazuje vysokou specifitu pro melanom, může však reagovat i s některými vzácnými nádory podobné histogeneze jako pigmentovaný schwannom či světlobuněčný sarkom [11]. Melan A nebývá u sarkomů detekován vůbec.

V literatuře jsme zaznamenali pouze tři kazuistiky zabývající se podobnou problematikou. V roce 2002 Pasz-Walczak et al popsali případ melanomu s morfologickým fenotypem odpovídajícím rhabdomyosarkomu. Byla zachycena pozitivita S100 a HMB-45, k dispozici však nebylo stanovení Melan A ani možnost detekce PAX7-FKHR a PAX3-FKHR [12]. Podobnou kazuistiku rhabdoidního melanomu publikovali v roce 2011 Chung et al [13]. Jediný zaznamenaný případ, kde je popsána i léčba, a to výrazná regrese onemocnění po chemoterapii na bázi adriamycinu a ifosfamidu, publikovali v roce 2005 Signorelli et al [14].

Závěr

V případě naší pacientky byl zaznamenán nestandardně velký efekt neoadjuvantní chemoterapie v léčbě pokročilého melanomu, patologem popsaná 70% nekróza buněk nádoru hrudní stěny a výrazná regrese axilární lymfadenopatie. Podobné případy složité diagnostiky melanomu a úspěšné léčby chemoterapií jsou zaznamenány i v literatuře [14]. Výsledku bylo dosaženo za cenu vyšší toxicity léčby, zejména hematologické. Po pěti měsících byla diagnostikována recidiva onemocnění. V tomto případě však intenzivní chemoterapie v kombinaci s radikální resekci vedla k významnému prodloužení přežití pacientky srovnatelnému s novými preparáty užívanými v léčbě melanomu. Především došlo k výraznému zlepšení kvality života, zejména ve smyslu ústupu bolesti s možností úplného vysazení opiátových analgetik a návratu do běžného života včetně pracovního procesu. Z pohledu nadále špatné prognózy pacientů s pokročilým maligním melanomem může intenzivní kombinovaná chemoterapie v některých případech stále představovat zajímavou léčebnou alternativu.

Literatura

1. Serrone L, Zeuli M, Segal FM et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year ex-

perience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000; 19(1): 21–34.

2. Lee SM, Betticher DC, Thatcher N. Melanoma: chemotherapy. *Br Med Bull* 1995; 51(3): 609–630.

3. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711–723.

4. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2507–2516.

5. Alonso S, Rodríguez-Peralto JL, Ballestín C et al. Metastatic malignant melanoma with Homer-Wright rosettes mimicking a neuroblastic tumor. An unusual morphological manifestation. *Virchows Arch* 2003; 443(1): 108–110.

6. Bajčiová V, Štěrbá J, Tomášek J et al. Nádory adolescentů a mladých dospělých. Grada; 2011; 91–100.

7. Barr FG, Chatten J, D'Cruz CM et al. Molecular assays for chromosomal translocations in the diagnosis of pediatric soft tissue sarcomas. *JAMA* 1995; 273(7): 553–557.

8. Thomson B, Hawkins D, Felgenhauer J et al. RT-PCR evaluation of peripheral blood, bone marrow and peripheral blood stem cells in children and adolescents undergoing VACIME chemotherapy for Ewing's sarcoma and alveolar rhabdomyosarcoma. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24(5): 527–533.

9. Blake J, Ziman MR. Aberrant PAX3 and PAX7 expression. A link to the metastatic potential of embryonal rhabdomyosarcoma and cutaneous malignant melanoma? *Histol Histopathol* 2003; 18(2): 529–539.

10. Karamchandani JR, Nielsen TO, van de Rijn M et al. Sox10 and S100 in the diagnosis of soft-tissue neoplasms. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2012; 20(5): 445–450.

11. Mahmood MN, Lee MW, Linden MD et al. Diagnostic value of HMB-45 and anti-Melan A staining of sentinel lymph nodes with isolated positive cells. *Mod Pathol* 2002; 15(12): 1288–1293.

12. Pasz-Walczak G, Jesionek-Kupnicka D, Kubiak R et al. Rhabdomyosarcomatous (myoblastic?) phenotype of metastatic malignant melanoma. A case report. *Pol J Pathol* 2002; 53(2): 97–100.

13. Chung BY, Ahn IS, Cho SI et al. Primary malignant rhabdoid melanoma. *Ann Dermatol* 2011; 23 (Suppl 2): S155–S159.

14. Signorelli M, Lissoni AA, Garbi A et al. Primary malignant vaginal melanoma treated with adriamycin and ifosfamide: A case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2005; 97(2): 700–703.

Hepatotoxicita po cyproteron acetátu v léčbě karcinomu prostaty – kazuistika

Hepatotoxicity Induced by Cyproteron Acetate in the Prostate Carcinoma Treatment – a Case Report

Vodička M.¹, Šálek T.², Röderová E.³, Černý D.⁴

¹ Lékárna, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín

² Oddělení klinické biochemie, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín

³ Interní klinika IPVZ, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín

⁴ Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Souhrn

Východiska: Cyproteron acetát je v léčbě karcinomu prostaty stejně jako ostatní antiandrogeny spojován s výskytem závažné hepatotoxicity, která je sice velmi vzácná, ale může vést k ohrožení života i smrti pacienta. Informace o mechanismu toxického působení cyproteron acetátu a rizikových faktorech jsou omezené a vychází z jednotlivých hlášení a publikovaných kazuistik.

Případ: Popisujeme případ 75letého pacienta léčeného cyproteron acetátem (200 mg/den po dobu devíti měsíců) pro adenokarcinom prostaty, který byl hospitalizován v Krajské nemocnici T. Bati pro rozvoj žloutenky a nechutenství. Laboratorní hodnoty ALT 16,6 µkat/l, AST 17,46 µkat/l, ALP 3,22 µkat/l, GGT 18,84 µkat/l, bilirubinu 177 µmol/l, konjugovaného bilirubinu 138 µmol/l, albuminu 26 g/l, Quickůva času INR 1,23. Po vyloučení ostatních příčin bylo zlepšením stavu po vysazení cyproteron acetátu diagnostikováno akutní selhání jater polékové etiologie s dominancí hepatocelulárního poškození jaterního parenchymu. **Závěr:** Nevíme zatím přesně, kdy a u koho se závažná hepatotoxicita vyvine. Nutná je proto edukace a sledování klinických i biochemických známek jaterního selhání u všech léčených pacientů. K pochopení mechanismu jaterního poškození a identifikaci rizikových pacientů potřebujeme více informací.

Klíčová slova

kazuistika – hepatotoxicita – nežádoucí účinek léčiv – antiandrogen – cyproteron-acetát

Summary

Background: Cyproterone acetate is associated with hepatotoxicity during prostate cancer treatment. The information about its toxic mechanism and risk factors is limited, based on pharmacovigilance reports and published case reports only. **Case:** We describe a case of a patient treated with cyproterone acetate (200 mg/day for 9 months) for adenocarcinoma of the prostate. The 75-year-old patient was admitted for the development of jaundice and loss of appetite to the T. Bata Regional Hospital in Zlín, Czech Republic. Laboratory values ALT 994 U/l, AST 1,046 U/l, ALP 193 U/l, GGT 1,128 U/l, bilirubin 177 µmol/l, conjugated bilirubin 138 µmol/l, albumin 26 g/l, Quick time INR 1.23. The concomitant medication included atorvastatin 10 mg daily. Clinical and laboratory outcomes showed acute fulminant liver failure caused predominantly by hepatocellular damage. Hepatotoxicity induced by cyproteron acetate was diagnosed after exclusion of other causes, with a gradual improvement after discontinuation of the respective drug treatment. **Conclusion:** All patients treated with cyproteron acetate for prostate cancer are in risk for the development of liver failure and therefore should be monitored and well educated. More information is needed to sufficiently identify risk factors and explain mechanism of damage.

Key words

case reports – drug-induced liver injury – drug toxicity – androgen antagonists – cyproterone acetate

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

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

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

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



Mgr. Martin Vodička

Lékárna, Krajská nemocnice T. Bati, a. s.

Havlíčkovo nábřeží 600

762 75 Zlín

e-mail: martin_vodicka@yahoo.com

Obdrženo/Submitted: 11. 12. 2012

Přijato/Accepted: 28. 12. 2012

Východiska

Cyproteron acetát může způsobovat různé typy jaterního poškození [1]. Náhlé závažné selhání jater je sice velmi vzácná komplikace léčby antiandrogeny v terapii karcinomu prostaty, avšak její důsledky mohou být fatální a je potřeba získat co nejvíce relevantních informací a zkušeností, které by mohly vést k vyhodnocení rizikových faktorů a možnému předcházení toxicit. Byly publikovány práce, které se tímto problémem podrobně zabývají a které vycházejí ze zveřejněných kazuistik a hlášení nežádoucích účinků léčiv [1–3].

Popisujeme kazuistiku hepatotoxicity po cyproteron acetátu. V současnosti, kdy řada pacientů běžně konkomitantně užívá více léčiv s hepatotoxickým potenciálem, mohou námi popisované klinické a laboratorní projevy jaterního poškození cyproteron acetátem pomoci při diferenciální diagnostice příčiny jaterního poškození. Mechanismus toxického působení cyproteron acetátu a důvody rozvoje hepatotoxicity nejsou zcela objasněny [1,4]. Klinické znaky hepatotoxicity zpočátku zahrnují nevolnost, anorexii a únavu. Někdy následuje žloutenka, která svědčí pro závažnější postižení a je spojena s horší prognózou. Obvykle toxicita nastupuje pár týdnů až několik měsíců po zahájení terapie cyproteron acetátem. Publikované případy ukazují, že rizikové jsou pacienti starší, léčení vysokými dávkami (100–300 mg) [1].

Případ

Pacient, muž, 75 let, hmotnost 72 kg, výška 154 cm, byl odeslán k hospitalizaci na Interní kliniku KNTB, a. s., pro celkové zhoršení stavu, nechutenství, slabost, ikterus. Svědění neguje, moč hnědá, změnu barvení stolice si neuvědomuje. Asi 14 dnů pozoruje nechutenství, zhubl přibližně 2 kg za poslední měsíc. Rozvoj ikteru pozoruje asi 10 dnů, v úvodu navštívil obvodního lékaře, který vysadil z chronické medikace potenciálně hepatotoxický atorvastatin 10 mg. Ikterus však stále progredující. V terapii dále cyproteron acetát 200 mg rozdělený ve dvou denních dávkách, z indikace středně diferencovaného adenokarcinomu prostaty. Rozbor laboratorních testů ukazuje na hepatocelulární poškození jaterního pa-

renchymu. Je zvýšen jak bilirubin celkový, tak konjugovaný. Nejvyšší hodnota celkového bilirubinu byla 177 $\mu\text{mol/l}$ (norma do 17 $\mu\text{mol/l}$), konjugovaného bilirubinu 138 $\mu\text{mol/l}$ (norma do 5,1 $\mu\text{mol/l}$). Sérová koncentrace albuminu 26 g/l (norma nad 35 g/l). Quickův čas – INR 1,23 (referenční meze 0,9–1,2). Z markerů poškození jaterních parenchymatických buněk jsou zvýšeny jak ALT, tak AST. Elevace těchto jaterních enzymů byla největší při přijetí pacienta – ALT 16,6 $\mu\text{kat/l}$ (referenční meze do 0,73 $\mu\text{kat/l}$), AST 17,46 $\mu\text{kat/l}$ (referenční meze do 0,67 $\mu\text{kat/l}$). Byla také zvýšena alkalická fosfatáza na 3,22 $\mu\text{kat/l}$ (referenční meze do 2,5 $\mu\text{kat/l}$) a gama-glutamyltransferáza na 18,84 $\mu\text{kat/l}$ (referenční meze do 1,77 $\mu\text{kat/l}$). Sonografickým vyšetřením břicha vyloučena obstrukce žlučových cest. Vyloučeno metastatické postižení jater. Sérologicky negativní průkaz CMV, EBV, akutních virových hepatitid A, B, C, infekce herpetickými viry. Biopsie jater nebyla provedena. Jiná léčiva, rostlinné drogy či alkohol v poslední době neguje. Pacient užíval cyproteron acetát po devět měsíců v indikaci adenokarcinomu prostaty. Podezření na hepatotoxické působení cyproteron acetátu bylo podpořeno poklesem hodnot jaterních testů po vysazení léčiva (měsíc po vysazení celkový bilirubin 27 $\mu\text{mol/l}$, přímý bilirubin 18,3 $\mu\text{mol/l}$, ALT 1,39 $\mu\text{mol/l}$, AST 1,2 $\mu\text{mol/l}$, GGT 7,48 $\mu\text{mol/l}$, ALP v normě). Diagnostikováno akutní selhání jater polékové etiologie. Podezření na nežádoucí účinek bylo zařazeno do databáze farmakovigilance Státního ústavu pro kontrolu léčiv ČR.

Diskuze

Akutní závažné selhání jater po cyproteron acetátu při léčbě adenokarcinomu prostaty se vyskytuje velmi vzácně při běžném dávkování. Citlivost pacienta k toxicitě je považována za individuální. Odhalení příčin a rizikových faktorů určujících rozvoj hepatotoxicity by umožnilo tyto pacienty identifikovat a závažným poškozením předcházet.

Vyšší věk pacienta, 75 let, je obecně známý rizikový faktor pro léky indukovanou hepatocelulární toxicitu. Vliv souběžně užívaného atorvastatinu je nejasný.

Savidou et al 2005 [1] shrnuli 14 publikovaných kazuistik náhlého závažného

jaterního poškození po cyproteron acetátu. Toxicita se projevila zpravidla po delší době užívání, medián 6,5 měsíce (naš pacient po devíti měsících), při vyšší dávce, medián 300 mg/den (200 mg/den), zvýšením aminotransferáz nad normu 3–27 $\times$ (naš pacient ALT 23 $\times$, AST 26 $\times$), bilirubinu 9–30 $\times$ (10 $\times$), s obvykle mírným zvýšením ALP méně než 2 $\times$ (1,3 $\times$), v případech úmrtí s mediánem přežití čtyři týdny (naš pacient se zotavil). Vzhledem ke zveřejněným kazuistikám můžeme považovat průběh náhlého jaterního selhání u hospitalizovaného pacienta, kromě přežití, za obvyklý. Někteří publikovaní pacienti také vykazovali kombinované hepatocelulární/cholestatické postižení. Přes vysoký podíl konjugovaného bilirubinu však hospitalizovaný pacient nesplňuje biochemické kritérium cholestatického postižení, kterým je zvýšení ALP více než 2 $\times$ a nebyla pozorována acholická stolice [5].

Není bez zajímavosti, že při rozšířeném užívání cyproteron acetátu u žen nejsou podobné toxicity publikovány. Důvodem může být jak nižší dávka podávaného léčiva, tak faktor ženského pohlaví.

Přestože nedokážeme určit, u kterého pacienta se toxicita rozvine, měli bychom být zvláště opatrní u mužů vyššího věku, léčených vysokou dávkou, užívající současně známá hepatotoxická léčiva nebo s historií abúzu. Při poškození jater je podání kontraindikováno.

