

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Antiangiogenní bioterapie a chemoterapie v terapii karcinomu prsu: přehled literatury a kazuistika

Postavení radioterapie v léčbě maligních lymfomů

Epidemiologická a klinicko-patologická charakteristika pacientů s renálním karcinomem: analýza 544 případů z jednoho centra





VOTRIENT:

Významně oddaluje progresi pokročilého karcinomu ledviny¹

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

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

ZKrácená informace o přípravku

NÁZEV A LÉKOVÁ FORMA: Votrient 200 nebo 400 mg potahované tablety. **SLOŽENÍ:** Pazopanibum 200 mg. **INDIKACE:** Přípravek Votrient je indikován u dospělých k podávání v první linii léčby pokročilého karcinomu ledviny a k léčbě pacientů, kterým byly dříve podávány cytokiny pro pokročilý onemocnění. Votrient je indikován k léčbě dospělých pacientů s vybranými subtypy pokročilého sarkomu měkkých tkání, kteří podstoupili chemoterapii pro metastazující onemocnění nebo u pacientů, u kterých došlo k progresi onemocnění během 12 měsíců po (neo) adjuvantní terapii. **DÁVKOVÁNÍ:** Doporučená dávka pazopanibu u obou indikací je 800 mg jednou denně. Dávka se upravuje postupným přidáváním 200 mg podle individuální snášenlivosti. **SPECIÁLNÍ SKUPINY PACIENTŮ:** U poruchy renálních funkcí u pacientů s clearance kreatininu nad 30 ml/min není nutno dávku upravovat. Pacientům s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min (0,5 ml/s) je třeba věnovat zvýšenou pozornost. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater před zahájením léčby je doporučeno zahajovat léčbu pazopanibem v dávce 800 mg, event. podle hladin sérového bilirubinu dávkou sníženou na 200 mg viz SPC. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou jaterních funkcí, která vznikla během léčby pazopanibem, je doporučena dávka 800 mg, event. podle hladiny ALT a bilirubinu dávkou snížená na 200 mg viz SPC. Současné užívání pazopanibu a simvastatinu (statinu) zvyšuje riziko zvýšení hladin ALT a má probíhat s opatrností a za pečlivého monitorování. Pazopanib se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou jaterních funkcí. Nemá být podáván dětem mladším 2 let. O použití pazopanibu u pacientů ve věku 65 let a starších jsou k dispozici pouze omezené údaje. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Těžká porucha jaterních funkcí. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Při užívání pazopanibu byly hlášeny případy jaterního selhání (včetně případů končících úmrtím). Bezpečnost a farmakokinetika pazopanibu nebyla zatím u pacientů s preexistující poruchou jaterních funkcí plně stanovena. V klinických studiích s pazopanibem bylo pozorováno zvýšení sérových transamináz ALT, AST, většinou izolované bez zvýšení alkalické fosfatázy nebo bilirubinu. **INTERAKCE:** Vzhledem k riziku zvýšení expozice pazopanibu je třeba se

vyvarovat souběžné léčby silnými inhibitory CYP3A4, glykoproteinem P (P-gp) nebo BCRP. V nezbytných případech souběžné léčby se silnými inhibitory CYP3A4 by se měl pazopanib podávat ve snížené dávce 400 mg denně. Vzhledem k riziku snížení expozice pazopanibu je třeba se vyvarovat podávání induktorů CYP3A4 nebo inhibitorů protonové pumpy (esomeprazol) viz SPC. Protože pazopanib je inhibitor UGT1A1, je při souběžném podávání pazopanibu a substrátů uřadil difosfát-glukuronosyltransferázy 1A1 (UGT1A1) (např. irinotekan) nutno postupovat s opatrností. V průběhu léčby pazopanibem se nesmí pít grapefruitový džus. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Adekvátní údaje o podávání pazopanibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Možné riziko pro člověka není známo. Pazopanib lze v těhotenství podat pouze v případě, že klinický stav ženy vyžaduje léčbu pazopanibem. Ženy ve fertilním věku by měly být poučeny, aby v průběhu léčby pazopanibem užívaly vhodnou metodu antikoncepce a vyvarovaly se otěhotnění. V průběhu léčby pazopanibem by mělo být kojení přerušeno. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Nejzávažnějšími závažnými nežádoucími účinky byly tranzitorní ischemická ataka, ischemická cévní mozková příhoda, ischemie a infarkt myokardu, kardiální dysfunkce, gastrointestinální perforace, píštěl, prodloužení QT intervalu, plicní, gastrointestinální a cerebrální krvácení, tromboembolická nemoc a pneumothorax. Nežádoucí účinky, které vedly k úmrtí pravděpodobně souvisejícímu s léčbou pazopanibem, zahrnovaly gastrointestinální krvácení, plicní krvácení/hemoptýzu, abnormální jaterní funkce, střevní perforaci, ischemickou cévní mozkovou příhodu nebo závažné infekce. Nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně byly: průjem, změna barvy vlasů a kůže, hypertenze, nauzea, únava, anorexie, zvracení, dysgezie, zvýšení hladiny ALT, AST a bolesti břicha. Časté nežádoucí účinky: trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, hypotyreóza, bolest hlavy, závrať, letargie, parestezie, návaly horka, epistaxe, dysfonie, dyspepsie, stomatitida, flatulence, abdominální distenze, porucha jaterních funkcí, hyperbilirubinémie, vyrážka, alopecie, syndrom palmo-plantární erytrodysestie, hypopigmentace kůže, erytém, pruritus, depigmentace kůže, suchá kůže, hyperhidróza, myalgie, svalové spazmy, proteinurie, asténie, zánět sliznic, otok, bolest na hrudi, snížení hmotnosti, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, snížení počtu bílých

krvinek, zvýšení lipázy, zvýšení krevního tlaku, zvýšení TSH v krvi, zvýšení GMT, **nově mikroangiopatická angiopatie a zadní reverzibilní encefalopatie (PRES).** Pazopanib není indikován do kombinace s jinou léčivou látkou. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI:** Inhibitor tyrozinkinázy, ATC kód: L01XE11, inhibitor na receptorech VEGFR-1, -2 a -3, PDGFR- α a - β , SCF. **UCHOVÁVÁNÍ:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání se nevyžadují. **DOBA POUŽITELNOSTI:** 2 roky. **BALENÍ:** HDPE lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem, 30, 60 nebo 90 tablet. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Glaxo Group Ltd., Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Velká Británie. **REG. ČÍSLO:** EU/1/10/628/001-004. **REGISTRACE:** 14. 6. 2010. **REVIZE TEXTU:** 13. 12. 2012. **DOSTUPNOST LÉKU:** Lék je vázán na lékařský předpis a pro renální karcinom je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, pro sarkom není úhrada stanovena (přesné podmínky úhrady jsou uvedeny na adrese www.sukl.cz).

Před předepsáním léku se, prosím, seznámte s úplnou informací o přípravku, kterou najdete v Souhrnu údajů o přípravku na www.gskkompendum.cz nebo se obraťte na společnost GlaxoSmithKline, s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4; e-mail: cz.info@gsk.com; www.gsk.cz. Poslední aktualizace podřízeně.

Případné nežádoucí účinky nám prosím nahláste na cz.safety@gsk.com. SPC přípravku je platné ke dni vydání propagačního materiálu: 1. 3. 2013.

GlaxoSmithKline s.r.o., City Green Court, Hvězdova 1734/2C, Praha 4, Tel: 222 001 111, fax: 222 001 444, e-mail: cz.info@gsk.com, www.gsk.cz, www.zdravi.gsk.cz

Citace:

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

Votrient®
pazopanib
Stojí za to žít

Kam kráčí genetické testování v onkologii?

Metody molekulární genetiky stále více zasahují do onkologie a stávají se její nedílnou součástí.

Genetické markery v nádorové tkáni se používají pro klasifikaci nádorů a predikci odpovědi na cílenou léčbu a umožňují přesněji stanovit prognózu onemocnění. Rozrůstají se požadavky na tato vyšetření a patologie přijímá pod svá křídla genetické metody testování a rozvíjí se do oblasti „molekulární patologie“. Je to dobře, neboť patolog by měl být schopen komplexně hodnotit všechny histologické i molekulárně genetické parametry a předávat onkologovi ucelenou představu o typu a chování nádoru.

Každý člověk má jinou genetickou výbavu a jednotlivé varianty v genomické DNA mohou ovlivňovat vstřebávání a metabolismus léčiv, a tím u někoho zvyšovat pravděpodobnost, že léčba bude málo úspěšná, nebo naopak odhalí s určitou pravděpodobností, že léčebná dávka může být příliš toxická. Pokud je evidentní, že tyto genetické varianty mají klinické využití a umožní lepší rozhodování lékařů o indikaci léčebných přípravků nebo regulaci tolerované dávky, je farmakogenomika velkým přínosem pro mnohem účinnější farmakoterapii.

Hereditární nádorová onemocnění provázejí spoustu rodin a velká část pacientů s nádory prsu, vaječníků, koloarekta i dělohy, pacientů se vzácnějšími nádory a jejich familiární kumulací, procházejí genetickým testováním. Důležité je, že se nám podařilo vytvořit síť pracovišť lékařské genetiky, které

se těmito rodinám věnují, a síť molekulárně genetických laboratoří, které efektivně testují různé nádorové syndromy. V každé rodině se jedná o hledání „jehly v kupce sena“, každá rodina může mít svou specifickou mutaci uloženou kdekoli v celém průběhu rizikových genů, a nestačí se tedy zaměřit na vybrané mutace. Molekulární genetik společně s klinickým genetikem určují, zda zjištěné varianty nebo mutace mají skutečný biologický význam, zda nejsou pouze vzácnou sekvenční variantou, které na riziko onemocnění nemají vliv. Všechny molekulárně genetické laboratoře by dnes měly mít akreditaci ČIA (Český institut pro akreditace) dle ISO normy 15189 a měly by splňovat poměrně vysoké standardy pro všechna důležitá testování. K tomu patří i mezinárodní kontroly kvality, které umožní, aby laboratoř měla zpětnou vazbu, zda testuje dobře, zda je schopna svými metodami najít všechny mutace, které se mohou v genech objevit, a správně je interpretovat.

Technologický vývoj jde rychle kupředu, a zatímco ještě nedávno bylo standardní pouze sekvenování „Sangerovou“ metodou, v současnosti začínáme používat „novou generaci sekvenování“, rychlejší, poměrně spolehlivou s možností buď osekvenovat „široce“ (s nízkým počtem opakování) a rychle velké množství genů, což je důležité u mnohých hereditárních syndromů, nebo osekvenovat „do hloubky“ (s vysokým počtem opakování). Toto hluboké sekvenování umožňuje především v he-

matoonkologii najít mutace a přestavby i v naprosto minoritních nádorových klonech, a toho následně využít pro diagnostiku, včetně minimální reziduální choroby, predikci léčebné odpovědi a ve výzkumu nových léčiv. Co bude dále na klinické úrovni s těmito výsledky, musí určit onkolog, klinický genetik i další specialisté.

Pro hereditární nádory a hledání příčinné mutace v rodině bude a již mnohdy je „sekvenování nové generace“ přínosem. Pokud dobře určíme spektrum kandidátních genů u daných syndromů, podaří se nám poměrně rychle najít všechny varianty i patogenní mutace v celém jejich rozsahu. Oříškem bude klasifikace všech variant, které se v mnoha genech naleznou. Některé budou jasně patogenní, ale kromě toho najdeme i spoustu těch neškodných nebo možná neškodných. Budeme se učit se v bohatém spektru výsledků vyznat tak, abychom mohli předkládat onkologům hodnověrné nálezy, bez rizika falešně pozitivních nebo negativních hodnocení. Připravujeme se a zkoušíme nové metody, hledáme všechny kandidátní geny, které mohou být vhodné k testování. Zatím se v diagnostice neubíráme „celogenomovým“ ani „celoexomovým“ sekvenováním, to se především užívá pro výzkum. V budoucnu to ale možné bude a bude to, doufejme, sloužit pro dobro pacientů.

*doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
Oddělení epidemiologie a geneticky nádorů
Masarykův onkologický ústav, Brno*

NEZAPOMÍNEJTE . . .



**Na karcinom prostaty každý rok
umírá více než 250 000 mužů.¹**

Proto věnujeme čas a úsilí boji proti této zákeřné nemoci.

Reference: 1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 19/08/2011.

Obsah | Contents

PŘEHLEDY | REVIEWS

Prognostické faktory karcinomu děložního hrdla **83**

Prognostic Factors for Cervical Cancer

Mouková L., Nenutil R., Fabian P., Chovanec J.

Antiangienní bioterapie a chemoterapie v terapii karcinomu prsu: přehled literatury a kazuistika **91**

Antiangiogenic Biotherapy and Chemotherapy in Breast Cancer: Review of Literature and Case Report

Sochor M., Chlebus P.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

Postavení radioterapie v léčbě maligních lymfomů – doporučení Kooperativní lymfomové skupiny **99**

The Role of Radiotherapy in the Treatment of Malignant Lymphomas –

Recommendations of the Czech Lymphoma Study Group

Dědečková K., Móciková H., Belada D., Janíková A., Dolečková M., Malinová B., Feltl D., Vošmik M., Svoboda T., Marková J., Trněný M.

Adjuvant! Online: Mind the Gap! **110**

Adjuvant! Online: Pozor na rozdíly!

Kraft Rovere R., dos Santos Borges G., Staak Júnior M.C., Colchon P.H., Rebello J.R.

Epidemiologická a klinicko-patologická charakteristika pacientů s renálním karcinomem: analýza 544 případů z jednoho centra **114**

Epidemiological and Clinico-Pathological Characteristics of Patients with Renal Carcinoma:

a Single Institution Analysis of 544 Cases

Poprach A., Lakomý R., Selingerová I., Dolečková B., Bílek O., Slabý O., Hežová R., Fabian P., Staník M., Pavlík T., Bortlíček Z., Mlčochová H., Tkáč D., Vyzula R., Kiss I., Kocák I., Kocáková I., Svoboda M.

Castlemanova choroba: retrospektivní studie léčebných výsledků u 10 pacientů z jednoho centra **124**

Castleman Disease: Retrospective Single-Center Study of Therapeutic Results in 10 Patients

Szturz P., Adam Z., Řehák Z., Koukalová R., Šprláková-Puková A., Michalka J., Šmardová L., Volfová P., Lengerová M., Mayer J.

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

Kazuistika: Výskyt grade IV neutropenie a febrilní neutropenie u pacientky s generalizovaným karcinomem prsu léčené paliativní chemoterapií cyklofosfamid/Myocet **135**

A Case Report: Neutropenia Grade IV and Febrile Neutropenia in a Metastatic Breast Cancer Patient Treated With Palliative Chemotherapy Cyclophosphamide/Myocet

Kubeček O.

Spontánní remise akutní myeloidní leukemie – klinické případy jednoho centra	140
Spontaneous Remission of Acute Myeloid Leukemia – a Single Center Case Reports	
Pachner M., Vokurka S., Koza V., Svoboda T., Hrabětová M., Jindra P., Lysák D., Vozobulová V., Schützová M., Karas M.	
Adjuvatní radioterapie karcinomu prsu s využitím Active breathing control – moderate inspiration breath-hold – kazuistika	143
Breast Cancer Adjuvant Radiotherapy Using Active Breathing Control-Moderate Inspiration Breath-Hold – a Case Report	
Vrána D., Čwierka K., Lukešová L.	
 OSOBNÍ ZPRÁVY PERSONALIA	
Životní jubileum paní profesorky MUDr. Jitky Abrahámové, DrSc.	148
Büchler T.	

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





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 akcelerační 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 400 mg nebo 600 mg by měly být podávány jednou denně, dávka 800 mg by měla být podávána rozděleně na 400 mg dvakrát denně. **Dávkování u CML u dospělých:** Doporučená dávka Glivecu je pro pacienty v chronické fázi CML 400 mg/den. U pacientů s akcelerační fází nebo v blastické krizi je doporučená dávka 600 mg/den. Dávku lze zvýšit na 600 mg nebo 800 mg denně u pacientů v chronické fázi onemocnění, na 800 mg denně (400 mg 2x denně) u pacientů s akcelerační 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. Opatnost 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 levotyroxinem. 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 opatnost. **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 opatnost. 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, borteomib, docetaxel a chinidin*) se doporučuje opatnost, protože může zvyšovat jejich plazmatickou koncentraci. Podobná opatnost se doporučuje i při podávání spolu se substráty CYP2D6 s úzkým terapeutickým oknem a s CYP2D9 (warfarin a jiné deriváty kumarinu). Obezřetnost by měla být uplatněna při současném podávání paracetamolu, zejména při podávání vyšších dávek. **Viz úplná informace o přípravku.** **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: neutropenie, trombocytopenie, anémie, 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, rozptěti 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 uchování:** 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.

www.artcasopis.cz



10 x ročně | 855 Kč

www.florence.cz



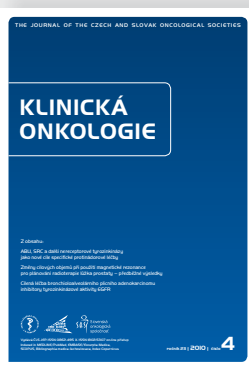
10 x ročně | 570 Kč

www.csgh.info



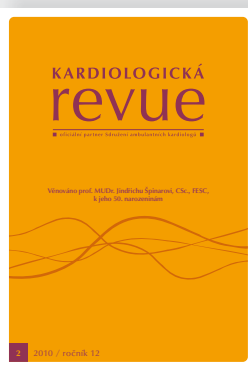
6 x ročně | 600 Kč

www.klinickaonkologie.cz



6 x ročně | 540 Kč

www.kardiologickarevue.cz



4 x ročně | 300 Kč

www.urologickelisty.cz



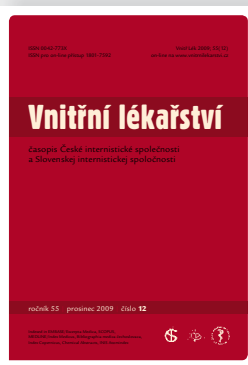
4 x ročně | 600 Kč

www.zdravky.cz



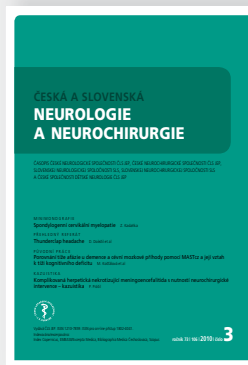
22 x ročně | 590 Kč

www.vnitrnilekarstvi.cz



11 x ročně | 1320 Kč

www.csnn.eu



6 x ročně | 750 Kč

NECHME ENERGII PROUDIT



BINOCRIT®
epoetin alfa

Stimuluje tvorbu erytrocytů

-  **ZKUŠENOSTI:**
více než 135 000 patientských roků¹
-  **BEZPEČNOST A ÚČINNOST:**
více než 4 000 pacientů ve studiích¹
-  **KVALITA:**
nejvyšší možná čistota dosažitelná
současnou technologií^{2,3}

Zkrácená informace o přípravku Binocrit®

Název přípravku: Binocrit 1 000 IU/0,5 ml, Binocrit 2 000 IU/1 ml, Binocrit 3 000 IU/0,3 ml, Binocrit 4 000 IU/0,4 ml, Binocrit 5 000 IU/0,5 ml, Binocrit 30 000 IU/0,75 ml, Binocrit 40 000 IU/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. **Složení:** 1 předplněná inj. stříkačka obsahuje 1 000 IU (8,4 µg)/ 2 000 IU (16,8 µg)/ 3 000 IU (25,2 µg)/ 4 000 IU (33,6 µg)/ 5 000 IU (42,0 µg)/ 10 000 IU (84,0 µg)/ 30 000 IU (252 µg) nebo 40 000 IU (336 µg) epoetinu alfa připraveného v buněčné linii CHO technologií rekombinantní DNA. **Indikace:** Léčba anémie spojené s chronickým renálním selháním u pediatrických i dospělých hemodialyzovaných pacientů a dospělých pacientů dialyzovaných peritoneálně. Léčba těžké anémie ledvinového původu doprovázené klinickými příznaky u dospělých pacientů s renální insuficiencí, kteří dosud dialyzováni nejsou. Léčba anémie a snížení počtu transfúzí u dospělých pacientů absolujících chemoterapii pro onemocnění solidními tumory, maligním lymfomem nebo mnohočetným myelomem. Zvýšení přínosu u pacientů, kteří si připravují vlastní (autologní) dávky krve. Použití se musí zvážit s ohledem na hlášené riziko tromboembolických příhod. Omezení expozice alogenním krevním transfúzí u dospělých pacientů, kteří netrpí deficitem železa a jsou již zařazení do programu velké naplánované ortopedické operace. **Dávkování:** Léčba symptomatické anémie u dospělých a pediatrických pacientů s chronickým renálním selháním: Intravenózní podání. Požadovaná cílová koncentrace hemoglobinu leží mezi 10 a 12 g/dl u dospělých a v rozsahu 9,5 až 11 g/dl u dětských pacientů. Je třeba před zahájením terapie vyloučit jiné možné příčiny anémie. Dospělí hemodialyzovaní pacienti: Korekční fáze: 50 IU/kg 3x týdně i.v. Udržovací fáze: 75 - 300 IU/kg týdně i.v. Pediatrickí pacienti na hemodialýze: Korekční fáze: 50 IU/kg 3x týdně i.v. Udržovací fáze: Děti s hmotností pod 30 kg většinou vyžadují vyšší udržovací dávky než děti s hmotností nad 30 kg a než dospělí. Dospělí pacienti dialyzovaní peritoneálně: Korekční fáze: Počáteční dávka je 50 IU/kg 2x týdně i.v. Udržovací fáze: 25 až 50 IU/kg 2x týdně, rozdělena do 2 stejných injekčních dávek. Dospělí pacienti s renální insuficiencí, ale dosud bez dialýzy: Korekční fáze: Počáteční dávka je 50 IU/kg 3x týdně i.v., v případě potřeby se dávka zvyšuje po 25 IU/kg (3x týdně). Udržovací fáze: 17 až 33 IU/kg 3x týdně i.v. Max. dávka nemá přesáhnout 200 IU/kg 3x týdně. Léčba pacientů s anémií vyvolanou chemoterapií: Subkutánní podání. Cílový rozsah hemoglobinu by měl být mezi 10 g/dl a 12 g/dl. Hladina Hb by neměla být trvale vyšší než 12 g/dl. Dospělí chirurgičtí pacienti, kteří si připravují vlastní (autologní) dávky krve: Intravenózní podání. Středně anemizovaní pacienti (hematokrit 33–39 %) vyžadující předzásobení krví ve výši > 4 jednotky by měli být léčeni přípravkem o velikosti dávky 600 IU/kg tělesné hmotnosti 2x týdně po dobu 3 týdnů před operací. Terapie dospělých pacientů před velkou naplánovanou ortopedickou operací: Subkutánní podání. Doporučená dávka je 600 IU/kg 1x týdně po tři týdny (21., 14. a 7. den) před výkonem, a v den výkonu (0. den). Další informace a způsob podání: viz plná verze SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Čistá aplazie červené krevní řady (PRCA). Nekontrolovaná hypertenze. Pacienti, u kterých nelze zajistit antitrombotickou profylaxi. U indikace „zvýšení přínosu u pacientů, kteří si připravují vlastní dávky krve“ je použití kontraindikováno u pacientů s infarktem myokardu nebo mrtvicí v měsíci předcházejícím léčbě, nestabilní anginou pectoris, zvýšeným rizikem hluboké žilní trombózy. U pacientů před velkou plánovanou ortopedickou operací, kteří neměli možnost připravit si vlastní (autologní) dávky krve, pokud pacient trpí závažným onemocněním věntýlů a periferních tepen, karotid či mozkových cév, včetně nedávno prodělaného infarktu myokardu nebo mozkové cévní příhody. **Zvláštní upozornění:** Je třeba pečlivě monitorovat krevní tlak a podle potřeby jej regulovat. Pokud krevní tlak nelze udržet pod kontrolou, je třeba léčbu přerušit. Opatrnosti je třeba při podávání epoetinu alfa při epilepsii a při chronickém selhání jater. U pacientů s karcinomem a chronickým renálním selháním je třeba hladiny hemoglobinu systematicky sledovat. Je třeba pečlivě monitorovat hladiny hemoglobinu vzhledem k potenciálně zvýšenému riziku tromboembolických příhod a fatálních případů, když jsou pacienti léčeni s hladinou hemoglobinu nad cílovou hladinou stanovenou pro indikaci použití. Doporučuje se pravidelně monitorovat počty trombocytů během prvních 8 týdnů terapie. Před nasazením epoetinu alfa je třeba uvážit a případně léčit všechny ostatní příčiny anémie. K zajištění optimální odezvy na epoetin alfa by měly být zajištěny přiměřené zásoby železa. Velmi vzácně byla pozorována protilátkami zprostředkovaná PRCA po několika měsících až letech subkutánního podávání erythropoetinu. Paradoxní pokles hemoglobinu a rozvoj závažné anémie související s nízkým počtem retikulocytů musí být výzvou k ukončení léčby epoetinem a k provedení testu na anti erythropoetinové protilátky. U pacientů s renální anémií musí tento léčivý přípravek podávat i.v. U hemodialyzovaných pacientů se objevila trombóza arteriovenózní spojky, zejména u pacientů s tendencí k hypotenzii nebo s komplikacemi na arteriovenózních shuntech. U pacientů je doporučena časná revize shuntu a prevence trombózy například podáváním kyseliny acetylsalicylové. Zvýšené hodnoty hematokritu v průběhu terapie epoetinem alfa často přinutí zvýšit dávky heparinu během hemodialýzy. Jestliže heparinová dávka není optimální, dialyzační systém se může ucpat. Je třeba pečlivě zvážit rizika a přínos léčby zejména u pacientů s nádorovým onemocněním a zvýšeným rizikem cévní trombózy. U pacientů před velkou naplánovanou ortopedickou operací je třeba zvláštní pozornost. Trombotické příhody mohou u této populace znamenat riziko. Je třeba zajistit přiměřenou antitrombotickou profylaxi je třeba zvláštní opatrnosti u pacientů s predispozicí k rozvoji hluboké žilní trombózy. Epoetin alfa by měl být podáván s opatrností pacientům s porfyrií. **Interakce:** Cyklosporin váže na červené krvinky, existuje možnost vzájemné interakce. Při současné léčbě je třeba monitorovat hladinu cyklosporinu v krvi a upravit dávky tohoto cytostatika, jakmile se hodnoty hematokritu zvýší. **Těhotenství a kojení:** U těhotných nebo kojících se použití epoetinu alfa nedoporučuje. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Žádný nebo zanedbatelný vliv. **Nežádoucí účinky:** Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky zahrnující žilní a arteriální trombózy, embolie, mozkové příhody a přechodné ischemické ataky. Zvýšení krevního tlaku či zhoršení stávající hypertenze. Bolesti hlavy, nevolnost, artralgie, pyrexie, příznaky podobné chřipce. Zvláštní pozornost je třeba věnovat náhlým bodavým migrenózním bolestem hlavy jako možnému varovnému signálu, že léčba epoetinem alfa může být spojena se zvýšeným rizikem pooperačních trombotických a cévních příhod. **Uchovávaní:** Uchovávejte a převázejte chlazené (2–8°C). **Druh obalu a obsah balení:** 0,3 ml, 0,4 ml, 0,5 ml, 0,75 ml nebo 1 ml v předplněné injekční stříkačce s bezp. krytem jehly nebo bez něho. Chraňte před mrazem. Předplněné stříkačky uchovávejte ve vnějším obalu (krabici), aby přípravek byl chráněn před světlem. Pro účely ambulantního použití, vyjmutou z chladničky a uchovávat do 25°C po jednorázové období až 3 dní. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Rakousko. **Registrační čísla:** EU/1/07/410/002, EU/1/07/410/004, EU/1/07/410/006, EU/1/07/410/008, EU/1/07/410/010, EU/1/07/410/015, EU/1/07/410/025, EU/1/07/410/049, EU/1/07/410/051. **Datum registrace:** 28. 8. 2008. **Datum revize textu:** Cerven 2012.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Před předepsáním přípravku se prosím seznáme s podrobnými informacemi v platném Souhrnu údajů o přípravku nebo na adrese firmy Sandoz s.r.o. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