Závěr

Léčba cyproteron acetátem v léčbě adenokarcinomu prostaty může být příčinou závažné hepatotoxicity. Všichni pacienti by měli být sledováni klinicky i biochemicky pro známky poškození jater.

Literatura

1. Savidou I, Deutsch M, Soultati AS et al. Hepatotoxicity induced by cyproterone acetate: a report of three cases. *World J Gastroenterol* 2006; 12(46): 7551–7555.
2. Manso G, Thole Z, Salgueiro E et al. Spontaneous reporting of hepatotoxicity associated with antiandrogens: data from the Spanish pharmacovigilance system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15(4): 253–259.
3. Thole Z, Manso G, Salgueiro E et al. Hepatotoxicity induced by antiandrogens: a review of the literature. *Urol Int* 2004; 73(4): 289–295.
4. Zimmerman H. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. Lippincott Williams & Wilkins 1999.
5. Padda MS, Sanchez M, Akhtar AJ et al. Drug-induced cholestasis. *Hepatology* 2011; 53(4): 1377–1387.

Extensive AL Amyloidosis Presenting with Recurrent Liver Hemorrhage and Hemoperitoneum: Case Report and Literature Review

Recidivující krvácení z jater a hemoperitoneum jako následek masivního postižení AL amyloidózou: popis případu a přehled literatury

Szturz P.¹, Kyclova J.², Moulis M.², Navratil M.¹, Adam Z.¹, Vanicek J.^{3,4}, Mayer J.¹

¹ Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno and Masaryk University, School of Medicine, Czech Republic

² Institute of Pathology, University Hospital Brno and Masaryk University, School of Medicine, Czech Republic

³ Department of Imaging Methods, Masaryk University, School of Medicine, Czech Republic

⁴ International Clinical Research Center – Department of Imaging Methods, St. Anne's University Hospital Brno, Czech Republic

Summary

Background: Spontaneous hepatic bleeding is a rare but potentially life-threatening complication of primary systemic amyloidosis. Although the liver is a common site of amyloid deposition, clinical presentation is usually mild or absent. **Case:** We report a case of a female patient, who had been repeatedly surgically revised because of liver rupture and hemoperitoneum. Initially, the computed tomography finding was interpreted as liver hemangioma. However, based on liver biopsy, the diagnosis had to be changed to primary systemic amyloidosis, and the patient was referred to our hematooncology department. Due to a considerably advanced disease, the patient was eligible only for palliative chemotherapy with cyclophosphamide and dexamethasone, which could not deflect the course of rapidly progressing liver destruction. **Conclusion:** The cause behind ruptured and bleeding liver does not always need to be hemangioma but rather amyloidosis. In cases of advanced disease and in patients with contraindications for aggressive treatment, the outlook for complete hematological and organ treatment response is very limited. An early diagnosis is of utmost importance. Although liver biopsy brings the definite results, screening for monoclonal protein in serum or urine, leading to a search for AL amyloidosis, may be sufficient for diagnosis. The presence of some of the warning signs (B-symptoms such as fevers or subfebrile temperatures, fatigue, weight loss; and paraneoplastic laboratory findings such as elevated C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate) should raise suspicion of a lymphoproliferative disease.

Key words

amyloidosis – hemoperitoneum – hemangiosarcoma – computed tomography – B-symptoms

This publication was prepared as part of the MUNI/A/0723/2012 project as well as it is a part of activities within the European Regional Development Fund-Project FNUSA-ICRC (No.CZ.1.05/1.1.00/02.0123).

Tato publikace byla připravena v rámci aktivity následujících grantů: MUNI/A/0723/2012 a FNUSA-ICRC (No.CZ.1.05/1.1.00/02.0123).

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

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

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

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



Petr Szturz, MD, Ph.D

Department of Internal Medicine,
Hematology and Oncology
University Hospital Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
Czech Republic
e-mail: petr.szturz@fnbrno.cz

Submitted/Obdrženo: 2. 9. 2012

Accepted/Přijato: 30. 1. 2013

Souhrn

Východiska: Spontánní jaterní krvácení je vzácnou, ale potenciálně život ohrožující komplikací primární systémové amyloidózy. Klinické projevy postižení jaterního parenchymu, který bývá častou lokalizací amyloidových depozit, jsou totiž obvykle mírné nebo nejsou vůbec vyjádřeny.

Případ: Tato kazuistika popisuje případ ženy, která podstoupila opakované chirurgické revize pro jaterní rupturu a hemoperitoneum. Vstupně byl nález na vyšetření výpočetní tomografií interpretován jako jaterní hemangiom. Na základě výsledků jaterní biopsie však musela být diagnóza změněna na primární systémovou amyloidózu a pacientka byla odeslána na naši hematatoonkologickou kliniku. S ohledem na značně pokročilé onemocnění bylo u pacientky možné pouze podání paliativní chemoterapie s cyklofosfamidem a dexametazonem, která nebyla s to odvrátit nepříznivý průběh rychle progredující destrukce jater. **Závěr:** Příčinou prasklých a krvácejících jater tedy nemusí být vždy jen hemangiom, ale může se jednat mimo jiné o případ amyloidózy. V případě pokročilého onemocnění a u pacientů s kontraindikacemi pro agresivní léčbu jsou vyhlídky úplně hematologické a orgánové léčebné odpovědi výrazně omezeny. Zcela zásadní je význam včasného stanovení diagnózy. Ačkoli biopsie jater přináší rozhodující výsledky, pro diagnózu může být dostačující screening na přítomnost monoklonálního imunoglobulinu v séru či moči vedoucí k pátrání po přítomnosti AL amyloidózy. Přítomnost některých varovných známek (B-příznaky jako horečky nebo subfebrilie, patologická únava, úbytek hmotnosti a paraneoplastické laboratorní nálezy jako zvýšená hladina C-reaktivního proteinu a sedimentace erytrocytů) by měla vyvolat podezření na lymfoproliferativní chorobu.

Klíčová slova

amyloidóza – hemoperitoneum – hemangiosarkom – výpočetní tomografie – B-příznaky

Introduction

Primary systemic (immunoglobulin light chain, AL) amyloidosis belongs to a group of protein misfolding disorders characterized by deposition of insoluble fibrils in the extracellular matrix [1]. Other forms of systemic amyloidosis include reactive, β 2-microglobulin and hereditary such as transthyretin, fibrinogen or lysozyme amyloidoses [2–4]. In patients with AL variant, the amyloidogenic protein is derived from monoclonal light chains. Although the liver is a common site of amyloid deposition, clinically significant deteriorations of hepatic functions are rare and reports on spontaneous liver bleeding are exceptional [4].

Herein we report on the case of a woman diagnosed with an aggressive form of primary systemic amyloidosis with predominant liver involvement. Initially, the CT finding was interpreted as atypical liver hemangioma and

the patient was repeatedly surgically revised because of liver rupture and hemoperitoneum.

Case Report

In 2008, a 58-year-old woman presented with dyspeptic symptoms, fatigue and subfebrile temperatures. Her past medical history included arterial hypertension, chronic antral gastritis, large intestine diverticulosis, cholecystectomy and intervertebral disc surgery. Laboratory tests showed gamma-glutamyltransferase (GGT = 261.6 U/L, upper limit for GGT = 36 U/L) and erythrocyte sedimentation rate (22 mm/h and 49 mm/2 h) elevations. Magnetic resonance imaging and computed tomography (CT) of the abdomen displayed only a mild lymphadenopathy near the truncus coeliacus without any explanatory results.

In April 2009 however, a restaging CT examination revealed a large oval

hemangioma-like infiltrate, 10 × 6 cm in size, in the left liver lobe. A cytological evaluation of liver aspirate was roughly compatible with the radiologically suspected diagnosis of hemangioma. The patient was then indicated for superselective embolization of the left hepatic artery branch supplying the infiltration expanding rapidly as seen on a series of ultrasound examinations. By that time, GGT further increased to 580.8 U/L, full blood count and coagulation parameters were within normal ranges. In one month after the procedure, the patient was acutely admitted to hospital and repeatedly surgically revised because of hemoperitoneum. The source of the bleeding was apparent on a CT exam as a 10 cm long laceration of the right liver lobe (Fig. 1). Following the surgical stabilization, gradual liquefaction and regression of the residual subhepatal hematoma were described on a series of ultrasound and CT investigations.

Nevertheless, the patient's health status worsened and she was repeatedly hospitalized due to recurrent fevers, abdominal pains and weight loss of up to 20 kg in 6 months. Markedly elevated GGT (1354.2 U/L) and alkaline phosphatase (ALP = 2008.2 U/L, upper limit for ALP = 104.4 U/L) contrasted with normal transaminase and bilirubin levels. Increased C-reactive protein (CRP = 158.2 mg/L, upper limit for CRP = 5 mg/L) was evident. Magnetic resonance cholangiopancreatography



Fig. 1. CT imaging of the affected liver. a) subcapsular infiltration in the left lobe interpreted as atypical hemangioma of the liver (April 2009); b) right liver lobe laceration with a surrounding hematoma causing life-threatening intraabdominal bleeding (August 2009); c) chronic subhepatal hematoma as a residuum after hemoperitoneum (August 2009).

didn't find any biliary obstruction in the enlarged liver. Clinically rock hard liver with its lower border extending 10 cm below the costal margin was described and a CT scan showed diffuse inhomogeneous liver parenchyma with multiple new infiltrations.

Then, at a surgical clinic, the woman was indicated for a liver biopsy revealing lambda-AL amyloidosis and finally referred to our hematooncology department. In addition to monoclonal immunoglobulin G lambda spike (9.2 g/L), serum free kappa and lambda light chains were 27.3 mg/L (upper limit = 19.4 mg/L) and 113 mg/L (upper limit = 26.3 mg/L), respectively. Echocardiography identified amyloid heart disease and proteinuria signaling nephropathy was observed (2.75 g per 24 hours, including urine paraprotein). Renal ultrasound did not notice any pathological changes, no electrocardiographic abnormalities were described either. Due to the overall condition of the patient and advanced state of the disease with progressive hepatomegaly and formation of new subcapsular and intraparenchymal hematomas (maximum 16 × 6 cm in size), aggressive chemotherapy and liver or hematopoietic stem cell transplantations were contraindicated. The patient was started on low-intensity palliative chemotherapy with cyclophosphamide and dexamethasone.

The aggressivity of the disease was expressed by hypoalbuminemia (ALB = 25 g/L, lower limit for ALB = 34 g/L), elevations of β 2-microglobulin (β 2-m = 6.46 mg/L, upper level for β 2-m = 2.4 mg/L) and lactate dehydrogenase (LD = 808.8 U/L, upper limit for LD = 213 U/L) with physiological serum creatinine concentration and absence of hemolysis. The cholesterol level was increased (CH = 294 mg/dL, upper level for CH = 193 mg/dL). Two more episodes of hemoperitoneum had occurred in this patient (June 2010 and October 2010) and the woman died of multiorgan failure in November 2010. Autopsy showed AL amyloidosis with massive infiltration of the liver (weight 3,820 g), myocardium, spleen (sago spleen), kidneys, intraabdominal lymph nodes and suprarenal glands. Microscopic amyloid

depositions were found in the bone marrow, lung interstitium, gastric mucosa, tongue and thyroid gland. The liver was extremely fragile and disintegrating at a touch (Fig. 2).

Discussion

AL amyloidosis is a clonal disorder of plasma cells producing monoclonal light chains with a potential to aggregate and deposit in bundles of insoluble β -sheet fibrillar protein [1]. Small populations of pathological plasma cells are found in the bone marrow and/or in the spleen. The diversity of clinical manifestations is related to continuous amyloid protein depositions in a wide variety of tissues leading to multisystem organ dysfunction. Clonal immunoglobulin variable region genes play a particular role in the organ tropism [5]. Most commonly involved are the kidney, heart, nervous system and gastrointestinal tract [6].

Although liver affection represents a common histological finding and hepatomegaly occurs in about 80% of the cases, clinical presentation is usually mild or absent. Laboratory tests typically reveal proteinuria, hypercholesterolemia and ALP elevation. In addition, higher ALP levels and CRP levels were shown to indicate liver involvement in patients with AL amyloidosis. Other biochemical liver test abnormalities are inconsistent and tend to appear in the advanced disease [4,7]. The following clues were found to indicate the presence of hepatic amyloidosis: (1) proteinuria, (2) serum monoclonal protein with hepatomegaly and/or ALP elevation, (3) Howell-Jolly bodies in the peripheral blood smear [8,9].

Rare complications of hepatic amyloidosis include cholestatic jaundice, ascites, hepatorenal syndrome, portal hypertension or even hepatic failure [4,7,10]. Descriptions of spontaneous hepatic

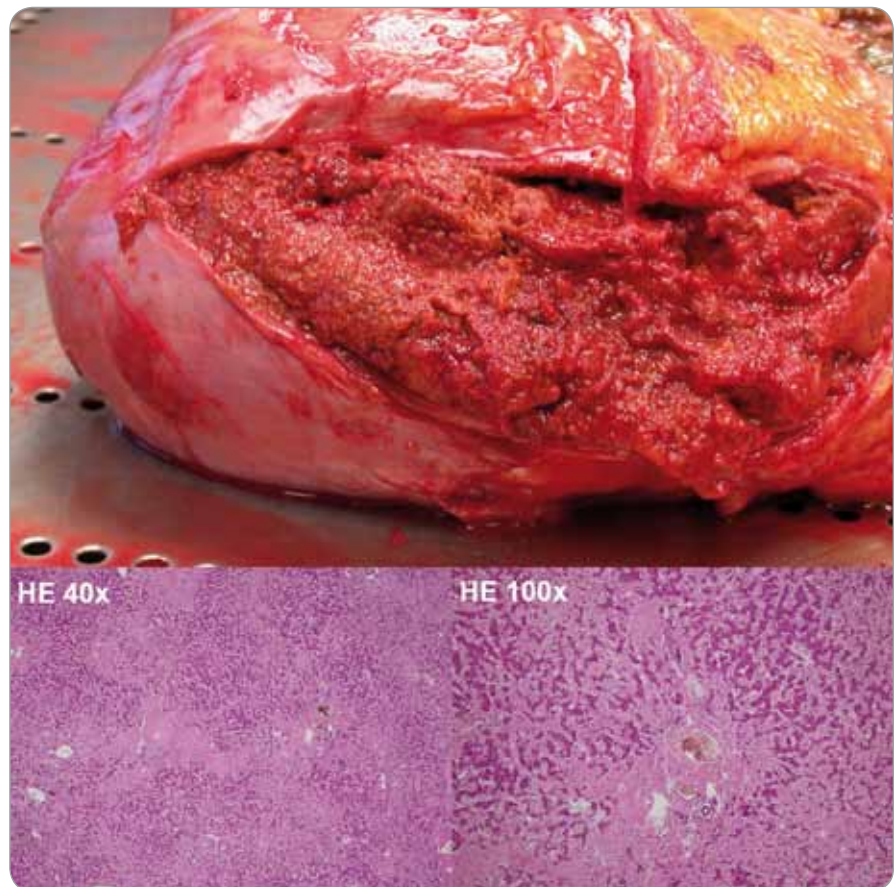


Fig. 2. Massive liver infiltration in AL amyloidosis. Hematoxylin-eosin staining (magnification 40x and 100x): extensive deposits of homogenous eosinophilic material in portal triads and perisinusoidal spaces.

rupture due to amyloid deposition are mostly limited to single cases [3,11–23] or small series reports [2,24]. Although being almost always fatal, successful surgical interventions [17,24], transcatheter hepatic artery embolizations [16,17] and even emergency liver transplantation [20,21] have been reported. Tam et al described a catastrophic course of high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation in AL amyloidosis complicated by a spontaneous liver rupture [22]. Not only may patients with AL amyloidosis be affected, but also these with multiple myeloma-associated amyloidosis [18,23], hereditary lysozyme amyloidosis [2,20,21] and hereditary transthyretin amyloidosis [3].