1. Data on file Sandoz, 2. EPAR, 3. SPC přípravku Binocrit®

Sandoz, s.r.o., Nagano III, U Nákladového nádraží 10, 130 00 Praha 3, Česká republika

telefon: +420 221 421 611, fax: +420 221 421 629, e-mail: office.cz@sandoz.com, web: www.sandoz.cz



SANDOZ
Biopharmaceuticals

Vyhlášení výsledků soutěže

O NEJLEPŠÍ PRÁCI V ROCE 2012

publikovanou v časopise **Klinická onkologie**:

Soutěž uspořádala redakční rada časopisu Klinická onkologie, oficiálního časopisu České onkologické společnosti ČLS JEP a Slovenskej onkologickej spoločnosti SLS, spolu s nakladatelem, společností Ambit Media, a. s., a za podpory společnosti AstraZeneca Czech Republic s. r. o.

Vítězi soutěže se stali

v kategorii Původní práce

Svoboda M, Navrátil J, Fabian P et al

za práci

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,

v kategorii Přehled

Fišerová B, Kubiczková L, Ševčíková S et al

za práci

Význam mikroprostředí kostní dřeně v patogenezi mnohočetného myelomu
Klin Onkol 2012; 25(4): 234–240,

a v kategorii Kazuistika

Třebický F, Kubeš J, Bartoš R et al

za práci

Léčba nízkostupňového gliomu supratentoriální oblasti mozku po neurochirurgické subtotální resekci s projevy objemového up-gradingu
Klin Onkol 2012; 25(4): 294–298.

Redakce bude kontaktovat první autory.

Ceny budou předány na slavnostním večeru, který se bude konat při příležitosti pořádání XXXVII. Brněnských onkologických dnů a XXVII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky dne 18. 4. od 20.00 v brněnském hotelu Voroněž.

Vítězům blahopřejeme!

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 od 1. 12. 2012 a publikované v roce 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:



I tak může vypadat zmenšení nádoru

Regrese nádoru je prvním krokem k úspěšnému dosažení léčebných cílů a prodloužení přežití.¹ Časná regrese nádoru je spojena s významným prodloužením přežití při léčbě přípravkem Erbitux® v 1. linii u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru a vykazujícím gen KRAS divokého typu.^{2,3} Erbitux® také navíc přináší zmírnění příznaků nemoci a zlepšení kvality života.⁴

Merck Serono Oncology | Combination is key™

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

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 kombináční 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 mukozitida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. Mezi kožní reakce patří akneiformní vyrážka, poruchy nehtů (paronychie). **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:** 02/2013. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o přípravku.

Reference: 1. Buyse M. et al. Lancet 2000; 356:373–378. 2. Piessevaux H. et al. Ann Oncol 2012 23(Supplement 11):xi37. 3. Modest DP. et al. Acta Oncologica 2012; Early Online: 1–7. 4. Au H J. et al. J Clin Oncol 2009; 27:1822–1828.

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

Prognostické faktory karcinomu děložního hrdla

Prognostic Factors for Cervical Cancer

Mouková L.¹, Nenutil R.², Fabian P.², Chovanec J.¹

¹ Oddělení gynekologické onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Oddělení onkologické patologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Standardizované terapeutické onkogynekologické postupy vycházejí z klasických prognostických faktorů, jako jsou velikost nádoru, hloubka stromální invaze, histopatologický typ nádoru, lymfovaskulární nádorová invaze, metastatické postižení lymfatických uzlin. Bohužel síla těchto prognostických faktorů nedokáže ve skupině pacientek indikovaných ke konzervativním výkonům jednoznačně určit bezpečnost tohoto postupu ve vztahu k rekurenci onemocnění. Právě zde vzniká obrovský prostor pro nové prognostické faktory, především biomolekulární (proteiny: p63 a TAp63, p16, p21, p27, COX-2, geny: *hTERT* a *MYCC*). Mimo to komplexní zhodnocení prognostických faktorů u karcinomu děložního hrdla a stanovení nových biomarkerů chování nádoru může v budoucnu ulehčit predikci rizika šíření mimo primární lokalizaci. Tyto informace mohou přispět k individualizaci chirurgické, radioterapeutické, případně systémové léčby.

Klíčová slova

karcinom děložního hrdla – prognostické faktory – lymfovaskulární nádorová invaze – metastázy lymfatických uzlin – velikost nádoru – protein – exprese

Summary

Standardized gynecological oncological therapeutic guidelines are based on ordinary predictive factors, such as depth of stromal invasion, histopathological type of tumor, lymphovascular space invasion, lymph node metastases. Unfortunately, the power of these prognostic factors is not able to determine the safety of this procedure in the relation to disease recurrence in a group of patients who are indicated for conservative operations. This is the appropriate area for new, especially biomolecular prognostic factors (proteins: p63, TAp63, p16, p21, p27, COX-2, genes: *hTERT*, *MYCC*). Moreover, comprehensive evaluation of cervical cancer prognostic factors and assessment of new biomarkers of cancer can ease prediction of risk of spread outside primary localization and determine probability of disease recurrence. This information can help to individualize surgical, radiotherapeutic and chemotherapeutic treatment.

Key words

carcinoma of the cervix – prognostic factors – lymphovascular space invasion – lymph node metastases – tumor size – protein – expression

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805) a grantovým projektem IGA NT 11089-4/2010.

This study was supported by MH CZ – DRO (MMCI, 00209805) and Research Grant Project NT 11089-4/2010.

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. Lucie Mouková, Ph.D.

Oddělení gynekologické onkologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: moukova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 18. 2. 2013

Přijato/Accepted: 24. 3. 2013

Úvod

Incidence karcinomu děložního hrdla se v České republice pohybuje kolem 19/100 000 žen. Infekce lidským papilomavirem (human papillomavirus – HPV) je považována za hlavní etiologický faktor vzniku tohoto onemocnění. Přes do-
savadní pokroky v diagnostických me-

todách a standardizaci terapeutických postupů zůstávají hodnoty incidence a mortality v naší republice za posledních 20 let přibližně stejné. Standardizované terapeutické onkogynologické postupy vycházejí z klasických prognostických faktorů, jako velikost nádoru, hloubka stromální invaze, histopatolo-

gický typ nádoru, metastatické postižení lymfatických uzlin, velikost resekční linie, šíření nádoru do parametří. Nalezením nových prognostických biomolekulárních markerů by bylo možno blíže specifikovat rozsah či prognózu onemocnění již v předoperačním období v časných stádiích těchto zhoubných nádorů. Biomarkery by bylo možno stanovit např. pomocí imunohistochemických metod z biopsicky odebraného vzorku nádorové tkáně cervikálního karcinomu v rámci stagingových vyšetření. Jejich vzájemnou analýzou bychom mohli získat detailnější informace o předpokládaném biologickém chování nádoru, upřesnit rozsah nádorového postižení, event. predikovat přítomnost metastatického postižení lymfatických uzlin ještě před zahájením léčby. Terapie by tak mohla být každé pacientce individuálně „šita na míru“. V případě agresivní povahy nádoru s pozitivně vyjádřenými biomolekulárními markery by bylo možno indikovat razantnější postup s následným intenzivnějším follow-up. Naopak u nádorů s příznivými hodnotami biomolekulárních markerů by byla volena méně radikální léčba s možností snížení pooperační morbidita. Tato předoperační diagnostika by byla přínosem zejména u mladších žen ve snaze o fertilitu zachovávající výkony. U pokročilých stadií nemoci by bylo možno díky novým biomarkerům predikovat odpověď na zvolenou léčbu s její následnou modifikací (obr. 1, obr. 4, tab. 1).



Obr. 1. Karcinom děložního hrdla stadia IB1 – nález při gynekologickém vyšetření. Foto Masarykův onkologický ústav.

Tab. 1. Klasifikace TNM a FIGO zhoubných nádorů děložního hrdla.

TNM	FIGO
T1 omezení na dělohu	I
T1a preklinický invazivní nádor diagnostikovaný mikroskopicky	IA
T1a1 stromální invaze ≤ 3 mm vertikálně a ≤ 7 mm horizontálně	IA1
T1a2 stromální invaze > 3 mm a ≤ 5 mm vertikálně ≤ 7 mm horizontálně	IA2
T1b klinicky viditelná leze ohraničená na dělohu	IB
T1b1 ≤ 4 cm	IB1
T1b2 > 4 cm – „bulky“ tumor	IB2
T2 šíření mimo dělohu, ne na distální 1/3 pochvy a ne k pánevní stěně	II
T2a šíření na proximální 2/3 pochvy	IIA
T2a1 ≤ 4 cm	IIA1
T2a2 > 4 cm – „bulky“ tumor	IIA2
T2b šíření do parametří	IIB
T3 šíření mimo dělohu, rozvoj hydronefrózy, afunkce ledviny	III
T3a šíření na distální 1/3 pochvy, ne k pánevní stěně	IIIA
T3b šíření k pánevní stěně a/nebo hydronefróza a/nebo afunkce ledviny	IIIB
T4 šíření na sliznici močového měchýře/slznici rekta/mimo malou pánev	IVA
N1 postižení regionálních uzlin	IIIB a výše
M1 vzdálené metastázy	IVB

Klasické prognostické faktory

Velikost tumoru

Velikost nádoru děložního hrdla je těsně spjata s prognózou onemocnění a postižením lymfatických uzlin. Prognostický význam má i podíl velikosti tumoru k velikosti děložního hrdla a vzdálenost nádoru od okraje hrdla, resp. pericervikální fascie. K negativním faktorům patří i šíření nádoru do děložního istmu a těla [1]. Jordan et al ve své studii uvedli nulové riziko metastatického postižení při velikosti nádorového ložiska do 1 mm, při velikosti tumoru 1–3 mm vznik metastáz v 1–2 % případů a u nádorů velikosti 3–5 mm metastazování do regionálních lymfatických uzlin v 6–8 % [2]. Alvarez et al sledovali desetiletou pro-

gnózu pacientek po radikálních operacích, které měly metastaticky postiženy maximálně 2 lymfatické uzliny. U pacientek s primárním nádorem pod 1 cm byla kompletní remise v 90 %. U nádorů velikosti do 4 cm popsal desetileté přežití u 56–70 % žen, u nádorů nad 4 cm přežilo pouze 13 % pacientek. Obecně je prokázána u „bulky“ tumorů děložního hrdla ve stadiu Ib2 a IIa větší incidence metastatického postižení regionálních lymfatických uzlin a přítomnost vzdálených metastáz [3,4].

Hloubka stromální invaze

Hloubku stromální invaze (cervical stromal invasion – CSI) řadíme k dalším prognostickým faktorům. 2/3 infiltrace stromatu děložního hrdla jsou považovány za výrazný rizikový faktor.

Raspagliesi et al u nádorové invaze pod 3 mm neprokázali metastatické postižení lymfatických uzlin či rekurenci nemoci [5]. Ostor et al rozdělili pacientky do dvou skupin. Při hloubce nádorové stromální invaze 0–3 mm byla rekurence a poměr úmrtí 0,8 a 0,2 %, zatímco u stromální invaze velikosti 3,1–5 mm byla rekurence a poměr úmrtí 4 a 2 % [6]. Signifikantní souvislost s metastatickým postižením lymfatických uzlin prokázal Milam et al při hloubce nádorové stromální invaze nad 4 mm s pozitivní lymfangioinvasí [7].