The median survival for patients with primary systemic amyloidosis is about 20 months [9]. Hepatic involvement represents a poor prognostic factor decreasing the median survival to only 9 months [8]. Various treatment options have been proposed including melphalan, prednisone, colchicine, dimethyl sulfoxide, autologous peripheral blood stem cell transplantation following high dose chemotherapy and newly also bortezomib [25,26]. The aim of treatment is to eradicate the monoclonal B-cell population leading to cessation of amyloid deposition and its resorption, which in turn may improve organ functions [25]. The median time to organ response is 4 months [26,27]. The therapeutic outcome depends on the degree of monoclonal protein reduction, achieving complete remission results in significantly higher portion of improved amyloid-related organ disease [28]. Therefore, while being limited by their toxicity in medically-compromised patients, aggressive modalities represented by stem cell transplantation bring the most promising results.

In our patient, the disease was disclosed in its late-stage, when the liver was irreversibly destructed. Due to the patient's poor performance status and extensive affection of other vital organs, including cardiomyopathy and nephropathy, liver transplantation was contraindicated. The systemic chemotherapy

had only a palliative intent. In terms of time, the potential organ treatment response lay beyond the prognostic expectancy of a rapidly progressing oncological disease.

In conclusion, the cause behind ruptured and bleeding liver doesn't always need to be a hemangioma but also amyloidosis may be the case. In cases of advanced disease and in patients with contraindications for aggressive treatment, the outlook for a complete hematological and organ treatment response is very limited. Therefore, an early diagnosis is of utmost importance. Although a liver biopsy brings the definite results, screening for monoclonal protein in serum or urine, leading to a search for AL amyloidosis, may be sufficient for the diagnosis. The presence of some of the warning signs (B-symptoms such as fevers or subfebrile temperatures, fatigue, weight loss; and paraneoplastic laboratory findings such as elevated acute-phase markers) should raise suspicion of a lymphoproliferative disease [29–31].

References

- Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349(6): 583–596.
- Loss M, Ng WS, Karim RZ et al. Hereditary lysozyme amyloidosis: spontaneous hepatic rupture (15 years apart) in mother and daughter. role of emergency liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12(7): 1152–1155.
- Michowska M, Boj E, Wrzolkowa T et al. A First Case of Liver Rupture In Transthyretin (TTR) Familial Amyloid Polyneuropathy. *Exp Clin Hep* 2005; 1(2): 109–112.
- Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis: clinical appraisal in 77 patients. *Hepatology* 1997; 25(1): 118–121.
- Comenzo RL, Zhang Y, Martinez C et al. The tropism of organ involvement in primary systemic amyloidosis: contributions of Ig V(L) germ line gene use and clonal plasma cell burden. *Blood* 2001; 98(3): 714–720.
- Solomon A, Macy SD, Wooliver C et al. Splenic plasma cells can serve as a source of amyloidogenic light chains. *Blood* 2009; 113(7): 1501–1503.
- Park MA, Mueller PS, Kyle RA et al. Primary (AL) hepatic amyloidosis: clinical features and natural history in 98 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82(5): 291–298.
- Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis (primary [AL], immunoglobulin light chain): the natural history in 80 patients. *Am J Med* 1988; 85(1): 73–80.
- Gertz MA, Kyle RA. Primary systemic amyloidosis – a diagnostic primer. *Mayo Clin Proc* 1989; 64(12): 1505–1519.
- Peters RA, Koukoulis G, Gimson A et al. Primary amyloidosis and severe intrahepatic cholestatic jaundice. *Gut* 1994; 35(9): 1322–1325.
- Ades CJ, Strutton GM, Walker NI et al. Spontaneous rupture of the liver associated with amyloidosis. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11(1): 85–87.
- Hurd WW, Katholi RE. Acquired functional asplenia. Association with spontaneous rupture of the spleen and fatal spontaneous rupture of the liver in amyloidosis. *Arch Intern Med* 1980; 140(6): 844–845.
- Bujanda L, Beguiristain A, Alberdi F et al. Spontaneous rupture of the liver in amyloidosis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(8): 1385–1386.
- Ooi LL, Lynch SV, Graham DA et al. Spontaneous liver rupture in amyloidosis. *Surgery* 1996; 120(1): 117–119.
- Satue JA, Ortuño T, Carabias E et al. Fatal spontaneous liver rupture in a renal transplant patient with amyloidosis. *Nephron* 1996; 73(2): 355–356.
- Mosconi G, Scolari MP, Feliciangeli G et al. Combined liver-kidney transplantation with preformed anti-HLA antibodies: a case report. *Transplant Proc* 2006; 38(4): 1125–1126.
- Kacem C, Helali K, Puisieux F. Recurrent spontaneous hepatic rupture in primary hepatic amyloidosis. *Ann Intern Med* 1998; 129(4): 339.
- Mukhopadhyaya A, Raghuram L, Justus A et al. Transcatheter hepatic artery embolization for spontaneous rupture of amyloid liver. *Indian J Gastroenterol* 2004; 23(1): 26–27.
- Naito KS, Ichijima T, Kawakami S et al. AL amyloidosis with spontaneous hepatic rupture: successful treatment by transcatheter hepatic artery embolization. *Amyloid* 2008; 15(2): 137–139.
- Harrison RF, Hawkins PN, Roche WR et al. Fragile liver and massive hepatic haemorrhage due to hereditary amyloidosis. *Gut* 1996; 38(1): 151–152.
- Mells GF, Buckels JA, Thorburn D. Emergency liver transplantation for hereditary lysozyme amyloidosis. *Liver Transpl* 2006; 12(12): 1908–1909.
- Tam M, Seldin DC, Forbes BM et al. Spontaneous rupture of the liver in a patient with systemic AL amyloidosis undergoing treatment with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: a case report with literature review. *Amyloid* 2009; 16(2): 103–107.
- Okazaki K, Moriyasu F, Shiomura T et al. Spontaneous rupture of the spleen and liver in amyloidosis – a case report and review of the literature. *Gastroenterol Jpn* 1986; 21(5): 518–524.
- Gastineau DA, Gertz MA, Rosen CB et al. Computed tomography for diagnosis of hepatic rupture in primary systemic amyloidosis. *Am J Hematol* 1991; 37(3): 194–196.
- Kumar KS, Lefkowitz J, Russo MW et al. Successful sequential liver and stem cell transplantation for hepatic failure due to primary AL amyloidosis. *Gastroenterology* 2002; 122(7): 2026–2031.
- Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M et al. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. *Haematologica* 2007; 92(10): 1351–1358.
- Dhodapkar MV, Hussein MA, Rasmussen E et al. Clinical efficacy of high-dose dexamethasone with maintenance dexamethasone/alpha interferon in patients with primary systemic amyloidosis: results of United States Intergroup Trial Southwest Oncology Group (SWOG) S9628. *Blood* 2004; 104(12): 3520–3526.
- Skinner M, Sanchowala V, Seldin DC et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med* 2004; 140(2): 85–93.
- Sýkorová A, Belada D, Smolek L et al. Určování rozsahu onemocnění u non-Hodgkinových lymfomů – doporučení Kooperativní lymfomové skupiny. *Klin Onkol* 2010; 23(3): 146–154.
- Machálková K, Maisnar V. Využití procalcitoninu v diferenciální diagnostice febrilií u pacientů s mnohočetným myelomem. *Klin Onkol* 2011; 24(4): 298–301.
- Ščudla V, Píka T. Současné možnosti diagnostiky a léčby systémové AL-amyloidózy. *Vnitř Lék* 2009; 55 (Suppl 1): 77–87.

Zpráva z „malých“ registrů – Pemetrexed, Tarceva a Yondelis

Pochop L.¹, Hejduk K.²

¹ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Institut biostatistiky a analýz LF a PřF MU, Brno

V současné době rozkvětu cílené léčby je třeba o těchto preparátech získat maximum informací. U schválených léčiv jsou vhodnou formou zdroje informací celonárodní klinické registry, které sumarizují získaná data. Již několik let fungují registry u stěžejních diagnóz, jako jsou karcinom tlustého střeva a konečníku, prsu a plic s velkými počty záznamů, které prošly restrukturalizací a v současnosti zahrnují jednotlivé původní lékové registry. Jsou zde i preparáty právě typu Yondelis (trabectedin) nebo Alimta (pemetrexed), které jsou indikovány u některých méně častých nádorových onemocnění. O to významnější je získání informací o pacientech a léčebných výsledcích, protože tyto indikace počtem nepřevyšují 100 záznamů za několik let. Předmětem sdělení je podat základní výstupy z registrů Pemetrexed u maligního mezoteliomu, Tarcevy u karcinomu pankreatu a dále pak Yondelis při aplikaci u sarkomů.

Alimta

Alimta (pemetrexed) je indikována zejména v léčbě inoperabilního maligního mezoteliomu v kombinaci s cisplatinou do první linie léčby. Při transformaci lékových registrů v roce 2011 byla diagnóza maligního mezoteliomu samostatně vyčleněna a vznikl registr Pemetrexed. Poslední analýza záznamů je ze září 2012 a zahrnuje údaje od roku 2008 – celkem u 158 pacientů (z toho u dvou nejsou údaje úplné). Na sběru dat se podílelo celkem 10 onkologických center z celé ČR. Průměrný věk pacienta je 63 let. Počet pacientů ročně kolísá mezi 31 až 38 pacienty (obr. 2) s převahou mužů (68,6 %). Kouření mělo v anamnéze 60 % pacientů a 40 % pacientů bylo v expozici azbestem. Ač bylo

70 % pacientů ve III. a IV. klinickém stadiu, byli nemocní v dobré kondici. Velká většina pacientů (79 %) zahájila terapii v kombinaci s cisplatinou, 17 % s karboplatinou a takřka u všech (97,5 %) proběhlo podání v 1. linii léčby. Medián léčby je 15,3 týdne (v rozmezí od 3 do 29,3 týdne). Medián PFS byl dosažen 8,1 měsíce a medián celkového přežití 20,1 měsíce. Stabilizace onemocnění bylo dosaženo u 48,7 % pacientů s tím, že čtyři dosáhli kompletní remise. Parciální odpovědi bylo dosaženo u 25 % (39 pacientů). Většina pacientů snášela terapii velmi dobře. Ze záznamů je zřejmé, že počet pacientů příliš nekolísá a indikace této terapie má zásadní význam (97,5 % v 1. linii).

Tarceva

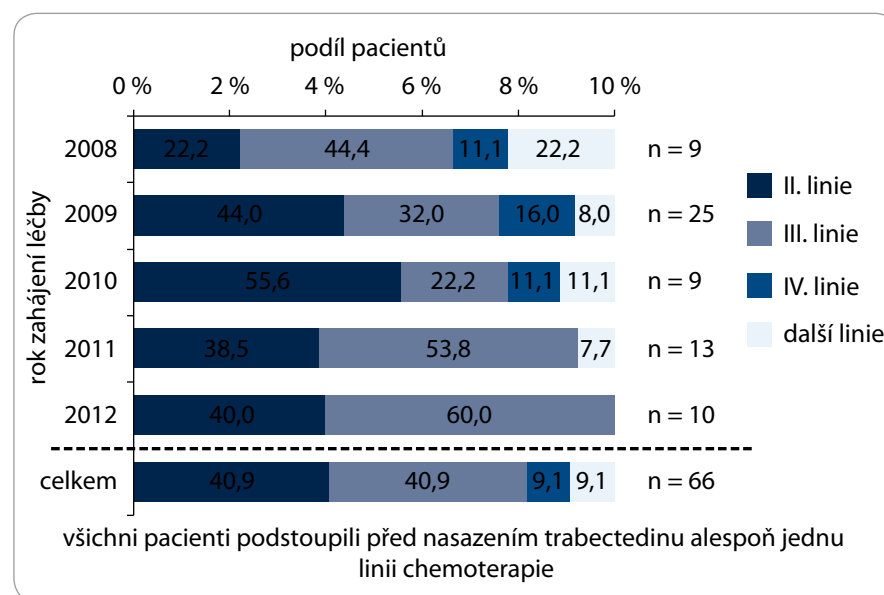
Tarceva (erlotinib) je indikována mimo jiné k léčbě metastatického karcinomu



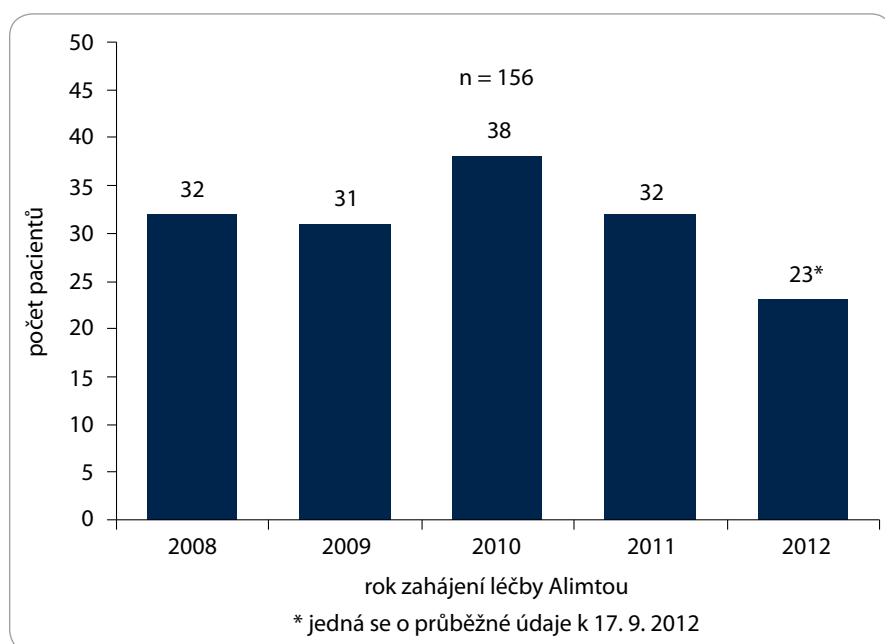
MUDr. Lukáš Pochop

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

pankreatu v kombinaci s gemcitabinem. Vznik tohoto registru je datován do roku 2009 a záznamy byly zpětně doplněny od roku 2007. Poslední analýza je z března 2012, kdy měl registr celkem 63 úplných záznamů. Maximum pacientů bylo léčeno v roce 2008 (v počtu 30), v roce 2012 byli v léčbě pouze tři pacienti. Medián věku nemocných je 60 let, mírně převažují muži (62 %) v dobrém klinickém stavu (PS 0 max. 1). U cca 68 % se jednalo o primární postižení hlavy pankreatu; u 81 % pacientů bylo one-



Obr. 1. Linie zahájení léčby trabectedinu.



Obr. 2. Počet pacientů léčených Alimtou dle data zahájení léčby.

mocnění ve III. a IV. klinickém stadiu, vyšší grade (G-3) byl stanoven ve 35 %. Při metastatickém onemocnění dominovala diseminace do jater a na peritoneum (86 %). Téměř v 85 % byl přípravek indikován v 1. linii léčby. Medián léčby je 4,9 měsíce s rozsahem 0,3–18,8 měsíce. Celkové jednoleté přežití činí pouze 31,2 % a PFS je 9,2 měsíce. Výsledky léčby ukazují, že 54 % pacientů dosáhlo stabilizace, resp. dva pacienti kompletní remise a šest pacientů parciální remise. Ze záznamů jasně vyplývá, že většina pacientů byla zařazena v dobrém klinickém stavu dle platných kritérií v 1. linii terapie a v doporučené dávce. Je však patrné, že postupně dochází k poklesu léčených pacientů, a je otázkou, která z příčin v tomto trendu hraje hlavní roli.

Yondelis

Yondelis (trabectedin) je preparát, který je indikován u pacientů s pokročilým sarkomem měkkých tkání po selhání terapie s antracykliny a ifosfamidem. Účinnost je především u liposarkomu a leiomyosarkomu. Záznamy jsou vedeny od roku 2011, ale data byla retrospektivně doplněna od roku 2008. Na

sběru se podílí osm onkologických center. Poslední analýza proběhla v prosinci roku 2012 – celkem máme 66 záznamů o léčbě. Medián věku při zahájení terapie je 51 let – mírně převažují ženy (54,5 %). Nejčastějším histologickým subtypem je leiomyosarkom s 33,3 % (22 pacientů), následně synoviální sarkom s 12,1 % (8 pacientů) a méně častý liposarkom se 7,6 % (5 pacientů). Dominovali pacienti s primární lokalizací dolních končetin s 29 %, jako druhá nejčastější lokalizace byla děloha (15,2 %). Co do rozsahu onemocnění dominovali pacienti ve IV. stadiu onemocnění (29,5 %) a nádory vyššího gradu (G-3; 39,3 %). Většina pacientů podstoupila operační výkon (92,4 %) a z operovaných byla u 57,4 % operace radikální. Z registru vyplývá, že v roce 2008 byla aplikace přes 77 % v 3. a vyšší linii, nicméně v roce 2012 se posunula aplikace do 2. a 3. linie, a to v poměru 40 % vs 60 % (obr. 1). Dle poslední analýzy podstupuje léčbu sedm pacientů. Délka podávání přípravku byla značně rozdílná, od 1 do 57 týdnů, tedy počet aplikací se pohybuje od 1 do 27 cyklů, s mediánem 4 aplikace. Tomu odpovídá i krátký PFS = 2,8 měsíce a celkové přežití = 11,7 měsíce. S tímto koreluje i vý-

sledky terapie, stabilizace onemocnění dosáhlo pouze 23,7 %, z toho kompletní remise jeden pacient a parciální remise pět pacientů. S ohledem na počet pacientů zařazených do databáze, kdy aplikace byla u různých histologických subtypů, zprvu i u značně předléčených pacientů, není možné prozatím dělat vážnější závěry. Poukazuje to na další nutnost sběru dat.

Závěr

Tyto tři malé registry nám shromažďují důležité informace. Při malém počtu záznamů je sice váha statistických dat nižší, ale i tyto získané informace nám pomohou v rozhodování v naší každodenní praxi.

Jednoznačné místo v terapeutickém spektru zaujímá Alimta u maligního mezoteliomu a z registru vyplynulo, že ročně absolvuje terapii kolem 35 pacientů. Naopak u Tarcevy došlo oproti úvodnímu stavu k jednoznačnému odklonu. Tento trend pozorujeme i u Yondelisu, ale zde mohlo hrát roli i to, že léčba v prvních letech byla ne zcela vhodně indikována u značně předléčených pacientů.

Do budoucna je třeba pokračovat v této ne zcela atraktivní práci, kterou vkládání dat představuje, abychom měli k dispozici validní analýzy dat, na základě kterých budeme schopni poskytnout našim pacientům nejvhodnější terapii.

Závěrem bych chtěl poděkovat všem kolegům, kteří se na vkládání dat podílejí.

Literatura

1. Projekty Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity. Registry.cz. Dostupné z: <http://www.registry.cz/index.php?pg=projekty&type=4>.
2. Casali PG, Blay JY. ESMO/CONTICANET/EUROBONET Consensus Panel of Experts. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 (Suppl 5): v198–v203.
3. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al. Abstract. Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG]. J Clin Oncol 2005; 23 (Suppl 16): 1.
4. Scagliotti GV, Park K, Patil S et al. Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemo-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: A risk-benefit analysis of a large phase III study. Eur J Cancer 2009; 45(13): 2298–2303.

Další linie cílené léčby u nemocných s metastatickým renálním karcinomem s progresí na léčbě pazopanibem: expertní stanovisko České kooperativní skupiny pro metastatický renální karcinom

Büchler T.¹, Fínek J.², Hájek J.³, Kocák I.⁴, Kubáčková K.⁵, Lakomý R.⁴, Melichar B.⁶, Petruželka L.⁷, Poprach A.⁴, Puzanov I.⁸, Šiffnerová H.⁹, Tomášek J.⁴, Vyzula R.⁴, Zemanová M.⁷ za Českou kooperativní skupinu pro metastatický renální karcinom

¹ Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

² Onkologické a radioterapeutické oddělení FN Plzeň

³ Klinika onkologická FN Ostrava

⁴ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁵ Radioterapeuticko-onkologické oddělení FN Motol, Praha

⁶ Onkologická klinika FN Olomouc a LF UP Olomouc

⁷ Onkologická klinika 1. LF UK a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

⁸ Division of Hematology-Oncology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, USA

⁹ Onkologické oddělení Nemocnice České Budějovice

TB, BM, JT a MZ dostali honoráře za přednášky, publikace a konzultace do společností GSK, Pfizer, Novartis a Bayer.

TB, BM, JT and MZ received lecture, publication and consultation honoraria from GSK, Pfizer, Novartis and Bayer.



doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

Onkologická klinika 1. LF UK

a Thomayerovy nemocnice

Vídeňská 800

140 59 Praha

e-mail: tomas.buchler@ftn.cz

Úvod

Pazopanib (Votrient) je registrován pro první linii léčby metastatického renálního karcinomu (mRCC) pro pacienty s dobrou a střední prognózou a pro druhou linii léčby u nemocných s progresí na léčbě cytokiny. Je tyrozinkinázovým inhibítorem (TKI) s účinností hlavně na receptory VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)-1, -2 a -3, PDGFR (Platelet-Derived Growth Factor Receptor) a c-kit. Doporučená dávka pazopanibu je 800 mg perorálně jednou denně. Ve studii fáze III prodloužil pazopanib signifikantně přežití bez progresu (PFS) ve srovnání s placebem (9,2 vs 4,2 měsíce HR (95% CI) = 0,46 (0,34–0,62)) [1]. Podle nedávno zveřejněných výsledků studie COMPARZ je pazopanib v první linii léčby ekvivalentní dalšímu TKI sunitinibu (Sutent) z hlediska léčebných výsledků (PFS pazopanib 8,4 měsíce, sunitinib 9,5 měsíce, HR (95% CI) = 1,047 (0,898–1,22)) a vý-

hodnější v řadě parametrů z hlediska toxicity [2]. Studie COMPARZ a další randomizovaná studie PISCES dále prokázaly lepší subjektivní snášenlivost pazopanibu ve srovnání se sunitinibem [3]. Léčbu pazopanibem zahajujeme v dávce 800 mg jednou denně (IB) [1]. Zahájení nižší dávkou s postupnou titrací nemá oporu v randomizovaných studiích.

Možnosti terapie po progresi na pazopanibu a důkazy z klinických studií

V České republice je pazopanib dostupný od roku 2011 a podle poslední aktualizace registru RENIS jím bylo nebo je léčeno 111 pacientů s mRCC [4]. Většina z těchto nemocných je při progresi schopna další cílené terapie. Dosud nemáme k dispozici výsledky randomizovaných studií, na nichž by bylo možné postavit doporučení pro další cílenou terapii u nemocných progredujících na pa-

zopanibu. Úhradový dodatek Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) rovněž neposkytuje vodítko pro sekvenční terapii v této situaci [5].

Zásadními randomizovanými studiemi sekvenční terapie jsou studie RECORD-1 a studie AXIS [6,7].

Podklad pro indikaci perorálního inhibitoru mTOR (Mammalian Target Of Rapamycin) everolimu (Afinitor) u pacientů s nádory progredujícími při léčbě TKI přinesla randomizovaná studie fáze III RECORD-1. V této studii byl everolimus srovnáván s placebem u pacientů se světlebuněčným mRCC po progresi na léčbě sunitinibem, multikinázovým inhibítorem sorafenibem (Nexavar) nebo oběma jmenovanými cílenými léky. Část pacientů byla navíc předléčena cytokiny a/nebo bevacizumabem (Avastin), protilátkou proti VEGF. Překřížení (cross-over) z ramene s placebem do aktivního ramene po

Tab. 1. Výhody a nevýhody sekvenční léčby jednotlivými cílenými léky u pacientů s progresí na léčbě pazopanibem.

Lék	Pro	Proti
everolimus	Pazopanib je TKI podobný sunitinibu nebo sorafenibu. Účinnost terapie everolimem byla prokázána u pacientů s progresí na léčbě sunitinibem a/nebo sorafenibem (IB) [1].	Sekvence pazopanib-everolimus nebyla vyzkoušena v prospektivní studii. Everolimus nemá po pazopanibu úhradu a je nutné individuálně žádat pojišťovnu o schválení úhrady pro každého pacienta.
sunitinib	Existují výsledky nerandomizovaných retrospektivních studií, podle nichž je sekvence TKI-TKI-mTOR lepší než TKI-mTOR-TKI (IIID) [9]. Indikační omezení SÚKL umožňuje úhradu sunitinibu po pazopanibu.	Sekvence pazopanib-sunitinib nebyla vyzkoušena v prospektivní studii. Pokud jsou pacienti již před pazopanibem předlěčeni cytokiny (event. s bevacizumabem), případně dále nasazený everolimus se dostane do 4. linie, v níž nemá schválenou úhradu.
sorafenib	Existují výsledky nerandomizovaných retrospektivních studií, podle nichž je sekvence TKI-TKI-mTOR lepší než TKI-mTOR-TKI (IIID) [9].	Sekvence pazopanib-sorafenib nebyla vyzkoušena v prospektivní studii. Pokud jsou pacienti již před pazopanibem předlěčeni cytokiny (event. + bevacizumabem), everolimus se dostane do 4. linie, v níž nemá schválenou úhradu. Je nutné individuálně žádat pojišťovnu o schválení úhrady sorafenibu pro každého pacienta.
axitinib	Pazopanib je TKI podobný sunitinibu nebo sorafenibu. Účinnost terapie axitinibem byla prokázána v randomizované studii u pacientů s progresí na léčbě sunitinibem a/nebo cytokiny (IB) [7].	Sekvence pazopanib-axitinib nebyla vyzkoušena v prospektivní studii. Pokud jsou pacienti již před pazopanibem předlěčeni cytokiny (event. + bevacizumabem), případně dále nasazený everolimus se dostane do 4. linie, v níž nemá schválenou úhradu. Axitinib nemá zatím stanovenou úhradu ani cenu, je nutné individuálně žádat pojišťovnu o schválení úhrady pro každého pacienta.
individualizovaná léčba: TKI (sunitinib, axitinib nebo sorafenib) u pacientů s dobrou odpovědí na pazopanib nebo everolimus u pacientů bez klinické odpovědi na pazopanib	Retrospektivní výsledky naznačují korelaci mezi odpovědí nádoru (clinical benefit – CR + PR + SD) při prvním a druhém TKI (IIID) [10].	Sekvenční analýzy pazopanibu a jiných cílených léků zatím nejsou k dispozici. Retrospektivní analýzy u pacientů léčených jinými TKI ukazují, že délka odpovědi (PFS) na první TKI je špatným vodítkem pro nasazení dalšího TKI (IIID) [10,11]. Další nevýhody/omezení viz výše u individuálních léků.

progresi bylo povoleno a tuto možnost využilo až 76 % pacientů. Studie prokázala prodloužení přežití bez progresu u pacientů léčených everolimem, ale možná i vzhledem ke značnému překřížení ramen se nepodařilo prokázat prodloužení celkového přežití [6,8].

Axitinib (Inlyta) je velmi potentní tyrozinkinázový inhibitor druhé generace s účinností na VEGFR-1, -2 a -3, PDGFR a c-kit. Iničiální dávka axitinibu je 5 mg per os dvakrát denně s možností eskalace až na 10 mg dvakrát denně u pacientů, u nichž nenastala dekompenzace hypertenze nebo jiné závažné nežádoucí účinky. Do studie AXIS, která se stala podkladem pro re-

gistraci axitinibu, byli zařazováni nemocní po předchozí léčbě sunitinibem, bevacizumabem, cytokiny nebo temsirolimem. Axitinib prodlužoval PFS více než sorafenib, i když nikoli v podskupinách nemocných předlěčených bevacizumabem nebo temsirolimem (obě kohorty byly však velmi malé) [7].

Z hlediska současných poznatků o systémové terapii mRCC je několik možností následující terapie pacientů s progresí na pazopanibu, jejichž stav umožňuje a vyžaduje systémovou léčbu (tab. 1). U této léčby je kromě důkazů ve smyslu medicíny založené na důkazech nutné posuzovat i možnost úhrady dané léčby v klinické praxi v ČR.

Doporučení expertů

U nemocných s mRCC by mělo být vždy preferenčně zvažováno zařazení do klinické studie.

Všechna níže uvedená doporučení jsou úrovně stupně E (založené na důkazech úrovně IV a V), pokud není uvedeno jinak. Léky označené * nemají v této situaci úhradu a je nutné o jejich úhradu u konkrétního pacienta žádat příslušnou zdravotní pojišťovnu.

1. U nemocných, kteří dosáhnou během terapie pazopanibem stabilizaci onemocnění nebo regrese nádoru (hodnoceno podle restagingu po třech měsících léčby), lze doporučit ve druhé linii nasazení jiného tyrozinkinázového inhibitoru - sunitinibu

Tab. 2. Stupně doporučení a úrovně důkazů podle zásad medicíny založené na důkazech.**Stupně doporučení:**

- A. Doporučení podpořené nejméně dvěma studiemi úrovně I.
- B. Doporučení podpořené jen jednou studií úrovně I.
- C. Doporučení podpořené pouze studiemi úrovně II.
- D. Doporučení podpořené nejméně jednou studií úrovně III.
- E. Doporučení podpořené důkazy úrovně IV nebo V.