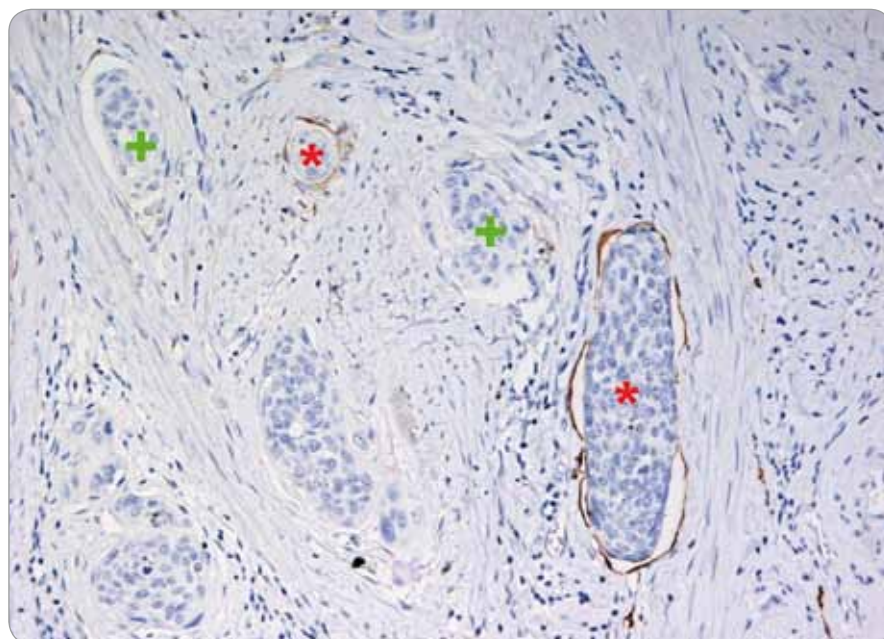
Histologický grading tumoru

Dle histopatologického stupně diferenciaci dělíme nádory na G1 – dobře diferencované, G2 – středně diferencované, G3 – špatně diferencované a Gx, kdy nelze stupeň hodnotit. Prognostický význam je udáván spíše u adenokarcinomů děložního hrdla. Berek et al sledovali 5leté přežití u pacientek s adenokarcinomy, které dosáhly kompletní remise u nádorů G1 v 84,2 %, u G2 v 77,8 %, u G3 v 50 % [3,8]. U spinocelulárního karcinomu má grading rovněž určitý prognostický význam. Často se však kombinuje s dalšími ukazateli do multiparametrických skórovacích systémů (např. s morfologií invazivní fronty, zánětlivou odpovědí a zejména přítomností cévní invaze), aby jeho prognostická hodnota byla zvýšena (Lindahl et al, Graflund et al) [9,10].

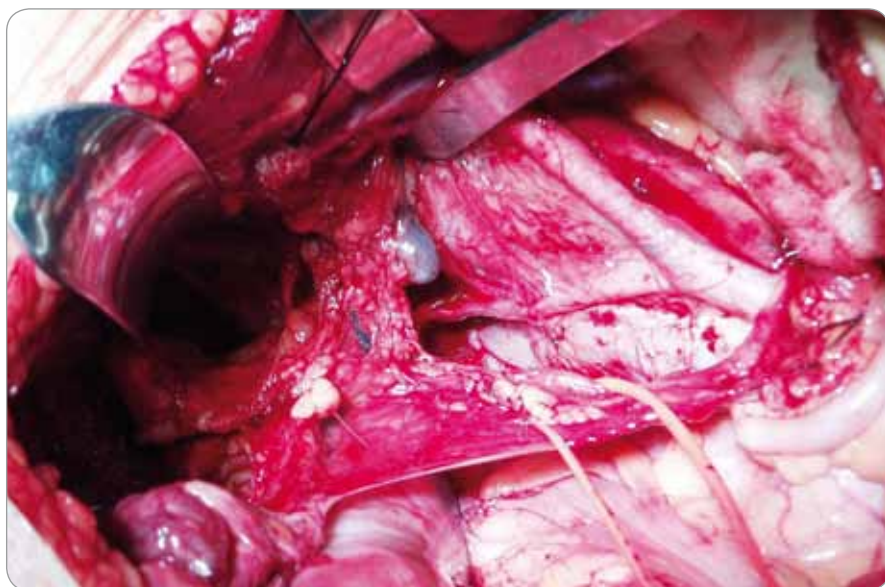
Histopatologický typ nádoru

Z maligních epitelových nádorů je v 60–80 % velký podíl spinocelulárních (dlaždicobuněčných) karcinomů. Adenokarcinomy tvoří 10–15 %. Vzácně jsou zastoupeny např. adenoskvamózní karcinomy, adenoidně cystické karcinomy, nádory s neuroendokrinní sekrecí. U invazivních spinocelulárních karcinomů rozlišujeme rohovější a nerohovější typy, dále pak bazaloidní, verukózní, kondylomatózní, papilární, lymphoepithelioma-like dlaždicový a skvamotranzicionální karcinom. Verukózní a kondylomatózní karcinomy mají poměrně dobrou prognózu. Naopak bazaloidní spinocelulární karcinomy se chovají velmi agresivně. Z adenokarcinomů se vyskytuje nejčastěji v 50–60 % mucinózní adenokarcinom. Dle histologické struktury se dělí ještě na další typy – endocervikální, intestinální, z prstenčitých buněk, viloglandulární a minimálně deviovaný (= adenoma malignum). Endometroidní adenokarcinom zastupuje cca 30 % adenokarcinomů endocervixu. Jeho odlišení od primárního endometroidního adenokarcinomu děložního těla může někdy způsobovat diagnostické obtíže. V 5 % se vzácně vyskytují serózní a světlóbuněčný adenokarcinom. Z me-

zonefrických reziduí mohou vznikat ojedíněle mezonefrické adenokarcinomy. K dalším maligním epitelovým tumorům patří vzácné formy – adenoskvamózní karcinom (5–25 % karcinomů děložního hrdla), adenoidně cystický karcinom se špatnou prognózou, prognosticky příznivý adenoidně bazocelulární karcinom, nediferencovaný karcinom, karcinoid, atypický karcinoid, malobuněčný karcinom a velkobuněčný neuroendokrinní karcinom. K maligním mezenchymálním nádorům řadíme velmi vzácné leiomyosarkomy, embryonální rhabdomyosarkomy, endometriální stromální sarkomy, nediferencované endocervikální sarkomy, angiosarkomy, alveolární sarkomy měkkých tkání a další extrémně vzácné typy tumorů. Smíšené maligní epitelové a mezenchymální nádory obsahují vzácnou skupinu nádorů – maligní smíšené mülleríánské nádory, adenosarkomy a nádory podobné Wilmsovu tumoru ledviny [11]. Yasuda et al srovnávali ve své histopatologické studii nádorů děložního hrdla stadia Ib1 adenoskvamózní karcinomy (ASC), adenokarcinomy (ADC) a spinocelulární karcinomy (SCC). Popisali incidenci metastatického postižení ASC 21,4 %, ADC 13,6 % a SCC 15,8 %. Prognóza 5letého přežití ve studii byla



Obr. 2. Imunohistochemické značení lymfatických cév detekcí podoplánu pomáhá odlišit lymfovaskulární invazi spinocelulárního karcinomu (čepy značené*) od čepů s retrakčními artefakty (značeno +). D2.40, Dako, 400krát zvětšení, foto Masarykův onkologický ústav.



Obr. 3. Pohled do pánve s vizualizací sentinelové uzliny v interiliacké oblasti vpravo po předchozím barvení Patent Blau a Tc99. Foto Masarykův onkologický ústav.

u adenoskvamózních karcinomů 82,4 %, u ADC 92,4 % a SCC 94,0 % [12].

Lymfovaskulární nádorová invaze

Lymfovaskulární invaze (lymphovascular space invasion – LVSI) je nezávislým rizikovým prognostickým faktorem a přímo koreluje s metastatickým postižením lymfatických uzlin a stagingem [13,14]. Detekce se provádí pomocí imunohistochemického vyšetření (obr. 2). Delgado et al ve své prospektivní studii u 542 pacientek prokázali souvislost mezi bezpříznakovým přežitím (disease-free interval – DFI) a přítomností nádorové lymfangioinvaze. Pacientky bez přítomné nádorové lymfangioinvaze dosahovaly delšího časového intervalu DFI oproti ženám s pozitivní LVSI [15]. Morice et al popisovali 5leté celkové přežití u 97 % pacientek s negativní LVSI a u 78 % žen s pozitivní LVSI [16]. Roman et al poukázali na přímou úměru mezi kvantitou nádorové lymfovaskulární invaze a metastatickým postižením lymfatických uzlin [17]. Na základě preoperativní LVSI z biopsie v souvislosti s hloubkou nádorové invaze nad 4 mm Milam et al verifikovali přímou úměru s metastatickým postižením lymfatických uzlin [7].

Postižení lymfatických uzlin

Regionální lymfatické uzliny u karcinomu děložního hrdla se nacházejí v ob-

lasti paracervikální, parametriální, při a. iliaca interna, a. iliaca externa, v obturatorní foše a při a. iliaca communis. V rámci radikality operačního výkonu pro stanovení klasifikace pN je zapotřebí získat při pánevní lymfadenektomii minimálně 10 a více lymfatických uzlin. O prognóze rozhoduje počet postižených uzlin, velikost metastáz a přítomnost vzdálených metastáz [1,3]. Za metastázu je považována velikost nádorového postižení lymfatické uzliny > 2 mm. Jako mikrometastázu hodnotíme velikost nádorového postižení 0,2–2 mm a o clusterech či izolovaných nádorových buňkách (isolated tumor cells – ITC) hovoříme při velikosti ≤ 0,2 mm. V současné době je snahou peroperačně detekovat sentinelovou lymfatickou uzlinu (sentinel node biopsy – SNB), tedy první uzlinu, do které je odváděna lymfa z nádorové tkáně (obr. 3). Pokud je sentinelová uzlina bez nádorové infiltrace, lze předpokládat, že nedošlo k šíření tumoru mimo primární lokalizaci. V případě histologicky prokázané přítomnosti mikrometastáz, event. izolovaných nádorových buněk v SNB, nastává otázka, jak přistupovat k pacientkám s tímto nálezem ve smyslu adjuvantní léčby. Rob et al v Guideline gynekologických zhoubných nádorů doporučují adjuvantní radioterapii u skupiny N1 s nálezem více než jedné mikrometastázy v jedné lymfatické uzlině [18].

Metastatické postižení pánevních lymfatických uzlin patří mezi významný prognostický faktor, který snižuje 5leté přežití na 50 %. V případě postižení para-aortálních lymfatických uzlin klesá 5leté přežití až na 20 %. Delgado et al ve studii zahrnující 545 žen prokázali nepřímou úměru mezi stoupajícím počtem pozitivních lymfatických uzlin a dobou 5letého přežití. Při postižení 1 lymfatické uzliny popsal přežití 62 % žen, u 2 pozitivních lymfatických uzlin 36 % žen, u 3 a 4 pozitivních lymfatických uzlin 20 % žen. Při pozitivitě 5 a více lymfatických uzlin bylo již 5leté přežití nulové [3,14,15].

Velikost resekcího lemu

Raspagliesi et al se zabývali vzdáleností resekcího lemu v souvislosti s prognózou u pacientek po konizaci pro mikroinvasivní spinocelulární karcinom. Prognosticky významnou vzdáleností mezi kraniální hranicí tumoru a apexem konusu (apical clearance) bylo ve studii 10,6 mm a vzdálenost mezi tumorem a laterální stěnou konusu (lateral clearance) 6,5 mm. Raspagliesi et al prokázali statistický význam mezi hodnotou apikální clearance a rekurencí [4].

Intratumorózní mikrovaskulární denzita

Cantu De León et al popsali v retrospektivní studii u spinocelulárních karcinomů děložního hrdla mikrovaskulární intratumorózní denzitu (microvascular density – MVD) v korelaci s ostatními prognostickými faktory. MVD nad 20 byla přítomna u 68 % pacientek s rekurencí onemocnění. Ve skupině bez rekurence byl průkaz MVD u 39 % pacientek [19].

Biomolekulární faktory

Progrese nádorových buněk je v buněčném cyklu regulována pomocí pozitivních regulátorů – **cyklin dependentních kináz** (CDKs – CDK1, CDK2, CDK4, CDK6) s jejich aktivačními koenzymy (cyklin A, B, D, E) a negativních regulátorů – **inhibitorů cyklin dependentních kináz** (CDKIs). Mechanismus působení cyklinů ve své studii shrnují např. Young Tae a Min Zhao. CDKs jsou regulovány nadbytkem cyklinů, fosforylací pomocí kináz, defosforylací pomocí buněčných fosfatáz a interakcí s CDKIs. CDKIs dělíme do dvou skupin –

skupina CIP/KIP (zahrnuje proteiny p21, p27, p57) a skupina INK4 (zahrnuje p15, p16, p18 a p19). INK4 specificky inhibují cyklin D komplex pomocí CDK4 a CDK6. KIP působí vazbou na cyklin E, cyklin A přes CDK2 a cyklin B přes CDK1 [20]. Bahnassy et al sledovali prognostické faktory karcinomu děložního hrdla v souvislosti s vyjádřením exprese jednotlivých proteinů. V analýze popsali snížení celkového přežití v souvislosti s velikostí tumoru, diferenciací, postižením lymfatických uzlin, stadiem FIGO, Ki-67, cyklinem D1, p53 a p27. Dle výsledku studie v časných fázích karcinomů děložního hrdla asociovaných s lidským papilomavirem – HPV typem 16 a 18 – prokázali aberaci v p27, cyklinu E, CDK4 a p16, zatímco pozdní fáze je spojována s abnormalitami v dráze cyklin D1 a p53. Imunohistochemický průkaz proteinu p16 a cyklinu E by tak mohl napomoci v časně diagnostice karcinomu děložního hrdla [21].