Úrovně důkazů:

- I. Randomizované studie na velkém počtu jednotlivců s jednoznačnými výsledky.
- II. Randomizované studie na malém počtu jednotlivců s ne zcela jednoznačnými výsledky.
- III. Nerandomizované studie se současnými kontrolními skupinami jednotlivců.
- IV. Nerandomizované studie s historickými kontrolními skupinami jednotlivců, zkušenostmi a názory expertů.
- V. Kazuistiky, nekontrolované studie, zkušenosti a názory expertů.

nebo axitinibu* (možnost podání sora-
fenibu* v této indikaci je při kon-
traindikacích sunitinibu a axitinibu).

2. Při další progresi (tj. po dvou TKI,
z nichž jeden je sunitinib nebo sora-
fenib) je doporučena terapie evero-
limem (IB).
3. U nemocných s prokázanou pro-
gresí po třech měsících léčby pazo-
panibem lze doporučit ve druhé linii
nasadit everolimus*.
4. U nemocných s progresí po pazo-
panibu a everolimu je možno zvážit
další linii léčby některým TKI (suniti-
nib*, axitinib*).

Literatura

1. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al. Pazopanib in lo-
cally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results

of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(6):
1061–1068.

2. Motzer R, Hudson TE, Reeves J et al. Randomized,
open-label, phase III trial of pazopanib versus suniti-
nib in first-line treatment of patients with metastatic
renal cell carcinoma (mRCC): results of the COMPARZ
trial. Presented at: 2012 European Society for Medi-
cal Oncology; Vienna, Austria; October 1, 2012. Abstract
LBA 8.

3. Escudier B, Porta C, Bono B et al. Patient preference
between pazopanib and sunitinib: Results of a rando-
mized double-blind, placebo-controlled, cross-over
study in patients with metastatic renal cell carcinoma –
PISCES study, NCT 01064310. ASCO 2012; Abstract
CRA4502.

4. Hejduk K, Brabec P, Borlíček Z et al. Analytický re-
port z klinického registru Renis (Votrient/pazopa-
nib) k 8.10.2012. <http://www.linkos.cz/prehled-registru/klinicky-registr-renis-1/#Votrient> (přístup
14. 11. 2012).

5. SÚKL. <http://www.sukl.cz/modules/medication/> (pří-
stup 14. 12. 2012).

6. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Efficacy of eve-
rolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-

-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lan-
cet* 2008; 372(9637): 449–456.

7. Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al. Comparative effecti-
veness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell
carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;
378(9807): 1931–1939.

8. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Phase 3 trial of
everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final re-
sults and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;
116(18): 4256–4265.

9. Iacovelli R, Santoni M, Di Lorenzo et al. Progression free
survival (PFS) and overall survival (OS) in patients recei-
ving 3 targeted therapies (TTs) for metastatic renal-cell
carcinoma (mRCC). *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 9). Abs-
tract 818P.

10. Büchler T, Pavlik T, Bortlcek Z et al. Objective response
and time to progression on sequential treatment with su-
nitinib and sorafenib in metastatic renal cell carcinoma.
Med Oncol 2012; 29(5): 3321–3324.

11. Al-Marrawi MY, Rini BI, Harshman LC et al. The asso-
ciation of clinical outcome to front-line VEGF-targeted
therapy with clinical outcome to second-line VEGF-targe-
ted therapy in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) pa-
tients (Pts). *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl): A 4555.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané dne 18. 12. 2012 v Praze naleznete na www.linkos.cz

Tematický seznam publikací vydaných v Klinické onkologii v roce 2012

Připomínáme, že na internetových stránkách časopisu Klinická onkologie (www.linkos.cz) je dostupný speciální vyhledávač („Hledání článků“), kterým jednoduše naleznete článek na požadované téma nebo od příslušného autora a který Vám vyhledané publikace převede přímo do formátu citace (stisknutím příkazu „Vygenerovat seznam literatury“). V databázi jsou všechny publikace vydané v Klinické onkologii od roku 1988. Řada článků přitom obsahuje velmi cenné historické údaje z prostředí české a slovenské onkologie.

Prevence, hereditární nádorové syndromy

Vasovčák P, Foretová L, Puchmajerová A et al. Juvenilní polypózní syndrom. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl): S16–S17.

Křepelová A, Puchmajerová A, Vasovčák P et al. Syndrom Birt-Hogg-Dubé. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl): S18–S20.

Musil Z, Vícha A, Zelinka T et al. Hereditární feochromocytom a paragangliom. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl): S21–S26.

Vasovčák P, Puchmajerová A, Křepelová A. Rhabdoidné nádory. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl): S27–S29.

Puchmajerová A, Vasovčák P, Macháčková E et al. Hereditární difuzní karcinom žaludku. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl): S30–S33.

Ilenčíková D. Syndróm konstitučního deficitu mismech opravného systému (CMMR-D) – kazuistika rodiny s bialelickou MSH6 mutáciou. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl): S34–S38.

Ilenčíková D, Čížmarová M, Krajčiová A et al. Klinické dysmorfické syndromy s tumorigenézou. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl): S39–S48.

Foretová L, Štěrbá J, Opletal P et al. Li-Fraumeni syndrom – návrh komplexní preventivní péče o nosiče TP53 mutace s použitím celotělové magnetické rezonance. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl): S49–S54.

Plevová P, Hladíková A, Tesařová M. Hereditární leiomyomatóza a renální karcinom – HLRCC/Mnohočetná kožní a děložní leiomyomatóza – MCUL. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl): S55–S58.

Pohlreich P, Kleibl Z, Kleiblová P et al. Klinický význam analýz genů středního rizika pro hodnocení rizika vzniku karcinomu prsu a dalších nádorů v České republice. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl): S59–S66.

Plevová P, Hladíková A. Genetické poradenství u mužů nosičů mutací v genech *BRCA1* a *BRCA2*. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl): S67–S73.

Spurná Z, Dražan L, Foretová L et al. Vliv profylaktické mastektomie s rekonstrukcí na kvalitu života žen s *BRCA* pozitivitou. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl): S74–S77.

Dražan L, Veselý J, Hýža P et al. Chirurgická prevence karcinomu prsu u pacientek s dědičným rizikem. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl): S78–S83.

Raszyková L, Hořínová V, Texl P. Preimplantační genetická diagnostika (PGD) hereditárních nádorových syndromů. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl): S84–S86.

Heczková M, Macháčková E, Jirsa M et al. Hodnocení variant nejasného významu v genu *BRCA2*. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl): S87–S95.

Palácová M, Krásenská M, Ondračková A et al. Diagnostika nádorů prsu ve skupině rizikových žen – vlastní zkušenosti. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl): S96–S98.

Klinické a léčivé registry

Jurečková A, Kocáková I, Vyzula R. Klinický registr GIST. *Klin Onkol* 2012; 25(2): 135–138.

Grell P, Hejduk K, Vyzula R. Klinický registr BREAST. *Klin Onkol* 2012; 25(3): 216–218.

Poprach A, Büchler T, Bortlíček Z et al. Klinický registr RENIS. *Klin Onkol* 2012; 25(4): 299–301.

Špelda S, Skříčková J, Bortlíček Z et al. Klinický registr TULUNG. *Klin Onkol* 2012; 25(5): 383–384.

Němeček R, Tomášek J, Hejduk K et al. Klinický registr CORECT. *Klin Onkol* 2012; 25(6): 480–485.

Nádory hlavy a krku

Halámka M, Feltl D, Cvek J et al. Projekt HARDROCK: parametrický sběr a analýza dat pacientů s nádory hlavy a krku na Klinice onkologické FN Ostrava – důraz na význam frakcionace a definice cílového objemu v radioterapii. *Klin Onkol* 2012; 25(4): 274–281.

Gynekologické malignity

Křepinská E, Chmelařová M, Laco J et al. Jaký je prognostický význam molekulárně genetických faktorů u karcinomu endometria? *Klin Onkol* 2012; 25(4): 282–286.

Klačko M, Babala P, Mikloš P et al. Sarkómy maternice – přehled. *Klin Onkol* 2012; 25(5): 340–345.

Sedláková I, Laco J, Tošner J et al. Proteiny rezistence a chemorezistence u pacientek s karcinomem ovaria. *Klin Onkol* 2012; 25(6): 457–463.

Hematoonkologie

Čumová J, Jedličková L, Potěšil D et al. Srovnávací proteomická analýza krevní plazmy pacientů s mnohočetným myelomem léčených režimy s bortezomibem. *Klin Onkol* 2012; 25(1): 17–25.

Vokurka S, Koza V, Jungová A et al. Výskyt malignit a dispenzarizace dárců krvetvorných buněk – výsledky sledování Hematologicko-onkologického oddělení FN Plzeň a Českého národního registru dárců dřene. *Klin Onkol* 2012; 25(1): 42–46.

Adam Z, Matýšková M, Tomiška M et al. Šestileté sledování pacienta s mnohočetnou angiomatózou postihující skelet, břišní i hrudní dutinu a stěnu trávicí trubice. *Klin Onkol* 2012; 25(1): 47–62.

Al-Sahmani M, Trnavská I, Antošová M et al. Prognostický význam morfologického hodnocení u mnohočetného myelomu. *Klin Onkol* 2012; 25(2): 103–109.

Vanicek J, Szturcz P, Rehak Z et al. Benefits of Individual Imaging Methods for Diagnosis and Monitoring of Activity of Multiple Myeloma. *Klin Onkol* 2012; 25(3): 166–172.

Vokurka S, Koza V, Vozobulová V et al. Angioimunoblastický T-lymfom (AITL) jako velmi nepříznivá malignita – zkušenost centra. *Klin Onkol* 2012; 25(3): 206–2011.

Jindra P, Žejšková L, Peková S et al. Pacient s B-CL s anamnézou darování krvetvorných buněk nepřibuznému pacientovi – retrospektivní sledování vývoje nemoci a důsledky pro příjemce. *Klin Onkol* 2012; 25(3): 212–215.

Fišerová B, Kubiczková L, Ševčíková S et al. Význam mikroprostředí kostní dřene v patogenezi mnohočetného myelomu. *Klin Onkol* 2012; 25(4): 234–240.

Adam Z, Szturcz P, Ďuraš J et al. Léčba histiocytózy z Langerhansových buněk kladribinem dosáhla u 9 z 10 dospělých pacientů dlouhodobé kompletní remise. *Klin Onkol* 2012; 25(4): 255–261.

Ševčíková S, Novák L, Kubiczková L et al. Molekulární podstata Waldenströmovy makroglobulinemie. *Klin Onkol* 2012; 25(6): 413–420.

Nádory CNS

Třebický F, Kubeš J, Bartoš R et al. Léčba nízkostupňového gliomu supratentoriální oblasti mozku po neurochirurgické subtotalní resekci s projevy objemového up-gradingu. *Klin Onkol* 2012; 25(4): 294–298.

Doleželová H, Hynková L, Pospíšil P et al. Výsledky léčby mozkových tumorů stereotaktickou radioterapií a radiochirurgií. *Klin Onkol* 2012; 25(6): 445–451.

Nádory kůže a melanom

Bartos V, Adamicova K, Kullova M et al. Comparision of Histological Types of Primary and Subsequent Relapsing Basal Cell Carcinomas of the Skin. *Klin Onkol* 2012; 25(4): 262–266.

Arenbergerová M, Puzanov I. Mutace *BRAF*: nový přístup k cílené léčbě melanomu. *Klin Onkol* 2012; 25(5): 323–328.

Heneberg P. Dabrafenib: nový inhibitor hyperaktivní kinázy B-RAF. *Klin Onkol* 2012; 25(5): 333–339.

Nádory plic a pleury

Fiala O, Pešek M, Fínek J et al. Mutace genu *EGFR* u pacientů s pokročilým NSCLC. *Klin Onkol* 2012; 25(4): 267–273.

Vašíková A. *EML4-ALK* fúzní gen u pacientů s plicním karcinomem: biologie, diagnostika a cílená terapie. *Klin Onkol* 2012; 25(6): 434–439.

Prouzová Z, Brychtová S. Paraneoplastický neurologický syndrom u 64letého pacienta s malobuněčným karcinomem plic – kazuistika. *Klin Onkol* 2012; 25(6): 471–475.

Nádory trávicí soustavy

Čečka F, Jon B, Dvořák J et al. Paliativní chirurgická léčba nádorů pankreatu a periampulární oblasti. *Klin Onkol* 2012; 25(2): 117–123.

Ioannidis O, Iordanidis F, Fidanis T et al. Duodenal Gastrointestinal Stromal Tumor Presenting with Acute Upper Gastrointestinal Bleeding Treated with Segmental Resection. *Klin Onkol* 2012; 25(2): 130–134.

Fínek J. Hepatocelulární karcinom – dlouhodobě léčitelné onemocnění. *Klin Onkol* 2012; 25(4): 287–289.

Krajcovicova I, Boljesikova E, Sandorova M et al. Preoperative Radiotherapy of Locally Advanced Rectal Cancer: Clinical Outcome of Short-Course and Long-Course Treatment with or without Concomitant Chemotherapy. *Klin Onkol* 2012; 25(5): 364–369.

Büchler T, Nohejlová Medková A, Kupec M et al. Porovnání nákladů u režimů XELOX a FOLFOX-4 v léčbě kolorektálního karcinomu. *Klin Onkol* 2012; 25(6): 440–444.

Ioannidis O, Iordanidis F, Paraskevas G et al. Incidentally Discovered White Subcapsular Liver Nodules during Laparoscopic Surgery: Biliary Hamartoma and Peribiliary Gland Hamartoma. *Klin Onkol* 2012; 25(6): 468–470.

Burkon P, Slampa P, Kazda T et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Colorectal Cancer Liver Metastases; Early Results. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl 2): 2S93–2S97.

Podpůrná léčba

Maňásek V, Soumarová R, Kociánová I et al. Žilní vstupy v onkologii. *Klin Onkol* 2012; 25(1): 9–16.

Šípek J, Raudenská J, Javůrková A. Lékařská psychologie ve zdravotnictví. *Klin Onkol* 2012; 25(1): 68.

Hajtmánová E, Murín P, Kinclová I et al. Tyreopatie u žien s karcinómom prsníka. *Klin Onkol* 2012; 25(2): 124–129.

Záhumenský J, Feldmár P, Kučera E et al. Reprodukční funkce u onkologických pacientek. *Klin Onkol* 2012; 25(3): 173–177.

Viswanath L, Bindhu J, Krishnamurthy B et al. Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) Accelerates Healing of Radiation Induced Moist Desquamation of the Skin. *Klin Onkol* 2012; 25(3): 199–205.

Sochor M, Pelikánová Z, Šercl M et al. Septické komplikace intravenózních portových systémů – kazuistiky a přehled literatury. *Klin Onkol* 2012; 25(5): 375–381.

Tomášek J, Prášek J, Kiss I et al. Hodnocení jaterní funkce v onkologické praxi. *Klin Onkol* 2012; 25(6): 427–433.

Kraft Rovere R, Dagnoni C, Gomes Corrêa CE et al. Profile of Cancer Patients Treated at the Emergency Room of a Tertiary Cancer Care Centre in Southern Brazil. *Klin Onkol* 2012; 25(6): 452–456.

Brančíková D, Ostržížková L, Protivánková M et al. Kazuistika: Podpůrná léčba u pacientky s rozsáhlým tumorem ovaria. *Klin Onkol* 2012; 25(6): 464–467.

Nádory prsu

Svoboda M, Navrátil J, Fabian P et al. Triple-negativní karcinom prsu: analýza souboru pacientek diagnostikovaných a/nebo léčených v Masarykově onkologickém ústavu v letech 2004 až 2009. *Klin Onkol* 2012; 25(3): 188–198.

Nádory močového traktu a varlat

- Bilecová-Rabajdová M, Varga J, Urban P et al. Nové a klinicky využívané onkomarkery karcinómu močového mechúra. *Klin Onkol* 2012; 25(3): 162–165.
- Buchler T, Dusek P, Brisuda A et al. Positron Emission Tomography and Clinical Predictors of Survival in Primary Extragonadal Germ Cell Tumors. *Klin Onkol* 2012; 25(3): 178–183.
- Mrinakova B, Ondrus D, Kajo K et al. Paratesticular Mesothelioma in Young Age. Case Report. *Klin Onkol* 2012; 25(4): 290–293.

Sarkomy, nádory pojivové tkáně a jiné vzácné malignity

- Hlavatá Z, Porsok Š. Agresivní fibromatóza: geneticko-biologické korelace. *Klin Onkol* 2012; 25(2): 85–90.
- Hlavatá Z, Porsok Š. Agresivní fibromatóza: klinické aspekty. *Klin Onkol* 2012; 25(2): 91–96.
- Šefr R, Ondrák M, Krsíčka P et al. Onkologie v obrazech: Liposarcoma retroperitonei permagnum. *Klin Onkol* 2012; 25(4): 306.
- Adámková Krákorová D, Veselý K, Zambo I et al. Prognostické faktory konvenčního osteosarkomu dospělých pacientů. *Klin Onkol* 2012; 25(5): 346–358.
- Svoboda M, Grell P, Němeček R et al. Generalizovaný Kaposiho sarkom. *Klin Onkol* 2012; 25(5): 394.

Výzkum a vývoj v onkologii

- Kopecký J, Slovák L, Priester P et al. Změny imunologické reaktivity u onkologických pacientů. *Klin Onkol* 2012; 25(2): 97–102.
- Báľentová S, Hajtmanová E, Kinclová I et al. Radiation-induced Long-term Alterations in Hippocampus under Experimental Conditions. *Klin Onkol* 2012; 25(2): 110–116.
- Slabý O. MikroRNA vstupují do klinického testování. *Klin Onkol* 2012; 25(2): 139–142.
- Jurajda M, Talach T, Kostřica R et al. Genetické pozadí ototoxicity cisplatiny. *Klin Onkol* 2012; 25(3): 184–187.
- Šána J, Faltejsková P, Svoboda M et al. Dlouhé nekódující RNA a jejich význam u nádorových onemocnění. *Klin Onkol* 2012; 25(4): 246–254.
- Brdička R. Hmotná podstata genetických informací – nukleové kyseliny. *Klin Onkol* 2012; 25(5): 329–332.
- Kubatka P, Kalická K, Bojková B et al. Neoplastické účinky indometacinu v N-metyl-N-nitrozourea indukované mamární karcinogeneze u samic potkanov. *Klin Onkol* 2012; 25(5): 359–363.
- Rybářová S, Muri J, Hodorová I et al. Význam stanovování exprese DNA reparačních mechanismů u nemalobunkového karcinómu plic. *Klin Onkol* 2012; 25(5): 370–374.
- Tatarkova Z, Kuka S, Petras M et al. Why Mitochondria are Excellent Targets for Cancer Therapy. *Klin Onkol* 2012; 25(6): 421–426.
- Vojtesek B, Valik D. RECAMO – ...through Cancer Research towards Applied Molecular Oncology; Where, Why and How. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl 2): 255–257.
- Orzol P, Nekulova M, Vojtesek B et al. p63 – an Important Player in Epidermal and Tumour Development. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl 2): 2511–2515.
- Veselska R, Skoda J, Neradil J. Detection of Cancer Stem Cell Markers in Sarcomas. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl 2): 2516–2520.

- Zdrzilova-Dubská L, Valik D, Budinska E et al. NKT-like Cells are Expanded in Solid Tumour Patients. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl 2): 2521–2525.
- Kankova K, Hrstka R. Cancer as a Metabolic Disease and Diabetes as a Cancer Risk? *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl 2): 2526–2531.
- Ponnuswamy A, Fahraeus R. The Regulation of p53 Synthesis. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl 2): 2532–2537.
- Trcka F, Vojtesek B, Muller P. Protein Quality Control and Cancerogenesis. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl 2): 2538–2544.
- Durech M, Vojtesek B, Muller P. The Many Roles of Molecular Chaperones and Co-chaperones in Tumour Biology. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl 2): 2545–2549.
- Pilatova K, Zdrzilova-Dubská L et al. The Role of Platelets in Tumour Growth. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl 2): 2550–2557.
- Bienertova-Vasku J, Lungova A, Bienert P et al. Circulating Levels of B-cell Activating Factor in Paediatric Patients with Malignancy With or without Cancer-Related Cachexia. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl 2): 2558–2563.
- Hernychova L, Nekulova M, Potesil D et al. A Combined Immunoprecipitation and Mass Spectrometric Approach to Determine ΔNp63-Interacting Partners. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl 2): 2564–2569.
- Faktor J, Dvorakova M, Maryas J et al. Identification and Characterisation of Pro-metastatic Targets, Pathways and Molecular Complexes Using a Toolbox of Proteomic Technologies. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl 2): 2570–2577.
- Holub P, Greplova K, Knoflickova D et al. The Biobanking Research Infrastructure BBMRI_CZ: A Critical Tool to Enhance Translational Cancer Research. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl 2): 2578–2581.
- Demlova R, Obermannova R, Valik D et al. Phase I Trial in Oncology – Theory and Practice. *Klin Onkol* 2012; 25(Suppl 2): 2598–25101.
- Neradil J, Pavlasova G, Veselska R. New Mechanisms for an Old Drug; DHFR- and non-DHFR-mediated Effects of Methotrexate in Cancer Cells. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl 2): 2587–2592.

Nádory u dětí

- Ilenčíková D, Sýkora J, Mikulášová Z et al. Identifikace molekulárních markerů u dětí s akutní myeloblastovou leukémií (AML). *Klin Onkol* 2012; 25(1): 26–35.

Zobrazovací metody

- Raneta O, Ondruš D, Bella V. Utilisation of Electrical Impedance Tomography in Breast Cancer Diagnosis. *Klin Onkol* 2012; 25(1): 36–41.
- Opletal P, Standara M. CT kolonografie – přehled vývoje metodiky a indikací. *Klin Onkol* 2012; 25(4): 241–245.
- Adam J, Bolcak K, Kaderavek J et al. Development and Use of Non-FDG PET Radiopharmaceuticals at the Masaryk Memorial Cancer Institute. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl 2): 2582–2586.

Vzdělávání v onkologii

- Duda M, Ryska M, Antoš F et al. Nové možnosti vzdělávání českých chirurgů v onkochirurgii. *Klin Onkol* 2012; 25(1): 63–64.

Afinitor® ...a cesta může pokračovat

Afinitor® je indikován k léčbě pacientů s pokročilým karcinomem ledviny po selhání léčby inhibitory tyrosinkinázy.^{1,2,3} Je to první 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 postmenopauzálních žen s hormonálně pozitivním HER2 negativním pokročilým karcinomem prsu bez symptomatického viscerálního postižení s recidivou nebo progresí onemocnění po předchozí léčbě nesteroidním inhibitory aromatáz.* 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 s mírným zhoršením funkce jater (Child-Pugh A) je doporučená dávka 7,5 mg denně, u pacientů se středním zhoršením funkce jater (Child-Pugh B) je doporučená dávka 5 mg denně, u pacientů se závažným zhoršením funkce jater (Child-Pugh C) se podávání Afinitoru v dávce 2,5 mg denně doporučuje jen v případech, kdy očekávaný prospěch převáží míru rizika.* **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné deriváty rapamycinu nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku.

Zvláštní upozornění: U 12 % pacientů užívajících Afinitor byla popsána neinfekční pneumonitida, která je skupinovým účinkem derivátů rapamycinu. Při výskytu středně závažných příznaků by mělo být zváženo přerušení léčby až do zlepšení příznaků. Při léčbě Afinitemorem mohou být pacienti náchylnější k bakteriálním, plísňovým nebo protozoárním infekcím, včetně infekcí oportunními patogeny. U pacientů užívajících Afinitor byly popsány lokalizované a systémové infekce zahrnující pneumonie, jiné bakteriální infekce, invazivní plísňové infekce a virové infekce včetně reaktivace 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 effluxní pumpy P-glykoproteinu (Pgp). *Při užívání Afinitoru v kombinaci s perorálně podávanými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem by mělo být z důvodu potenciálních lékových interakcí dbáno opatrnosti.* Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat. Porucha hojení ran je obecným účinkem derivátů rapamycinu, včetně Afinitoru. **Interakce:** Inhibitory CYP3A4 nebo Pgp, které mohou zvyšovat koncentrace everolimu v krvi: ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telithromycin, klaritromycin, nefazodon, ritonavir, atazanavir, sachinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, erythromycin,

verapamil, perorálně podávaný cyklosporin, flukonazol, diltiazem, amprenavir, fosamprenavir, grapefruitový džus nebo jiné potraviny ovlivňující CYP3A4/Pgp. Induktory CYP3A4 nebo Pgp, které mohou snižovat koncentrace everolimu v krvi: rifampicin, kortikosteroidy (např. dexametazon, prednizon, prednizolon), karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz, nevirapin, třezalka tečkovaná. Everolimus může ovlivnit biologickou dostupnost souběžně podávaných léků, které jsou substráty CYP3A4 a/nebo Pgp. Imunitní odpověď na očkování může být ovlivněna a proto může být očkování během léčby Afinitemorem méně účinné. V průběhu léčby by neměly být k očkování použity živé vakcíny. **Těhotenství a kojení:** *Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby a 8 týdnů po ukončení léčby everolimem vysoce 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, deprese, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, palmoplantární erytrodysestezie (hand-foot syndrom), erytém, kožní exfoliace, akneiformní dermatitida, onychoklaxe, 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 uchovávání:** 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: 18.12.2012. 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 další indikace (léčba pankreatických neuroendokrinních tumorů a léčba pokročilého HER2 negativního karcinomu prsu) nebyla úhrada dosud stanovena.

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

Literatura: 1. Oudard S et al. Expert Rev. Anticancer Ther. 9(6), 705-717 (2009). 2. J of the National Comprehensive Cancer Network, vol 7, Nr 6. June 2009. 3. de Reijke TM, Bellmunt J et al. EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer, EJC 45(2009) 765-773. 4. Afinitor - Souhrn údajů o přípravku, 12/2012

AFINITOR®
(everolimusum) tablety

NOVARTIS
ONCOLOGY

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

AFI003/01/2013

Instrukce pro autory – příprava příspěvku k publikování v časopisu Klinická onkologie

I. OBECNÉ INFORMACE

- Časopis Klinická onkologie **přijímá k publikaci originální práce, přehledové články, kazuistiky a ostatní rukopisy** (aktuality, informace, dopisy redakci, diskuze, sdělení, zprávy ze sjezdů, recenze knih a další oznámení).
- Články by měly být původní a obsahovat jinde nepublikované skutečnosti. Podmíněně lze publikovat poznatky, které byly publikovány v nerecenzované formě anebo formou abstrakt.
- Přijímány jsou články **v češtině, slovenštině a v angličtině**.
- Články a ostatní příspěvky zasílejte prostřednictvím on-line redakčního systému dostupného na adrese <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>. Obdržení článku je redakcí potvrzeno automatickou korespondencí, pakliže se tak do 2 pracovních dnů nestane, prosíme, kontaktujte redakci (klinickaonkologie@mou.cz) k ověření situace. V systému budete moci po přihlášení se svým uživatelským jménem a heslem sledovat, v jakém stadiu redakčního zpracování se Váš příspěvek nachází. Poté Vám také bude e-mailem sdělen výsledek recenzního řízení.
- Materiály **převzaté z jiných pramenů a publikací** mohou být publikovány jen s písemným souhlasem vlastníka autorských práv (nejčastěji nakladatelství, které publikaci vydalo).
- Články k publikaci jsou vybírány výkonnou redakční radou jednou měsíčně. Každý rukopis originální práce, přehledové práce a kazuistiky je hodnocen v recenzním řízení (*peer review*), přičemž se zachovává oboustranná anonymita. Pro přijetí manuskriptu k publikaci redakční rada vyžaduje pozitivní hodnocení dvou hodnotících expertů. Jsou-li posudky kontroverzní, je vyžádán další nezávislý posudek, nebo rozhoduje výkonná redakční rada.

- Autoři před konečným tiskem obdrží z nakladatelství Ambit Media, a.s., článek v pdf souboru ke **korektuře chyb** podle ČSN 88 0410. Je třeba bezpodmínečně dodržet termín vrácení autorské korektury určený odpovědným redaktorem pro každé číslo.
- Příprava rukopisu vychází z příslušných ČSN a musí splňovat pravidla pro publikování v biomedicínských časopisech stanovených organizací ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors).

II. PŘÍPRAVA PŘÍSPĚVKU

Články musí být vytvořeny v textových editorech programů **Microsoft Word** nebo **OpenOffice**, alternativně lze zvolit jiný editor a uložit soubor ve formátu RTF.

1. Název příspěvku / Title

Stručný a výstižný **název práce** v českém, nebo slovenském, jazyce a anglický překlad názvu. Pokud je primárním jazykem angličtina, připravte český, nebo slovenský překlad názvu práce. Podobně postupujte i v případě souhrnu.

2. Souhrn (abstrakt) / Summary

Souhrn je vyžadován pouze u původní práce, přehledu a kazuistiky, a to o rozsahu **200–300 slov**. Přípravě souhrnu věnujte **obzvlášť velkou pozornost**. Reprezentuje Váš příspěvek v databázi PubMed a často rozhoduje o tom, zda si čtenář přečte článek celý.

Souhrn musí být rozčleněn na tyto části:

- Východiska**,
- Materiál a metody** nebo *Soubor pacientů a metody*, u přehledových článků *Cíl*, u kazuistiky *Pozorování* nebo *Případ*,
- Výsledky** (pouze u původní práce),
- Závěr** (není nutné u přehledové práce).

Anglický souhrn (Summary) musí **korespondovat** s výše uvedeným vnitřním členěním, tj. musí být rozdělen na:

- Background**,
- Materials and Methods** nebo *Patients and Methods*, nebo *Purpose* (u přehledových článků), *Case* nebo *Observation* (u kazuistik),
- Results**,
- Conclusion** (není nutné u přehledové práce).

V nezbytném případě a na požádání je redakce schopna zajistit překlad názvu a souhrnu do angličtiny.

3. Klíčová slova / Key words

Minimálně musí být zadána **3 a maximálně 8** klíčových slov. Minimálně **3 klíčová slova**, která nejlépe vystihují problematiku a obsah Vaše příspěvku, je nutné vybrat z databáze klíčových slov Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>, a jejich českého překladu MeSH-CZ, http://www.medvik.cz/medvik/search_titles.do?source=mesh. Doporučujeme Vám, abyste česká klíčová slova vybírali až poté, co budete mít určena **anglická klíčová slova (key words)**. Přestože je žádoucí, aby všechna klíčová slova pocházela z databáze MeSH, ne vždy to je možné. Proto dalších až 5 klíčových slov si můžete zvolit sami. Vždy však v databázi MeSH ověřte, že Vámi zvolené klíčové slovo, zejména to v angličtině, nemá v databázi MeSH jiný význam, než pro který jste si ho zvolili!