Protein p27

Protein p27 patří do skupiny CDK inhibitorů, které negativně regulují buněčný cyklus. Protein inaktivuje cyklin-CDK komplex a brání přechodu z G1 fáze do S fáze. Za normálních podmínek je p27 silně vyjádřen u neproliferačních buněk a jeho primární funkcí je kontrolovat proliferaci. Jeho exprese narůstá pod vlivem růstových inhibičních signálů, jako např. transformační růstový faktor β (TGF- β). Protein p27 se účastní i regulace buněčné odpovědi na extracelulární signály. Byla prokázána jeho role při buněčné diferenciaci, mezibuněčné adhezi a apoptóze [22]. Koncentrace proteinu p27 klesá, pokud buňka dosáhne S fáze a p27 je degradován proteolýzou pomocí ubiquitin navázaných proteáz, části z kontrolních mechanismů aktivity p27. Během proteolýzy je p27 inaktivovaný fosforylací na Thr-187 cyklin E-CDK2 komplexem, který slouží pro ubiquitizaci F-box proteinu SKP2 (S-fáze kináza asociovaný protein 2) a jeho ko-faktoru Cks 1. SKP 2 byl detekován jako protoonkogen, jehož overexprese může řídit nárůst p27 proteolýzy, a přičinit se tak o maligní transformaci buňky a progresi dysplazie v karcinom. Protein p27 je také inaktivován adenovirovým E1A, MYCC a E7 onkoproteinem vysoce rizi-

kových lidských papilomavirů [23,24]. Goff et al ve své studii prokázali pokles exprese p27 pod 50 % u 31 % případů karcinomů děložního hrdla v souvislosti s nárůstem přítomnosti lymfovaskulární nádorové invaze. Pokles p27 nesouvisel s horší prognózou [25].

Protein p21

Protein p21 je CDK inhibitor. U neproliferujících buněk je často redukován či chybí. U proliferujících buněk může být zapojený v kontrole CDK aktivity. V buněčné odpovědi na poškození DNA se podílí na zastavení buněčného cyklu v G1/S fázi s aktivací reparačních mechanismů, v opačném případě na spuštění apoptózy. Protein p21 je pod transkripční kontrolou proteinu p53 a je považován za jeho hlavní mediátor. Není potřebný k p53 dependentní apoptóze. Váže i proliferační buněčný jaderný antigen (PCNA). Kim et al a Huang et al považují p21 za důležitý modulátor rezistence na chemoterapii a radioterapii. Jeho vysoké hladiny mohou indukovat růst a zabránit apoptóze. Autoři dále udávají roli p21 při konečné diferenciaci buněk. Protein p21 může být vázán a inaktivován onkogenem E7 u HPV typu 16 [20,26]. Van de Putte et al v norské studii detekovali u časných stadií spinocelulárních cervikálních karcinomů vysokou expresi p21 ve 20 % a p16 u 43 % případů, zatímco pokles či nízkou expresi p27 prokázali u 80 % pacientek [22].

Protein p16

Protein p16 je geneticky mapován v oblasti 9p21 chromozomu a patří mezi negativní regulátory buněčného cyklu. Působí přes cyklinD-cdk4/6RB. Kim et al přisuzují proteinu p16 význam v buněčném stárnutí. Řada genetických mechanismů (mutace, homozygotní delece, hypermetylace atd.) vede k inaktivaci tohoto proteinu, což hraje roli u mnoha zhoubných nádorů. Autoři popisují zvýšenou hladinu p16 již u dysplastických změn a tato narůstá s progresí léze do invazivního cervikálního karcinomu. Jeho exprese může být přímým důsledkem inaktivace antionkogenu pRb působením papilomavirového proteinu E7 [20]. Alterace genu p16 byly nalezeny u mnoha familiárně se vyskytujících ná-

dorů. Protein p16 dle studií ovlivňuje také angiogenezi [22].

Protein p53

Tumor supresorový gen p53 se nachází v oblasti 17p13 chromozomu kódující nukleární fosfoprotein p53, který reguluje buněčný růst ve fázi G1 a G2, reparaci DNA a apoptózu. Na rozdíl od většiny karcinomů ostatních lokalizací je mutace genu p53 u nádorů děložního hrdla vzácná. Yee et al popisují mutaci pouze u 1–6 % karcinomů [27]. Skupina vysoce rizikových lidských papilomavirů prostřednictvím svého časněného genu E6 kóduje onkoprotein E6. Díky zprostředkované vazbě E6-AP na protein p53 přes ubiquitin označí protein p53 k degradaci s následnou ztrátou jím zajišťované části kontroly buněčné proliferace a genomové integrity. Inaktivace proteinu p53 hraje hlavní roli v karcinogenezi děložního hrdla [28,29]. Lee-Wen Huang et al popsali souvislost mezi expresí p53 a FIGO stadiem onemocnění. Ve stadiu I byla exprese p53 prokázána u 23,9 %, ve stadiu II u 53,6 %, ve stadiu III a IV u 87,0 % karcinomů. Samotná overexprese tohoto genu není přímo v souvislosti s ostatními klinicko-patologickými faktory, nicméně v komplexu s nimi svědčí pro horší prognózu onemocnění [26]. Přímou úměru intenzity exprese p53 s histopatologickým stadiem cervikálních lézí popsali ve své studii i Berlin Grace et al [30].



Obr. 4. Preparát dělohy s karcinomem děložního hrdla a 3cm poševní manžetou. Foto Masarykův onkologický ústav.

Protein p63

Dle nejnovější dostupné literatury se p63 významně podílí na mnoha buněčných funkcích – buněčné proliferaci, diferenciaci, procesu stárnutí a apoptóze. Jeho gen je lokalizován v oblasti 3q27–29. Bergholz et al popsali produkty genu *TP63* jako mnohočetné isoformy, které buď mají N-terminální p53-homologní transaktivační doménu – **TAp63 (transkripčně aktivní varianta)**, či tato doména může chybět – **ΔNp63**. Podle přítomnosti transaktivační domény se zásadně liší spektrum proteinem ovlivňovaných genů. Melino se ve své práci zaměřuje na protichůdné vlastnosti těchto složek. TAp63 má funkci nádorového supresoru, který indukuje buněčnou smrt, ΔNp63 má naopak onkogenní vlastnosti a zvýšenou expresi u karcinomů. Poměr TAp63 a ΔNp63 ovlivňuje chemosenzitivitu. Klinické studie naznačují, že deficit proteinu p63, zejména složky TAp63, by mohl být kauzálním faktorem metastatického šíření. K de-regulaci TAp63 přispívá vazba mutovaného proteinu p53 [31–33].

Cyklooxygenáza-2

Cyklooxygenáza (COX) je enzym, který se podílí na přeměně kyseliny arachidonové na prostaglandiny a tromboxany. V organismu se vyskytuje ve 2 formách. Funkcí COX-1 je syntéza prostagandinů. COX-2 hraje roli v inhibici buněčné apoptózy s následnou proliferací nádorových buněk s podporou angiogeneze. Její koncentrace stoupá při působení zánětlivých faktorů. Zvýšená exprese COX-2 je dle recentních studií spojena se špatnou prognózou v souvislosti s agresivnějším chováním nádoru, chemorezistencí a kratším DFI. Jako prognosticky nepříznivý se dle imunohistochemických měření jeví poměr COX-2 tumoru ku COX-2 ve stromatu větší než 1 (Ferandina et al) [34–38].

Vaskulární endoteliální růstový faktor

Vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor – VEGF) je glykoprotein hrající důležitou roli v angiogenezi tumoru, maligní transformaci a nádorovém růstu. Zvyšuje vaskulární permeabilitu a působí jako en-

doteliální buněčný mitogen. Skupina australských vědců pod vedením Lebrechta et al detekovala přímou úměru mezi sérovým VEGF a velikostí tumoru. Souvislost s postižením lymfatických uzlin či histologickým gradingem nebyla ve studii prokázána [39]. Zablokování proteinu p53 může být důležitým krokem v up-regulaci VEGF. Vysoká exprese VEGF by mohla naznačovat horší prognózu onemocnění [40,41].

Transformační růstový faktor beta-1

TGF-beta-1 (transforming growth factor) je dimerický protein, který působí jako růstový inhibitor. Kim et al se zabývali supresí *MYCC* genu díky TGF-beta-1, čímž se inhiboval buněčný cyklus. Předpokládá se, že pokles TGF-beta-1 má tak určitý podíl na progresi nádoru [42].

Hormonální receptory

Zatímco Kwasniewska et al ve své práci poukazují na vyšší expresi hormonálních receptorů ve stromálních buňkách bez ohledu na přítomnost HPV infekce, histopatologický typ nádoru a grading, Monson et al tyto souvislosti naopak pozorují [43,44]. Monson et al analyzovali přítomnost estrogenových a progesteronových receptorů u cervikálních HPV- asociovaných lézí. U konylomat v oblasti skvamózní metaplasie čípku a high grade cervikální intraepiteliální neoplazie (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) byla detekována vysoká exprese hormonálních receptorů, zejména progesteronových (4,518 fmol/g tkáně). Naopak u spinocelulárního karcinomu byla exprese progesteronových receptorů velmi nízká. Vysoká hladina progesteronových receptorů korelovala s nálezem CIN vysokého stupně a s HPV typem 16 a 18 asociovaných lézí. Estrogenové receptory korelovaly s přítomností HPV typem 6 a 11 asociovaných lézí. Detekované hladiny byly nezávislé na věku, fázi hormonálního cyklu či užívání hormonální antikoncepce. Autoři předpokládají, že hormonální receptory, zejména progesteronové, mohou nepřímo působit na HPV infikované buňky epitelu a podílet se jako kofaktory u HPV asociovaných cervikálních neoplazií [44]. Webster et al se ve své práci zaměřili na vliv estrogenů a progesteronů,

ronů, které zvyšovaly stupeň indukované apoptózy pomocí HPV-16 E2 a E7 proteinů. HPV-16 E2 zodpovídá za replikaci a modulaci virové genové exprese a HPV-16 E7 za buněčnou transformaci. Antagonista estrogenového receptoru 3-hydroxytamoxifen blokuje tento účinek. Hormony na jedné straně působí protektivně up-regulací buněčné smrti, na druhé straně vlivem na lidský papilomavirus či buněčnou genovou expresi mohou vést ke karcinogenezi [45].

Chromozomální abnormality

Častými chromozomálními abnormalitami vyskytujícími se u nádorů bývají ztráty (delece) **3p, 11q, 13q, 6q, 4p** nebo zmnožení (amplifikace) **3q, 1q, 8q, 15q, 5p, Xq** genetického materiálu. U karcinomu děložního hrdla je nejčastější změnou zmnožení dlouhého raménka chromozomu **3 (3q)**, jehož region obsahuje gen pro RNA komponentu lidské telomerázy – gen *hTERC* (**3q26**) a gen *MYCC* (**8q24**). Tyto změny byly detekovány i u některých cervikálních intraepiteliálních neoplazií – CIN II a CIN III [46–49]. Průkaz amplifikace může být tedy považován za jeden z prediktivních faktorů maligní transformace a progresu prekancerózy v karcinomy děložního hrdla.

Gen *hTERC*

Telomeráza je ribonukleoprotein zodpovědný za udržování konců chromozomů (telomer) a hraje důležitou roli během buněčného dělení. Skládá se ze dvou podjednotek, a to *hTERC* (**human telomerase RNA**), která je důležitá pro syntézu telomer, a *hTERT* (**human telomerase reverse transcriptase**) katalyzující syntézu telomer. Gen *hTERC* se nachází v oblasti 3q26. Zmnožení tohoto úseku je považováno za „hybný motor“ v progresi prekancerózy v karcinomu. Heselmeyer et al detekovali amplifikaci 3q26 u 70 % karcinomů děložního hrdla [50]. Li et al se zabývali průkazem amplifikace *hTERC* u prekancerózních změn děložního hrdla a benigních nálezů cervixu. U normálních a zánětlivých buněk byla amplifikace *hTERC* v 6,1 %, u CIN I v 10,0 %, u CIN II v 66,7 %, u CIN III v 72,5 % a u cervikálních karcinomů ve 100 % případů. Užití

fluorescenční *in situ* hybridizace průkazu amplifikace měla vyšší specifitu diagnostiky vysokého stupně cervikálních intraepiteliálních neoplazií a cervikálních karcinomů než cytologická vyšetření stěrů děložního hrdla a HPV testace [47]. Gao et al prokázali pozitivní korelaci mezi amplifikací genu *hTERT* a cytologickým a histologickým gradingem. U pacientek s CIN I byla amplifikace přítomna u 28,6 % žen, s CIN II v 61,1 %, s CIN III v 75,0 % a u spinocelulárních karcinomů v 91,7 %. Přítomnost vysokého počtu kopií korelovala se stupněm high grade cervikální léze [48]. Li et al se snažili nalézt souvislosti mezi amplifikací *hTERT*, HPV infekcí, abnormálními cytologickými stěry a cervikální intraepiteliální neoplazií. Přítomnost amplifikace *hTERT* u CIN I byla nalezena v 5,4 % případů, CIN II v 50,0 %, CIN III v 77,8 % a ve 100 % invazivních cervikálních karcinomů. Přítomnost HPV infekce byla prokázána v souboru u 17,1 % pacientek. HPV pozitivní ženy měly vyjádřenou amplifikaci genu *hTERT* v 19,7 % oproti skupině HPV negativních s amplifikací v 6,5 % případů [49].

Gen MYCC

Transkripční faktor *MYCC* je kódován protoonkogenem *MYC*. Nachází se v oblasti 8q24 a podílí se na buněčné proliferaci a diferenciaci. *MYCC* aktivuje promotor *TERC*. Předpokládá se, že E6 reaguje přímo s *MYCC* a tento komplex aktivuje expresi *hTERT* [51]. Abba et al poukázali na souvislost zmnožení *MYCC* s narůstajícím histologickým gradingem lézí a našli těsnou souvislost s výskytem HPV infekce typu 16 a amplifikací *MYCC*. Autoři předpokládají, že amplifikace *MYCC* má podíl nejen na progresi nádoru, ale i na buněčné transformaci [52]. Taktéž Golijow et al potvrdili souvislost mezi amplifikací genu *MYCC* a histologickým gradingem preinvazivních intraepiteliálních lézí děložního hrdla v souvislosti s vlivem *MYCC* na progresi a buněčnou transformaci [53]. Riou et al v souboru časných stádií cervikálních karcinomů detekovali souvislost amplifikací *MYCC* s vyšším rizikem relapsu onemocnění. Overexprese *MYCC* byla ve studii 6krát vyšší u pacientek se vzdálenými metastázami [54,55]. Na druhou stranu se

objevily studie, např. Ngana et al, v nichž byl analyzován vztah mezi *pan-ras*, *MYCC* a proteinem p53 u spinocelulárních karcinomů děložního hrdla ve stadiu IB a IIA. Přímá souvislost s prognózou zde nebyla prokázána [56].

Závěr

Komplexním zhodnocením klasických histopatologických faktorů v kombinaci s detekcí nových validních biomolekulárních markerů bychom mohli blíže predikovat biologické chování nádoru a prognózu pacientek s karcinomem děložního hrdla. U vysoce rizikových žen by tak mohla být primárně volena agresivnější terapie a intenzivnější follow-up. U pacientek v nízkém riziku by pak mohla být snížena radikalita léčby a mohlo by být dosaženo menší morbidity se zachováním kvality života. Můžeme očekávat, že další výzkum v této oblasti přinese nové charakteristiky karcinomu děložního hrdla a nová prognostická kritéria použitelná v široké praxi.

Poděkování

Autoři děkují za přečtení textu a kritické připomínky panu náměstkovi pro vědu, výzkum a výuku MUDr. Marku Svobodovi, Ph.D.

Literatura

- Freitag P. Rizikové a prognostické faktory. In: Cibula D, Petruželka L et al (eds). Onkogynologie. 1. vyd. Praha: Grada 2009: 400.
- Jordan JA, Singer A, Jones H III et al (eds). The cervix. 2nd ed. Malden: Blackwell 2006.
- Safář P. Cervikální karcinom. Moderní gynekologie a porodnictví 2000; 9: 4.
- Alvarez RD, Soong SJ, Kinney WK et al. Identification of prognostic factors and risk groups in patients found to have nodal metastasis at the time of radical hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 1989; 35(2): 130–135.
- Raspagliesi F, Ditto A, Quattrone P et al. Prognostic Factors in microinvasive cervical squamous cell cancer: long-term results. Int J Gynecol Cancer 2005; 15(1): 88–93.
- Östör AG, Rome RM. Micro-invasive squamous cell carcinoma of the cervix. A clinico-pathologic study of 200 cases with long-term follow-up. Int J Gynecol Cancer 1994; 4(4): 257–264.
- Milam MR, Frumovitz M, Dos Reis R et al. Preoperative lympho-vascular space invasion in associated with nodal metastases in women with early-stage cervical cancer. Gynecol Oncol 2007; 106(1): 12–15.
- Berek JS, Hacker NF, Fu YS et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix: histologic variables associated with lymph node metastasis and survival. Obstet Gynecol 1985; 65(1): 46–52.
- Lindahl B, Ranstam J, Willén R. Prospective malignancy grading of invasive squamous carcinoma of the uterine cervix. Prognostic significance in a long-term follow-up. Anticancer Res 2007; 27(4C): 2829–2832.

- Graflund M, Sorbe B, Hussein A et al. The prognostic value of histopathologic grading parameters and microvessel density in patients with early squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Int J Gynecol Cancer 2002; 12(1): 32–41.
- Dundr P. Histopatologická klasifikace. In: Cibula D, Petruželka L et al (eds). Onkogynologie. 1. vyd. Praha: Grada 2009: 394–399.
- Yasuda S, Kijima A, Maeno Y et al. Poor prognosis of patients with stage Ib1 adenocarcinoma of the uterine cervix with pelvic lymph node metastasis. Kobe J Med Sci 2006; 52(1): 9–15.
- Creasman WT, Kohler MF. Is lymphovascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer? Gynecol Oncol 2004; 92(2): 525–529.
- Delgado G. Lymphovascular space involvement in cervical cancer: an independent risk factor. Gynecol Oncol 1998; 68(3): 219.
- Delgado G, Bundy B, Zaino R et al. Prospective surgical-pathologic study of disease-free interval in patients with stage Ib squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1990; 38(3): 352–357.
- Morice P, Piovesan P, Rey A et al. Prognostic value of lymphovascular space invasion determined with hematoxylin-eosin staining in early cervical carcinoma: results of a multivariate analysis. Ann Oncol 2003; 14(10): 1511–1517.
- Roman LD, Felix JC, Munderspach LI et al. Influence of quality of lymphovascular space invasion on the risk of nodal metastases in women with early stage squamous cancer of the cervix. Gynecol Oncol 1998; 68(3): 220–225.
- Rob L, Svoboda B, Robová H et al. Guideline gynecologických zhoubných nádorů 2004/2005: Primární komplexní léčba operabilních stádií zhoubných nádorů děložního hrdla. Onkogynologie.com. <http://www.onkogynologie.com/wp-content/uploads/2011/03/C53.pdf>.
- Cantu De León D, Lopez-Graniel C, Frias Mendivil M et al. Significance of microvascular density (MVD) in cervical cancer recurrence. Int J Gynecol Cancer 2003; 13(6): 856–862.
- Kim YT, Zhao M. Abberant cell cycle regulation in cervical carcinoma. Yonsei Med J 2005; 46(5): 597–613.
- Bahnassy AA, Zekri AR, Saleh M et al. The possible of cell cycle regulators in multistep process of HPV-associated cervical carcinoma. BMC Clin Pathol 2007; 7: 4.
- van de Putte G, Holm R, Lie AK et al. Expression of p27, p21 and p16 protein in early squamous cervical cancer and its relation to prognosis. Gynecol Oncol 2003; 89(1): 140–147.
- Chen TP, Chen CM, Chang HW et al. Increased expression of SKP2 and phospho-MAPK/ERK1/2 and decreased expression of p27 during tumor progression of cervical neoplasia. Gynecol Oncol 2007; 104(3): 516–523.
- Dellas A, Schultheiss E, Leivas MR et al. Association of p27Kip1, cyclin E and c-MYC expression with progression and prognosis in HPV-positive cervical neoplasms. Anticancer Res 1998; 18(6A): 3991–3998.
- Goff BA, Sallin J, Garcia R et al. Evaluation of p27 in pre-invasive and invasive malignancies of the cervix. Gynecol Oncol 2003; 88(1): 40–44.
- Huang LW, Chou YY, Chao SL et al. p53 and p21 expression in precancerous lesions and carcinomas of the uterine cervix: overexpression of p53 predicts poor disease outcome. Gynecol Oncol 2001; 83(2): 348–354.
- Yee C, Krishnan-Hewlett I, Baker CC et al. Presence and expression of human papillomavirus sequences in human cervical cell lines. Am J Pathol 1985; 119(3): 361–366.
- Ahn WS, Bae SM, Lee KH et al. Recombinant adenovirus-p53 gene transfer and cell-specific growth suppression of human cervical cancer cells in vitro and in vivo. Gynecol Oncol 2004; 92(2): 611–621.

29. Gross GE, Barraso R (eds). Human papilloma virus infection: A clinical atlas. Ullstein: Mosby 1997.
30. Grace VM, Shalini JV, Sree Lekha TT et al. Co-overexpression of p53 and bcl-2 protein in HPV-induced squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2003; 91(1): 51–58.
31. Melino G. p63 is a suppressor of tumorigenesis and metastasis interacting with mutant p53. *Cell Death Differ* 2011; 18(9): 1487–1499. doi:10.1038.81.
32. Bergholz J, Xiao ZX. Role of p63 in Development Tumorigenesis and Cancer Progression. *Cancer Microenviron*, 2012. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22847008.
33. Houghton O, McCluggage WG. The expression and diagnostic utility of p63 in the female genital tract. *Adv Anat Pathol* 2009; 16(5): 316–321.
34. Distefano M, Ferrandina G, Smaniotto D et al. Concomitant radiochemotherapy plus surgery in locally advanced cervical cancer: update of clinical outcome and cyclooxygenase-2 as predictor of treatment susceptibility. *Oncology* 2004; 67(2): 103–111.
35. Ferrandina MG, Lauriola L, Distefano M et al. Increased cyclooxygenase-2 (COX-2) expression is associated with chemotherapy resistance and poor survival in cervical cancer patients. *J Clin Oncol* 2002; 20(4): 973–981.
36. Ferrandina G, Lauriola L, Zannoni GF et al. Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in tumor and stroma compartments in cervical cancer: clinical implications. *Br J Cancer* 2002; 87(10): 1145–1152.
37. Chen YJ, Wang LS, Wang PH et al. High cyclooxygenase-2 expression in cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2003; 88(3): 379–385.
38. Kim MH, Seo SS, Song YS et al. Expression of cyclooxygenase-1 and -2 associated with expression of VEGF in primary cervical cancer and metastatic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2003; 90(1): 83–90.
39. Lebrecht A, Ludwig E, Huber A et al. Serum vascular endothelial growth factor and serum leptin in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 85(1): 32–35.
40. Lee JS, Kim HS, Jung JJ et al. Expression of vascular endothelial growth factor in adenocarcinomas of the uterine cervix and its relation to angiogenesis and p53 and c-erb-2 protein expression. *Gynecol Oncol* 2002; 85(3): 469–475.
41. Kisser A, Weich HA, Bandner G et al. Mutant p53 potentiates protein kinase C induction of vascular endothelial growth factor expression. *Oncogene* 1994; 9(3): 963–969.
42. Kim JW, Kim HS, Kim IK et al. Transforming growth factor-beta 1 induces apoptosis through down-regulation of c-MYC gene and overexpression of p27Kip1 protein in cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 69(3): 230–236.
43. Kwasniewska A, Postawski K, Gozdzińska-Jozefiak A et al. Estrogen and progesterone receptor expression in HPV-positive and HPV-negative cervical carcinomas. *Oncol Rep* 2011; 26(1): 153–160.
44. Monsonego J, Magdelenat H, Catalan F et al. Estrogen and progesterone receptors in cervical human papillomavirus related lesions. *Int J Cancer* 1991; 48(4): 533–539.
45. Webster K, Taylor A, Gaston K. Oestrogen and progesterone increase the levels of apoptosis induced by the human papillomavirus type E2 and E7 proteins. *J Gen Virol* 2001; 82(Pt 1): 201–213.
46. Guijon FB, Greulich-Bode K, Paraskevas M et al. Premalignant cervical lesions are characterized by dihydrofolate reductase gene amplification and c-MYC overexpression: possible biomarkers. *J Low Genit Tract Dis* 2007; 11(4): 265–272.
47. Li Y, Ye F, Lü WG et al. Detection of human telomerase RNA gene in cervical cancer and precancerous lesions: comparison with cytological and human papillomavirus DNA test findings. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20(4): 631–637.
48. Gao L, Zhu Y, Liu SP et al. Detection of human telomerase RNA component gene by fluorescent in situ hybridization for screening of cervical lesions. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2011; 40(2): 104–107.
49. Li YB, Wulan N, Liu ZH et al. Amplification and clinical significance of hTERT gene in the cervical exfoliated cells from natural population in Shenzhen. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2009; 30(9): 946–950.
50. Heselmeyer K, Macville M, Schröck E et al. Advanced-stage cervical carcinomas are defined by a recurrent pattern of chromosomal aberration revealing high genetic instability and a consistent gain of chromosome arm 3q. *Genes Chromosomes Cancer* 1997; 19(4): 233–240.
51. Veldman T, Liu X, Yuan H et al. Human papillomavirus E6 and MYC proteins associate in vivo and bind to and cooperatively activate the telomerase reverse transcriptase promoter. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(14): 8211–8216.
52. Abba MC, Laguens RM, Dulout FN et al. The c-MYC activation in cervical carcinomas and HPV 16 infections. *Mutat Res* 2004; 557(2): 151–158.
53. Golijow CD, Abba MC, Mourón SA et al. c-MYC gene amplification detected in preinvasive intraepithelial cervical lesions. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11(6): 462–465.
54. Riou GF, Bourhis J, Le MG. The c-MYC proto-oncogene in invasive carcinomas of the uterine cervix: clinical relevance of overexpression in early stages of the cancers. *Anticancer Res* 1990; 10(5A): 1225–1231.
55. Iwasaka T, Yokoyama M, Oh-uchida M et al. Detection of human papillomavirus genome and analysis of expression of c-MYC and Ha-ras oncogenes in invasive cervical carcinomas. *Gynecol Oncol* 1992; 46(3): 298–303.
56. Ngan HY, Cheung AN, Liu SS et al. Abnormal expression of pan-ras, c-MYC and tp53 in squamous cell carcinoma of cervix: correlation with HPV and prognosis. *Oncol Rep* 2001; 8(3): 556–561.