4. Podporující agentury a sponzoři / Contributors and Supporting Agencies

Uveďte případné poděkování grantovým agenturám, sponzorům, nadacím nebo soukromým společnostem, podporujících Vaši práci. Jako příklad uvádíme formulaci: „Práce byla

realizována za podpory Interní grantové agentury MZ ČR (IGA MZ ČR) pod grantovým číslem NS/10357-3.“ V angličtině: „This study was supported by the following research programme of the Internal Grant Agency, Ministry of Health of the Czech Republic: NS/10357-3.“

5. Vlastní text rukopisu / Manuscript

Uspořádaný a výstižný text rukopisu píšete ve dvojitém řádkování a všechny stránky číslyte. Doporučené písmo: Times New Roman, 12 bodů. Maximální rozsah pro kazuistiku je omezen na 5 stran (s možností 5 různých příloh nad rámec textu, např. obrázky, tabulky), ostatní rukopisy na 3 strany (s použitím pouze 1 fotografie či tabulky). **Původní a přehledové práce nemají rozsah rukopisu omezen**, rukopis původní práce musí být opět členěn na: **a) Východiska** nebo Úvod, **b) Materiál a metody** nebo Soubor pacientů a metody, **c) Výsledky**, **d) Diskuze**, **e) Závěr**. V části b) musí být zmíněn informovaný souhlas a/nebo schválení etickou komisí. V případě práce s laboratorními zvířaty musí být navíc uvedeno, že projekt splňoval normy pro práci s laboratorními zvířaty a byl schválen příslušnou komisí pro práci s laboratorními zvířaty. Rukopis přehledové práce a kazuistiky nemusí mít závazné vnitřní členění, doporučujeme ho však uvést Úvodem a dále rozčlenit do logických kapitol.

Text musí obsahovat odkazy na případné grafy, obrázky, fotografie či tabulky, a to v následující podobě: (graf 1), (obr. 1), (tab. 1). V textu rukopisu uvádějte citace jednotně, a to arabskými číslicemi v hranaté závorce [], seřazené v návazném pořadí. Nestandardní zkratky vysvětlíte již při prvním po užití. Při psaní textu neukončujte každý jeho řádek enterem, nezaměňujte písmeno „O“ s číslicí „0“, stejně tak písmeno „I“ s číslicí „1“ apod.

6. Poděkování / Acknowledgements

Uvedte případné poděkování spolupracovníkům, kteří nejsou mezi spoluautory příspěvku.

7. Literatura / References

Citovány by měly být pouze práce v bezprostřední souvislosti s publikovanou prací. Úprava bibliografických referencí vychází z normy ISO 690 a přizpůsobuje se formátu citací v databázi MEDLINE/PubMed. Citace seřadíte ve vzestupném číselném pořadí, které se musí shodovat s pořadím citace v textu. V citaci uvádějte všechny autory při počtu do tří. Při větším počtu autorů vypište první tři a následně použijte zkratku: „et al“. Na konci citace označte stránky. Práce v tisku a/ nebo odeslané k publikaci mohou být zahrnuty do seznamu citací.

Formát citací – příklady

Originální a přehledové práce:

1. Zitterbart K, Kadlecová J, Zavřelová I et al. Pilotní studie exprese izoforem proteinu p73 u meduloblastomu: možný podíl p53-homologního proteinu s potenciálním prognostickým významem v tumorigenезi embryonálních nádorů CNS. *Klin Onkol* 2006; 19(4): 228–233.
2. Nielsen T, Hsu F, Jensen K et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10(16): 5367–5374.
3. Brdička R, Bruchová H. Vznika a rozmach čipových technologií. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl 2): 331–332.

Knihy a kapitoly z knih:

1. Adam Z, Tomáška M, Vorlíček J. Další primárně kožní lymfomy. In: Adam Z, Vorlíček J (eds). *Hematologie II*. 1. vyd. Praha: Grada 2001: 303–310.
2. Kozler P (ed.). *Intrakraniální nádory*. 1. vyd. Praha: Galén 2007.

Článek ve sborníku:

1. Baselga J, Rothenberg ML, Tabernero J. TGF-β1, pSMAD and TGFβ-related markers in Patients with advanced metastatic cancer. Abstract 3638. *Proc Amer Assoc Cancer Res* 2006; 47: 854.
2. Lukešová M, Vašíčková P, Macháček E et al. Charakterizace intragenových delecí BRCA1 genu detekovaných metodou MLPA u pacientek s dědičnou predispozicí ke vzniku nádoru prsu a ovaria. Abstrakt 191. In: Edukační sborník. XXX. Brněnské onkologické dny a XX. Konference pro sestry a laboranty. Brno, 11.–13. května 2006.

Článek v tisku:

1. Tian D, Araki H, Stahl E et al. Signature of balancing selection in Arabidopsis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. In press 2002.

CD-ROM/DVD:

1. Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2002.

Monografie na internetu:

1. Foley KM, Gelband H (eds). Improving palliative care for cancer [monograph on the Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.

Internetové stránky:

1. Linkos.cz [internetová stránka]. Česká onkologická společnost ČLS JEP, Česká republika; c2000-06 [aktualizováno 16. prosince 2006; citováno 2. ledna 2007]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz>.
2. Svod.cz [internetová stránka]. Český národní webový portál epidemiologie nádorů. Masarykova univerzita, Česká republika; c2006, [aktualizováno 17. dubna 2007; citováno 17. dubna 2007]. Dostupný z: <http://www.svod.cz>.
3. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Podrobný výčet příkladů citací naleznete na internetových stránkách Národní lékařské knihovny USA (US National Library of Medicine). Z těchto stránek jsme rovněž čerpali některé z výše uvedených vzorů.

Redakce doporučuje, aby v citacích byly uvedeny české a slovenské práce zabývající se danou tematikou. Zároveň redakční rada žádá autory, aby citovali též články uveřejněné v časopise *Klinická onkologie*. Citovanost prací z *Klinické onkologie* je uznáním odborné úrovně tohoto časopisu. Podrobnou databázi článků našeho časopisu *Klinická onkologie* naleznete na internetových stránkách www.linkos.cz, v sekci **archiv**. K tomuto požadavku bude přihlíženo i při recenzích.

8. Obrázky, grafy, tabulky, schémata, fotografie

Obrazové přílohy mějte pro následující vkládání připraveny v samostatných souborech ve formátech tiff (tif), eps nebo jpg s minimální kompresí (nekládejte do Wordu či Power Pointu), číslyte v pořadí, v jakém jsou citovány v textu. Obrázky je třeba mít v potřebné tiskové kvalitě v min. rozlišení 300 dpi, a to v min. šířce 700 pixelů. Tabulky je třeba vytvořit pomocí MS Word/OpenOffice či MS Excel. Podobně grafy a schémata je třeba dodat v editovatelné podobě (MS Excel) včetně zdrojových dat. Grafické soubory vytvořené pomocí statistických programů (např. Statsoft STATISTICA a další) vkládejte v běžných vektoro-

vých formátech (např. emf, wmf, svg apod.), v žádném případě je nezasílejte ve formátu MS Word! Pokud velikost všech obrázků přesáhne 15 MB, je třeba redakci kontaktovat a domluvit se na vhodném způsobu předání materiálů. Názvy a popisy obrázků, grafů, tabulek, schémat a fotografií se

vkládají do patřičného pole v elektronickém redakčním systému. **Pokud je potřeba detailnějších popisů a vysvětlivek**, např. když byly k popisu částí obrázku použity symboly, šipky, číslice, písmena, atd., **pak musí být uvedeny za vlastní text rukopisu nebo v samostatném souboru.**

III. ZÁVĚREM

V případě jakýchkoli dotazů nebo neshodností nás prosím neváhejte kontaktovat na e-mailové adrese: gabriela.gubikova@ambitmedia.cz nebo klinickaonkologie@mou.cz, případně na telefonu +420 533 337 310. Těšíme se na spolupráci.

Instrukce pro autory – odeslání příspěvku k publikování v časopisu Klinická onkologie

Články a ostatní příspěvky zasílejte k publikování v časopisu Klinická onkologie prostřednictvím on-line redakčního systému dostupného na adrese <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>. Obdržení článku je redakcí potvrzeno automatickou korespondencí, pakliže se tak do 2 pracovních dnů nestane, prosíme, kontaktujte redakci (klinickaonkologie@mou.cz) k ověření situace. V systému budete moci po přihlášení se svým uživatelským jménem a heslem sledovat, v jakém stadiu redakčního zpracování se Váš příspěvek nachází. Poté Vám také bude e-mailem sdělen výsledek recenzního řízení.

Vložení příspěvku do redakčního systému je snadné a probíhá v 5 krocích, kterými Vás systém sám provede. Před vložení příspěvku mějte připraveny všechny požadované podklady podle pokynů pro autory a níže uvedených instrukcí. Pro vrácení se zpět v jednotlivých krocích nepoužívejte tlačítko Zpět v prohlížeči, ale klikněte na název předchozího kroku v seznamu 5 kroků pod nadpisem v aplikaci.

Před vložení příspěvku do redakčního systému rozdělte svůj příspěvek do dvou souborů: první, který bud obsahovat: název práce, autory, souhrn, klíčová slova, podporující agentury (viz body 1 až 5 v části „Příprava příspěvku“ v instrukcích pro autory); **druhý,** který bude obsahovat opět název a dále vlastní text příspěvku, poděkování a literaturu (viz body 6 až 7 v části „Příprava příspěvku“ v instrukcích pro autory)! Pojmenování obou souborů je na Vašem uvážení.

Postup vkládání příspěvku je následující:

Pokud jste v redakčním systému ještě nepracovali, a nemáte tedy svůj uživatelský účet, je třeba se nejprve zaregistrovat.

- Zadejte do internetového vyhledávače adresu <http://redakce.ambitmedia.cz/>

a najdete v nabídce našich časopisů titul Klinická onkologie.

- Klikněte na link **REGISTROVAT** a vyplňte registrační formulář. Po vyplnění formuláře je nutné kliknout na modré políčko **Registrovat** pod formulářem.
- Na Vámi uvedenou e-mailovou adresu Vám bude automaticky zasláno potvrzení registrace spolu s rekapitulací Vašeho uživatelského jména a hesla.
- Poté je možné se do systému přihlásit pomocí tohoto uživatelského jména a hesla.
- Pokud jste již zaregistrováni, můžete v nabídce časopisů pod titulem Klinická onkologie rozkliknout link **ZOBRAZIT ČASOPIS**, následně na pravé liště domovské strany časopisu naleznete políčka k zadání uživatelského jména a hesla.
- Po přihlášení se otevře stránka s názvem **Uživatel**, odkud je možné kliknout na link [Nový příspěvek].
 - Příspěvek je také možné vložit po kliknutí na link **Autor** po levé straně, který odkazuje na stránku určenou pro přehled aktivních příspěvků.
 - Níže na této straně je v části **Můj účet** možné upravit si svůj profil, změnit si své heslo nebo se odhlásit.

Vložení příspěvku se skládá z 5 kroků:

1. ZAHÁJENÍ, 2. NAHRÁT PŘÍSPĚVEK, 3. VLOŽIT INFORMACE O PŘÍSPĚVKU, 4. NAHRÁT PŘÍLOHY, 5. POTVRZENÍ.

Krok 1. Zahájení příspěvku

Zvolte hlavní jazyk příspěvku a potvrďte zaškrtnutím 5 prohlášení nezbytných pro přijetí článku do procesu. Klikněte na tlačítko **Uložit a pokračovat**.

Krok 2. Nahrání příspěvku

V tomto kroku nahrajte do systému soubor, který obsahuje pouze název a vlastní text Vašeho příspěvku, tj. který neobsahuje jména autora, spoluautorů a jejich pracovišť, souhrn (abstrakt) ani

klíčová slova. K vložení těchto údajů budete systémem vyzváni později. Jména autorů zde nesmí být uvedena proto, aby byla zajištěna anonymnost následného recenzního řízení. Doporučujeme také ve „Vlastnostech“ postupovaného dokumentu vymazat jméno tvůrce dokumentu. Přílohy k manuskriptu (např. obrazy, tabulky a další) bude možné do systému uložit v příštích krocích.

Na této stránce klikněte na **Procházet** (nebo **Vybrat soubor**), čímž otevřete okno sloužící pro nalezení souboru s příspěvkem na harddisku Vašeho počítače. Najděte soubor, který chcete odeslat a označte ho. V okně pro výběr souboru klikněte na **Otevřít**, tím dojde k umístění jména souboru na tuto stránku. Na této stránce klikněte na **Nahrát**, tím se soubor z Vašeho počítače nahraje do časopisu a bude přejmenován v souladu s pravidly časopisu. Jakmile byl příspěvek nahrán, klikněte na **Uložit a pokračovat** dole na této stránce.

Krok 3. Vložení informací o příspěvku

Vyplňte informace o autorovi. Po vyplnění prvního autora je možné přidat další autory kliknutím na tlačítko **Přidat spoluautora**. Určete, který z autorů bude tzv. hlavním kontaktem, tj. korespondenčním autorem.

Klikněte na **PRAVIDLA UPRAVUJÍCÍ STŘET ZÁJMŮ** a vyberte pravdivou variantu textu o **Vašem střetu zájmů** (1A nebo 1B – lze vybrat pouze jednu variantu) a variantu textu o Vašem podílu na publikaci (2A až 2I – lze vybrat i více variant) a vložte je do pole **Střet zájmů a podíl autora**. (Po kliknutí na odkaz „Pravidla upravující střet zájmů“ se Vám nabízené varianty textu otevrou v nové záložce Vašeho internetového prohlížeče. Text lze následně kopírovat tak, že si ho označíte do bloku myši a současným stisknutím kláves CTRL + C jej zkopírujete do paměti počítače. Po návratu

zpět do okna „Střet zájmů“ vložíte tento text zde, a to tak, že současně stisknete klávesy CTRL + V. Pole Střed zájmů pak například může vypadat takto:

- 1A) Prohlašuji, že v souvislosti s výše uvedeným příspěvkem, jehož jsem autorem/spoluautorem, nemám žádný střet zájmů.
- 2D) Přímá práce s pacienty / subjekty
- 2F) Statistická analýza dat

Až poté se do systému samostatně vkládají: **stručný a výstižný název práce, souhrn a klíčová slova.** Po změně jazyka formuláře na English je požadováno také

anglické znění názvu práce (Title), abstraktu a klíčových slov (Key words). Postup viz výše.

Krok 4. Nahrání příloh

V tomto kroku můžete stejným postupem jako při nahrávání textu článku vložit tabulky (ve formátech doc, xls), grafy (nejlépe xls nebo jiný editovatelný formát), obrázky (jpg ve vysokém rozlišení), schémata (v editovatelném formátu).