Antiangiogenní bioterapie a chemoterapie v terapii karcinomu prsu: přehled literatury a kazuistika

Antiangiogenic Biotherapy and Chemotherapy in Breast Cancer: Review of Literature and Case Report

Sochor M.¹, Chlebus P.²

¹ Centrum pro klinickou a radiační onkologii, Krajská nemocnice Liberec, a. s., Liberec

² Radiodiagnostické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s., Liberec

Souhrn

Karcinom prsu je s incidencí 120/100 000 žen suverénně nejčastějším zhoubným nádorovým onemocněním žen. Přes stále vzrůstající incidenci si mortalita udržuje stabilní hodnotu, na čemž se podílí vliv screeningu záchytem časných stadií, adjuvantní léčba a pokroky v cílené terapii. V současnosti vnímáme karcinom prsu jako soubor fenotypicky zcela odlišných podjednotek, podmíněných genetickými a epigenetickými vlivy. Jednotlivé z 5 základních podskupin (luminální A, B, bazaloidní, HER-2 pozitivní, claudin-low) se významně liší svojí prognózou a léčebnými možnostmi. Podskupina bazaloidních nádorů bez pozitivitu hormonálních receptorů a HER-2 antigenu (triple-negativní karcinom prsu) je prognosticky a léčebně velice nepříznivá skupina. Vyloučeny jsou možnosti hormonální a anti-HER terapie a efekt chemoterapie je omezený a krátce trvající. Výzkum se u této podskupiny nádorů prsu v posledních letech zaměřil na ovlivnění angiogeneze a opravných systémů DNA poškození. Léčebné ovlivnění angiogeneze vychází z konceptu jejího podílu na rozvoji a udržení nádorového procesu. Nejdéle používanou a z hlediska studií a klinické praxe prozkoumanou léčbou je působení na hlavní dráhu angiogeneze, na vaskulární endoteliální růstový faktor. V posledních několika letech se diskutuje skutečný efekt u metastatického karcinomu prsu. Prvotní příznivé výsledky pilotních klinických studií na výrazné prodloužení období bez progresu přinášejí zklamání, protože se nepřenesly do prodloužení celkového přežití. Následující kazuistika prezentuje pacientku s metastatickým triple-negativním karcinomem prsu s kombinovanou chemobioterapií capecitabin + bevacizumab. V další části sdělení následuje diskuze nad možnými příčinami rozporupných výsledků antiangiogenní terapie u karcinomu prsu, nové směry výzkumu a současné znalosti o možnostech predikce jejího účinku.

Klíčová slova

angiogeneze – metastatický karcinom prsu – bevacizumab – antiangiogenní terapie – prognostické faktory

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 Sochor

Centrum pro klinickou a radiační onkologii

Krajská nemocnice Liberec

Husova 10

463 11 Liberec

e-mail: sochor.marek73@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 12. 12. 2012

Přijato/Accepted: 31. 1. 2013

Summary

Breast cancer incidence is 120/100,000 women and thus, it is the most frequent malignant disease in women. Despite the ever-increasing incidence, mortality has stayed stable; this is due to screening with detection of early breast cancers, adjuvant treatment and advances in targeted therapy. Currently, we perceive breast cancer as a phenotypically different subunits, influenced by genetic and epigenetic changes. All 5 basic subgroups (luminal A, B, basal-like, HER-2 positive and claudin-low) vary significantly in their prognosis and therapeutic options. The subgroup of basal-like tumors without hormone receptors positivity and HER-2 antigen (triple-negative breast cancer) is prognostically and therapeutically a very unfavorable group. Hormonal and anti-HER-2 therapy is excluded, and the effect of chemotherapy is limited and short-lived. Research for this sub-group of breast tumors in recent years focused on the influence of angiogenesis and DNA repair systems. Therapeutic manipulation of angiogenesis is based on the concept of its influence in the development and maintenance of the malignant process. The longest used and in terms of studies and clinical practice explored treatment is the main path of angiogenesis, the vascular endothelial growth factor. In the last few years, the real effect in the metastatic breast cancer is discussed. The initial positive results of pilot clinical trials showing a significant extension of the progression free survival bring disappointment since they were not translated into prolongation of overall survival. The following case-report presents a patient with metastatic triple-negative breast cancer with combined chemobiotherapy (capecitabine + bevacizumab). In the second part of the article, we discuss possible causes of inconsistent outcomes with antiangiogenic therapy in breast cancer, new directions in scientific research and today knowledge of prediction of its therapeutic effect.

Key words

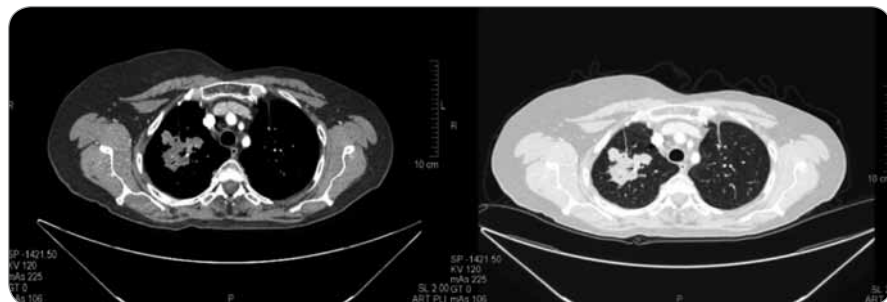
angiogenesis – metastatic breast cancer – bevacizumab – antiangiogenic therapy – prognostic factors

Kazuistika

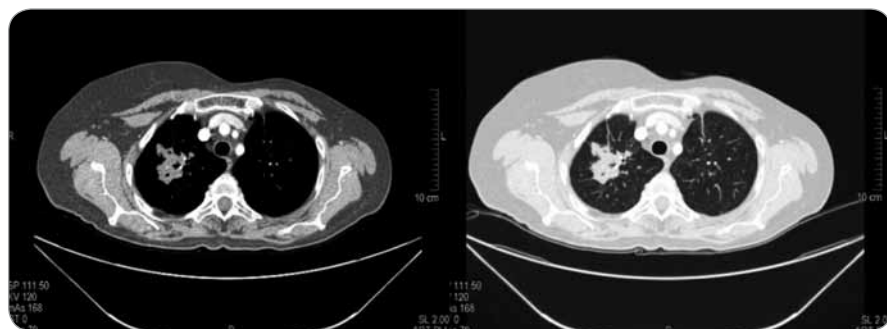
Prezentovaná pacientka se narodila v roce 1950, v předchorobí s léčenou hypertenzí a hypotyreózou. Onkologické onemocnění bylo zjištěno samovyšetřením na jaře 1992. Pacientka podstoupila ablaci levého prsu a exenteraci axily v dubnu 1992. Histologicky se jednalo o nádor velikosti 18 × 20 mm, gelatinózní, špatně diferencovaný karcin

om, v axile pozitivní 1 uzlina. Dle TNM klasifikace pT2 pN1 M0, stadium IIB. Pooperačně bylo aplikováno 7 sérií chemoterapie CMF, dále ozářena hrudní stěna a svodná lymfatika dávkou 2/50 Gy a byla zařazena do studie ATLAS s terapií tamoxifenem. Následně byla dispenzarizována pomocí pravidelných klinických kontrol s kontrolami mamografem, ultrazvukem axil, hrudní stěny a břicha

a rentgeny plic. Pro zjištěnou elevaci nádorových markerů v listopadu 2009 (C153 hodnota 50,1) bylo provedeno CT hrudníku a břicha s nálezem mnohočetných jaterních metastáz v obou lalocích a 2 ložisek v parenchymu pravé plíce. Dle RECIST kritérií byly nalezeny 2 měřitelné léze v pravé plíci se součtem maximálních rozměrů 85 mm (obr. 1). Vzhledem k době od primární diagnózy karcinomu prsu (období bez nemoci – DFI 210 měsíců) jsme provedli transparietální CT navigovanou biopsii z většího ložiska v pravé plíci. Histologicky byla potvrzena metastáza gelatinózního karcinomu, triple-negativní (ER–, PgR–, HER-2 1+). Vzhledem k tehdejším možnostem jsme léčbu zahájili v první linii kombinací capecitabin + bevacizumab (capecitabin 1 000 mg/m² 2krát denně perorálně den 1–14 cyklu, bevacizumab 15 mg/kg i.v. den 1 cyklu, opakování à 21 dnů). Pacientka chodila na pravidelné kontroly, efektivita léčby se hodnotila pomocí CT hrudníku a břicha každé 3 měsíce dle RECIST kritérií, dále při každé sérii nežádoucí účinky dle NCI-CTCAE v3.0. První kontrolní CT vyšetření v březnu 2010 prokázalo stabilizaci v oblasti jater, na plicích se dle RECIST jednalo o zmenšení na sumu 65 mm (–23,5 %), které splňovalo kritéria stabilizace choroby (obr. 2). Po 3. sérii chemoterapie v lednu 2010 došlo k rozvoji hand-foot syndromu (HFS) na stupeň 1, zahájili jsme podpůrnou lokální terapii. Do konce února 2010



Obr. 1. Vstupní CT vyšetření plic z prosince 2009 před zahájením terapie. Vstupně 2 cílové léze o součtu rozměrů dle RECIST 85 mm.

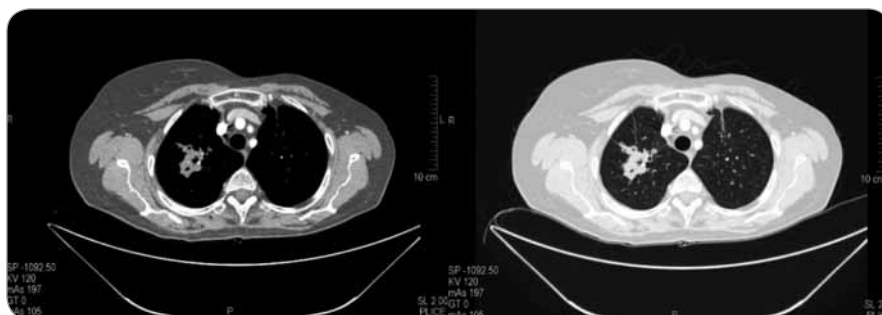


Obr. 2. Kontrolní CT vyšetření plic po 3 měsících chemobioterapie v březnu 2010. Součet cílových lézí dle RECIST 65 mm (–23,5 %) splňující kritéria stabilizace nemoci (SD).

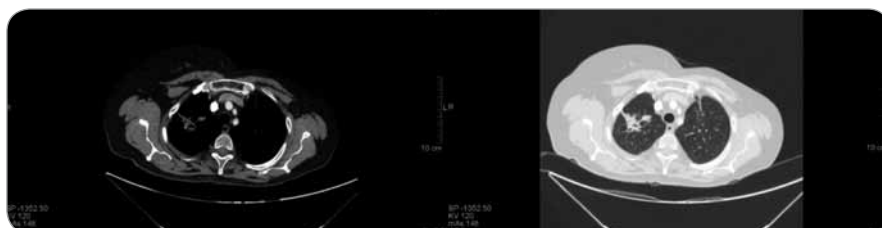
(4. série) byla progresí HFS na stupeň 3. Provedli jsme proto redukci dávky capecitabinu na 75 % výchozí dávky a pokračovali v lokální terapii. Během 1 měsíce došlo k normalizaci HFS na stupeň 1. Další kontrolní CT vyšetření bylo provedeno v červnu 2010, opět trvající stabilizace nemoci v oblasti jater. Na CT hrudníku byla suma velikosti cílových lézí 59 mm (–30,5 %), což již splňovalo kritéria parciální regrese (obr. 3). V dalším průběhu došlo koncem května 2010 (8. série) opět k progresi HFS na stupeň 3, proto jsme zredukovali dávku capecitabinu na 50 % výchozí dávky. Opět přibližně během 1 měsíce se stav upravil na stupeň 1. V dalším sledovaném období nedocházelo ke změnám klinického stavu, tolerance chemoterapie byla vynikající, hypertenze stabilizovaná na antihypertenzivech, která byla nasazena již v předchorobí. Pravidelná CT vyšetření byla bez vývoje, trvala stabilizace nemoci s dosaženou parciální regresí. Koncem července 2011 se zhoršil hand-foot syndrom opět na stupeň 3, proto jsme capecitabin po celkovém počtu 28 sérií ukončili a nadále pokračovali v monoterapii bevacizumabem à 21 dnů. Poslední kontrolní CT bylo provedeno v prosinci 2012, nadále trvá stabilizace nemoci s dosaženou parciální regresí (obr. 4). Klinicky pacientka ve vynikajícím stavu (PS 0), žijící aktivní život, bez známek nemoci, HFS již zcela vyhojený, bez nežádoucích účinků terapie, hypertenze stabilizovaná. Celková doba léčby je přes 36 měsíců, období bez progresí (progression free survival – PFS) je do prosince 2012 36 měsíců, trvání parciální regrese je detekováno 31 měsíců. Pacientka doposud absolvovala celkem 52 sérií léčby, z toho 28 sérií kombinovaně capecitabin + bevacizumab a poté monoterapie bevacizumabem. Další plánované přešetření CT je plánováno na první třetinu března 2013.