Krok 5. Potvrzení příspěvku

Klikněte na **Dokončit příspěvek**. Autor, kterého jste ve 3. kroku označili jako tzv.

hlavní kontakt, obdrží emailem oznámení o vložení příspěvku a bude moci po přihlášení na stránky časopisu sledovat postup příspěvku redakčním řízením.

V tomto kroku je také možné přidat komentář pro editora.

Závěrem

V případě jakýchkoli dotazů nebo nesrovnalostí nás prosím neváhejte kontaktovat na e-mailové adrese: gabriela.gubikova@ambitmedia.cz nebo klinickaonkologie@mou.cz, případně na telefonu +420 533 337 310. Těšíme se na spolupráci.

Redakce časopisu **Klinická onkologie** vypisuje

SOUTĚŽ O NEJLEPŠÍ PRÁCI

v kategoriích:

- **původní práce**
- **přehled**
- **kazuistika**

Podmínky soutěže:

1. Do soutěže budou automaticky zařazeny všechny práce přijaté do redakce v období od 1. 12. 2012 do 31. 12. 2013.
2. Práce budou hodnoceny členy redakční rady.
3. Hlavními kritérii hodnocení budou odborná úroveň, originalita a přínos zveřejněných údajů.
4. Výsledky soutěže budou vyhlášeny v časopise Klinická onkologie 1/2014.

Nejlepší práce z každé kategorie bude oceněna částkou 10 000 Kč.

Instrukce pro autory naleznete na internetových stránkách České onkologické společnosti ČLS JEP www.linkos.cz nebo na stránkách www.klinickaonkologie.cz.
Dotazy a příspěvky můžete zasílat na adresu klinickaonkologie@mou.cz.

Proč publikovat v časopise Klinická onkologie?

Vaše práce budou dohledatelné ve 4 renomovaných světových bibliografických databázích MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, SCOPUS, Index Copernicus a tuzemské databázi Bibliographia medica chechoslovaca.

Vaše práce budou uznávány při hodnocení grantů, pro obhajoby doktorského studia a pro habitační a profesorské řízení.

Vaše práce budou čteny. Časopis Klinická onkologie patří k nejčtenějším onkologickým časopisům!

Partner:



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
doc. 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.

RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
Mgr. Sabina Ševčíková, Ph.D.
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr. h. c.

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
MUDr. Otakar Bednařík, Brno
doc. 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
doc. MUDr. David Felzl, 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
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. RNDr. Martina Ondrušová, Ph.D., Bratislava
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., Praha
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Igor Pužanov, Nashville
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
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc., Brno

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 2013

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: Bc. Gabriela Gubíková, e-mail: gabriela.gubikova@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 2013 činí 540 Kč (22 eur).

Informace o předplatném podává a objednávky předplatitelů přijímá: Karolína Pilařová, e-mail: předplatne@ambitmedia.cz.

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Alexandra Manová, e-mail: alexandra.manova@ambitmedia.cz, tel.: 724 811 983.

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.

Toto číslo vychází 15. 2. 2013.

TEMODAL®

V PRAKTICKÝCH BALENÍCH PRO JEDNOTLIVÉ DÁVKY



Zkrácené informace o léčivém přípravku Temodal a vybrané bezpečnostní informace

Temodal 20, 100, 140, 180, 250 tvrdé tobolky.

Složení: Jedna tvrdá tobolka obsahuje temozolomidum 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg a 250 mg. **Indikace:** Přípravek Temodal tvrdé tobolky je určen k léčbě: dospělých pacientů s nově diagnostikovaným multifórním glioblastomem souběžně s radioterapií (RT) a následně jako monoterapeutická léčba. Děti ve věku od tří let, dospívajících a dospělých pacientů s maligním gliomem, jako je multifórní glioblastom nebo anaplastický astrocytom, u nichž se po standardní léčbě projevují recidivy nebo progresse. **Dávkování a způsob podání:** Temodal tvrdé tobolky smí být předepisován výhradně lékařem se zkušenostmi s onkologickou léčbou mozkových nádorů. Dávkování je individualní na indikaci, druhu terapie a stavu pacienta. **Zvláštní populace: Pediatrická populace:** U dětí ve věku 3 let nebo starších by se měl TMZ používat pouze pro léčbu recidivujícího nebo progresivního maligního gliomu. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním temozolomidu (TMZ) u dětí mladších než 3 roky. Zkušenosti s podáváním u starších dětí jsou velmi omezené. **Pacienti se sníženou funkcí jater nebo ledvin:** Farmakokinetika TMZ je u pacientů s normální jaterní funkcí a s mírnou nebo středně těžkou jaterní dysfunkcí srovnatelná. Údaje o podání TMZ u pacientů s těžkou jaterní dysfunkcí (Třída C podle Childovy klasifikace) ani s dysfunkcí ledvin nejsou k dispozici. Při podávání TMZ těmto nemocným je však nutná zvýšená opatrnost. **Pacienti ve vyšším věku:** Z analýzy u pacientů ve věku 19–78 let vyplývá, že clearance TMZ není ovlivňována věkem. Starší pacienti (ve věku > 70 let) mají vyšší riziko vzniku neutropenie a trombocytenie. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Hypersenzitivita na dakarbazin (DTIC). Těžká myelosuprese. **Vybrané bezpečnostní informace: Pneumonie vyvolaná Pneumocystis carinii:** U pacientů, kteří dostávali souběžně TMZ a RT s prodlouženým harmonogramem 42 dnů, bylo zjištěno zvýšené riziko vzniku pneumonie způsobené Pneumocystis carinii (PCP). Proto je nutná profylaxe PCP u všech pacientů, kteří dostávají souběžně TMZ a RT po dobu 42 denního režimu (maximálně 49 dnů) bez ohledu na počet lymfocytů. Jestliže se objeví lymfopenie, je třeba pokračovat v profylaxi, dokud se neobnoví stupeň lymfopenie ≤ 1. Výskyt PCP může být vyšší, když je TMZ podáván během delšího dávkovacího režimu. Všichni pacienti, kteří dostávají TMZ a steroidy, by měli být pečlivě sledováni pro vznik PCP, bez ohledu na režim. **Malignity:** Byly velmi vzácně hlášeny případy myelodysplastického syndromu a sekundárních malignit, včetně myeloidní leukémie. **Laboratorní parametry:** Měly by být splněny následující laboratorní parametry: ANC ≥ 1,5×10⁹/l a počet trombocytů ≥ 100×10⁹/l. Komplexní krevní obraz je třeba vyšetřit ve 22. dni (21 dnů po podání 1. dávky) nebo v průběhu 48 hodin po tomto dni, a pak v týdenních intervalech do té doby, dokud není ANC > 1,5×10⁹/l a počet trombocytů > 100×10⁹/l. Jestliže v průběhu kteréhokoli cyklu poklesne ANC na < 1,0×10⁹/l nebo počet trombocytů na < 50×10⁹/l, měla by být v následném cyklu dávka o jeden stupeň snížena. Jednotlivé stupně dávky činí 100 mg/m², 150 mg/m² a 200 mg/m². Nejnížší doporučená dávka je 100 mg/m². **Pediatrická populace:** S podáváním TMZ dětem ve věku nižším než 3 roky nejsou dosud žádné klinické zkušenosti. U starších dětí a dospívajících jsou zkušenosti velmi omezené. **Starší pacienti (ve věku > 70 let):** U starších pacientů je ve srovnání s mladšími osobami pravděpodobně vyšší riziko neutropenie a trombocytenie. Při podávání TMZ ve vyšším věku je nutná zvýšená opatrnost. **Pacienti mužského pohlaví:** Muži léčení TMZ by měli být upozorněni, aby se do 6 měsíců od užití poslední dávky nestali otci a aby se před zahájením léčby informovali o možnosti kryokonzervace spermatu. **Laktóza:** Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo glukózo-galaktózovou malabsorpcí by proto neměli tento přípravek užívat. **Těhotenství:** Nejsou k dispozici adekvátní údaje. V preklinických studiích u potkanů a králíků, kteří dostávali v dávce 150 mg/m², byly prokázány teratogenní a/nebo toxické účinky na plod. Temodal by neměl být podáván těhotným ženám. Pokud je přece jen nutno zvážit použití během těhotenství, je třeba pacientku seznámit s potenciálním rizikem pro plod a doporučit užívání účinné antikoncepce k zabránění otěhotnění v průběhu užívání. **Kolení:** Mělo by se po dobu léčby TMZ přerušit. **Mužská plodnost:** TMZ může mít genotoxické účinky. **Interakce:** Současné podávání kyseliny valproové bylo spojeno s malým, nicméně statisticky významným poklesem clearance TMZ. **Nežádoucí účinky:** U pacientů léčených TMZ byly velmi často hlášeny nežádoucí účinky podobné: nevolnost, zvracení, zácpa, anorexie, bolest hlavy a únava. Křeče byly hlášeny velmi často u nově diagnostikovaných pacientů s multifórním glioblastomem léčených monoterapií, vyrážka byla hlášena velmi často u nově diagnostikovaných pacientů s multifórním glioblastomem léčených TMZ nebo v kombinaci s RT nebo také ve formě monoterapie a často u pacientů s recidivujícím gliomem. Většina hematologických nežádoucích účinků byla hlášena u obou indikací často nebo velmi často. Byla zjištěna myelosuprese (neutropenie a trombocytenie). Když byly zkombinovány abnormality laboratorních testů a nežádoucí účinky v souběžných a monoterapeutických fázích léčby, byly pozorovány u 8 % pacientů abnormality neutrofilů stupeň 3 nebo stupeň 4, včetně neutropenických případů. Stupeň 3 nebo stupeň 4 abnormalit trombocytů, včetně trombocytopenických případů, byl pozorován u 14 % pacientů, kteří dostávali TMZ. **Recidivující nebo progresivní maligní gliom:** Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky ve vztahu k léčbě byly gastrointestinální poruchy, především nevolnost (43 %) a zvracení (36 %). Tyto reakce dosahovaly obvykle pouze stupně 1 nebo 2 (0–5 epizod zvracení během 24 hodin) a buď spontánně odezněly, nebo byly snadno léčitelné standardní antiemetickou léčbou. Incidence těžké nevolnosti a zvracení činila 4 %. **Zkušenosti po uvedení na trh:** Byly hlášeny velmi vzácné případy MDS a sekundárních malignit včetně myeloidní leukémie, dlouhotrvající pancytopenie, která může vést k aplastické anemii, případy toxické epidermální nekrolýzy a Stevens-Johnsonova syndromu a případy intersticiální pneumonitidy/pneumonie. **Léková forma:** Tvrdá tobolka, balení lahvička (5 nebo 20 tobolek) nebo balení sáček (5 nebo 20 tobolek jednotlivě zatavených v sáčcích). **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Velká Británie. **Registrační čísla:** EU/1/98/096/005, EU/1/98/096/006, EU/1/98/096/015, EU/1/98/096/016. **Datum poslední revize textu:** 31. 1. 2012.

Tento přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Dříve než přípravek předepíšete, seznáme se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.

Temodal®
temozolomid

MSD ONCOLOGY

od 7/2012
nově registrován
pro léčbu ER+HER2-
pokročilého
karcinomu prsu¹

AFINITOR®

(everolimus) tablety



AFINITOR® 5 mg tablety AFINITOR® 10 mg tablety

Složení: Léčivá látka: Everolimusum 5 mg nebo 10 mg. **Indikace:** *Léčba postmenopauzálních žen s hormonálně pozitivním HER2 negativním pokročilým karcinomem prsu bez symptomatického viscerálního postižení s recidivou nebo progresí onemocnění po předchozí léčbě nesteroidním inhibitorem aromatáz.* 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 s mírným zhoršením funkce jater (Child-Pugh A) je doporučená dávka 7,5 mg denně, u pacientů se středním zhoršením funkce jater (Child-Pugh B) je doporučená dávka 5 mg denně, u pacientů se závažným zhoršením funkce jater (Child-Pugh C) se podávání Afinitoru v dávce 2,5 mg denně doporučuje jen v případech, kdy očekávaný prospěch převáží míru rizika.* **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné deriváty rapamycinu nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění:** U 12% pacientů užívajících Afinitor byla popsána neinfekční pneumonitida, která je skupinovým účinkem derivátů rapamycinu. Při výskytu středně závažných příznaků by mělo být zváženo přerušení léčby až do zlepšení příznaků. Při léčbě Afinitorem mohou být pacienti náchylnější k bakteriálním, plišovým nebo protozoárním infekcím, včetně infekcí oportunními patogeny. U pacientů užívajících Afinitor byly popsány lokalizované a systémové infekce zahrnující pneumonie, jiné bakteriální infekce, invazivní plišové infekce a virové infekce včetně reaktive 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 precitlivlosti. V případě výskytu ulcerace v ústech, stomatitidy a mukozitidy se doporučuje lokální léčba, k výplachu úst se nedoporučuje užívat roztoky obsahující alkohol, nebo peroxid. Před zahájením léčby a následně během léčby se doporučuje sledovat funkce ledvin. V klinických hodnoceních byly hlášeny hyperglykemie, hyperlipidemie a hypertriglyceridemie. Doporučuje se monitorovat sérové hladiny glukózy nalačno před zahájením léčby a poté pravidelně v jejím průběhu. V klinických studiích bylo hlášeno snížení hladiny hemoglobinu, počtu lymfocytů, neutrofilů a krevních destiček. Afinitor by se neměl podávat souběžně s inhibitory a induktory CYP3A4 a/nebo nespecifické effluxní pumpy P glykoproteinu (PgP). *Při užívání Afinitoru v kombinaci s perorálně podávanými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem by mělo být z důvodu potenciálních lékových interakcí dbáno opatrnosti.* Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat. Porucha hojení ran je obecným účinkem derivátů rapamycinu, včetně Afinitoru. **Interakce:** Inhibitory CYP3A4 nebo PgP, které mohou zvyšovat koncentrace everolimu v krvi: ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telithromycin, klarithromycin, nefazodon, ritonavir, atazanavir, sachinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, erythromycin, verapamil, perorálně podávaný cyklosporin, flukonazol, diltiazem, amprenavir, fosamprenavir, grapefruitový džus nebo jiné potraviny ovlivňující CYP3A4/PgP. Induktory CYP3A4 nebo PgP, které mohou snižovat koncentrace everolimu v krvi: rifampicin, kortikosteroidy (např. dexametazon, prednizon, prednizolon), karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz, nevirapin, třezalka tečkovaná. Everolimus může ovlivnit biologickou dostupnost souběžně podávaných léků, které jsou substráty CYP3A4 a/nebo PgP. Imunitní odpověď na očkování může být ovlivněna a proto může být očkování během léčby Afinitorem méně účinné. V průběhu léčby by neměly být k očkování použity živé vakcíny. **Těhotenství a kojení:** *Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby a 8 týdnů po ukončení léčby everolimem vysoce 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, dyzgeusie, 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 erytrodysestezie (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 uchovávání:** 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:** 18. 12. 2012. **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 další indikace (léčba pankreatických neuroendokrinních tumorů a léčba pokročilého HER2 negativního karcinomu prsu) nebyla úhrada dosud stanovena.

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

AFI-004/01/2013

¹v kombinaci s exemestanem u postmenopauzálních pacientek bez symptomatického viscerálního metastatického postižení s recidivou nebo progresí onemocnění po předchozí léčbě NSA