Přehled literatury a diskuze

Antiangiogenní léčba cílená proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (vascular endothelial growth factor – VEGF) v kombinaci s chemoterapií je zcela etablovanou modalitou v terapii metastatického kolorektálního karcinomu v první a druhé linii léčby. Role



Obr. 3. Kontrolní CT vyšetření plic po 6 měsících chemobioterapie v červnu 2010. Součet cílových lézí dle RECIST 59 mm (–30,5 %) splňující kritéria parciální regrese (PR).



Obr. 4. Kontrolní CT vyšetření plic v prosinci 2012 po 36 měsících antiangiogenní chemobioterapie. Trvající stabilizace nemoci s dosaženou parciální regresí.

a optimální indikace u karcinomu prsu je v posledních letech významně diskutována. Probíhá celá řada klinických studií, které mají za cíl určit roli blokady VEGF v různých stadiích a u různých fenotypů karcinomu prsu. Dále probíhá výzkum experimentální a preklinický, který se snaží dále definovat roli angiogeneze u karcinomu prsu, opět v závislosti na stadiu a fenotypu. V neposlední řadě se pozornost upírá ke stanovení prediktivních faktorů účinnosti, toxicity a rezistence anti VEGF terapie.

Schválení bevacizumabu v první linii léčby metastatického karcinomu prsu (metastatic breast cancer – MBC) proběhlo v únoru 2008 na základě prodloužení období bez progresí (PFS) v rameni s bevacizumabem o 5 měsíců ve studii E2100 [1]. Následné randomizované studie (RCT) III. fáze AVADO a RIBBON-1 a metaanalýza všech 3 studií již nepotvrdily výsledky registrační studie a došlo u nich k prodloužení PFS o 1–2 měsíce, bez vlivu na celkové přežití (overall survival – OS) [1]. Důsledkem potom bylo vyjmutí indikace bevacizumabu z léčby karcinomu prsu ze strany FDA. V následujícím přehledu budou diskutovány současné znalosti výzkumu role anti VEGF terapie u karcinomu prsu, pozice bevacizumabu dle pokročilosti choroby, fenotypu a možnosti predikce

účinku této terapie. Zároveň budou krátce diskutována možná vysvětlení diskrepance mezi studiemi, preklinickými experimenty a klinickou praxí.

Role anti VEGF terapie dle klinického stadia a fenotypu

Angiogeneze je jedním ze základních pilířů progresivního růstu a metastazování nádorů [2]. Jedná se o komplexní proces, ve kterém stojí na jedné straně proangiogenní faktory (VEGF, PDGF, TGF-beta) a inhibitory angiogeneze (angiostatin, trombospondin-1, interferon alfa). Angiogenní fenotyp s převahou proangiogenních faktorů je tak základním podkladem dalšího růstu nádorového procesu. Jedná se o komplikovaný děj, který není stacionární po celou dobu vývoje nádoru, ať už primárního tumoru, nebo metastáz, ale je to proces, který se pružně přizpůsobuje vnitřním podmínkám v organizmu a reaguje na zevní podněty a zásahy (např. selekční vliv terapie). VEGF je hlavním angiogenním faktorem, jako jediný je exprimován po celou dobu života nádorové buňky. Prognostický význam exprese VEGF je nezávislý na postižení uzlin a aplikované terapii a koreluje s DFS a OS [3–5]. Další studie u časného karcinomu prsu asociovaly zvýšenou expresí VEGF s kratším RFS a OS, nezávisle na pozitivitě lymfa-

tických uzlin [6,7]. V nedávné publikaci Linderholm et al demonstrovali zvýšené hladiny intratumorálního VEGF u triple-negativních karcinomů prsu, s přímým vlivem na kratší OS [8]. Vliv angiogeneze je například u nádorů ledvin zásadní, a to jak u časných, tak metastatických stadií. Hladiny exprese VEGF jsou u karcinomu prsu v porovnání s karcinomem ledviny výrazně nižší. Experimentální práce ukazují na paradoxně vyšší hladiny exprese VEGF v okolní nenádorové tkáni a exprese inhibitorů angiogeneze byla vyšší ve tkáni nádorové [9]. Dalším faktorem, který se v souvislosti s karcinomem prsu objevuje, je kompenzace a převaha náhradních angiogenních cest nezávislých na VEGF. Zmiňuje se selekční tlak anti VEGF terapie na zvýšení počtu VEGF nezávislých buněčných klonů, které indukují a udržují nádorovou angiogenezi [6]. Rezistenci k antiangiogenní terapii dle Bergerse dělíme na primární (intrinzickou) a sekundární (adaptivní). V prvním případě nedosáhneme efektu stabilizace nebo zmenšení nádoru, ale ani zlepšení kvality života. Druhý typ rezistence je postupný, po primárním výrazném efektu dochází postupně opět k růstu nádoru, nejspíše nahrazením jinými cestami angiogeneze [10]. Velice zajímavá jsou potom data o vlivu hormonů a HER-2 na VEGF. Estradiol a progesteron zvyšují VEGF expresi přímo přes estrogen response elements (ERE) v buněčném jádře vazbou na promotér genu VEGF (přes ER alfa) [11]. Experimentálně i klinicky byl potvrzen vliv HER-2 amplifikace na indukci zvýšené exprese VEGF (cestou mTOR/p70S6K) a zvýšení agresivity a metastatického potenciálu [7,12]. Tyto experimentální a klinické údaje jsou podkladem kombinované anti VEGF s anti-HER-2 a hormonální terapií. V současné době probíhá řada studií kombinované terapie u různých stadií a v různých liniích léčby a jejich výsledky jsou očekávané s velkým zájmem.

Studie s anti VEGF terapií u časného karcinomu prsu

Teoretické podklady pro studie s antiangiogenní terapií u časných karcinomů prsu v adjuvantním nebo neoadjuvantním podání jsou následující. Během progresu karcinomu prsu od čas-

ných do metastatických forem dochází k aktivaci více cest angiogeneze [6,13]. Je proto nepravděpodobné, že blokáda jednoho faktoru u těchto předléčených a refrakterních onemocnění může mít klinický efekt, a je možné očekávat benefit včasného použití antiangiogenní terapie [14]. U primárních nádorů je VEGF nejvíce exprimovaným angiogenním faktorem [6]. Je produkován v časných stadiích vývoje primárních nádorů a vysoce exprimován v duktálních karcinomech *in situ*, angiogeneze je výrazná ještě před stromagenezí [15,16]. Preklinická data podporují roli nádorových kmenových buněk v rozvoji nádorů, včetně výrazného vlivu na angiogenezi, a lze očekávat citlivost vůči antiangiogenní terapii [17]. Z dalších experimentálních a klinických studií je ovšem spíše pravděpodobná prevence rozvoje makrometastatické formy než eradikace mikrometastatické nemoci, a efekt je tak vázán na dobu podávání antiangiogenní terapie. Roli této terapie u časných forem mohou definovat probíhající a proběhlé klinické studie u neoadjuvantního a adjuvantního podání.

Neoadjuvantní studie

Neoadjuvantní chemoterapie je v současnosti uznaným postupem v komplexní léčbě karcinomu prsu. Umožňuje zvýšit procento prs zachovných operací, *in vivo* zjistit citlivost vůči chemoterapii a patologická kompletní remise (pCR) je ukazatelem dlouhodobého přežití [18]. Pilotní studie fáze II kombinující bevacizumab s různými chemoterapeutickými režimy stanovily procento pCR mezi 9–33 % u HER-2 negativních nádorů a mezi 53–65 % pro nádory HER-2 pozitivní v kombinaci s trastuzumabem [19]. Hodnocení operačních komplikací se mezi sledovanými rameny statisticky nelišilo, vyjma častějších raných infekcí u plastik a implantátů. Klinických studií fáze III v současné době probíhá celá řada, kombinují různé chemoterapeutické režimy, trastuzumab a hormonální terapii. Mezi největší patří studie NSABP-B-40, která se zaměřila na HER-2 negativní pacientky a zkoumala procento pCR po přidání capecitabinu nebo gemcitabinu k docetaxelu a bevacizumabu. Přidání capecitabinu nebo gem-

citabinu nemělo vliv na procento pCR, skupina s bevacizumabem měla signifikantně zvýšené procento pCR (28,2 % vs 34,5 %, $p = 0,02$) [20]. Efekt přidání bevacizumabu byl dále prohlouben u hormonálních receptorů (HR) negativních pacientek (23,2 %/HR+ vs 51,5 %/HR-). Další proběhlou neoadjuvantní studií je GBG 44, která zkoumala význam přidání bevacizumabu k režimu EC-T u HER-2 negativních pacientek. Celkové procento pCR po přidání bevacizumabu v neselektované populaci bylo 18,4 %, pro triple negativní pacientky potom 39,3 % (HR pozitivní 7,7 %) [21]. V obou studiích byl ve shodě potvrzen větší efekt v podobě pCR pro pacientky vyššího grade. Obě studie zatím mají výsledky pouze na úrovni pCR a PFS, na celkové přežití bude nutné ještě několik let čekat. Z přehledů proběhlých studií však vyplývá, že mezi dosažením pCR a relapsy s celkovým přežitím nejlépe koreluje ve skupině HER-2 pozitivních a triple-negativních karcinomů prsu (triple-negative breast cancer – TNBC) [22,23]. Neoadjuvantní studie představují ideální příležitost ke studiu biologické podstaty antiangiogenní terapie u karcinomu prsu. Část ze studií primárně hodnotí i různé biomarkery tkáňové nebo cirkulující, a mohou tak dále rozšířit současné znalosti o možnostech predikce efektu této terapie u karcinomu prsu.

Adjuvantní studie

Po pilotních studiích fáze II, které stanovily vyhovující tolerovatelnost bevacizumabu, byla zahájena řada randomizovaných studií fáze II a III, které mají určit roli bevacizumabu v adjuvantní léčbě. Zajímavý design má studie fáze II z Dana Farber Cancer Institute, která zkoumá efekt chemoterapie a antiangiogenní terapie u pacientek s reziduální nemocí po předchozí neoadjuvantní terapii [24]. Tato studie má zatím krátký follow-up k hodnocení dlouhodobého efektu. Krátkodobě lze hodnotit toxicitu, která byla výraznější ve větvi s kombinací capecitabinu a bevacizumabu v porovnání s kombinací metronomického cyklofosfamidů a metotrexátu s bevacizumabem. Probíhající studie ABCDE zkoumá vliv adjuvantní terapie bevacizumabem, metronomickým cyklofosfamidem

a metotrexátem po dobu 6 měsíců u pacientek s reziduální invazivní chorobou po neoadjuvantní chemoterapii. Jedna z větví má udržovací terapii bevacizumabem prodlouženou na dobu 3 let. K tomuto designu vedla studie NSABP C-08 u kolorektálního karcinomu s kombinací FOLFOX-6 a bevacizumabu udržovaného v léčbě po dobu 1 roku, ve které se studijní a kontrolní ramena v parametru přežití bez nemoci (DFS) sblížila po 30 měsících. Studie E5103 (HER-2 negativní) má v jednom ze svých studijních ramen také udržovací terapii bevacizumabem po dobu 6 měsíců po skončení chemobioterapie s bevacizumabem. Mezi nejvýznamnější adjuvantní studie fáze III patří studie BEATRICE, která zařazuje triple-negativní pacientky. Tato skupina je léčebně velice špatně ovlivnitelná, zároveň však v podskupinových analýzách vykazuje největší benefit z léčby bevacizumabem. Jako další významnou studii fáze III je nutné jmenovat NSABP-B-44/BETH, která randomizuje pacientky s HER-2 pozitivním karcinomem prsu a srovnává význam kombinace bevacizumabu a trastuzumabu s chemoterapií. Další adjuvantní studie probíhají, zatím bez známých výsledků, a jsou dostupné na stránkách US National Institute of Health clinical trials registry (ClinicalTrials.gov). Vzhledem ke kurativnímu záměru léčby časných nádorů je – vedle efektu na zlepšení přežití – významná dlouhodobá toxicita léčby. Ve většině studií a metaanalýz je toxicita významnější v ramenech s bevacizumabem, ale je většinou stupně 2 a 3, snadno terapeuticky ovlivnitelná a bez zvýšení mortality. Vedle prediktivních faktorů účinnosti a rezistence je proto nutné hledat také markery toxicity této terapie [24,26].

Studie s anti VEGF terapií u metastatického karcinomu prsu **První linie terapie**

Historicky první randomizovanou studií III. fáze v první linii léčby MBC byla studie E2100, která porovnávala význam přidání bevacizumabu k paclitaxelu. Primární cíl období bez progresu byl statisticky signifikantně splněn (PFS 11,8 vs 5,9 měsíce), významný byl i rozdíl v odpovědi (ORR 36,9 % vs 21,2 %), celkové

přežití se mezi rameny nelišilo (OS 26,7 vs 25,2 měsíce) [1]. Další studie u neselektované populace AVADO (docetaxel +/-bevacizumab) a RIBBON-1 (antracyklin, taxan, capecitabin +/-bevacizumab) prokázaly benefit ve smyslu prodloužení PFS pouze o 0,7–2,9 měsíce, opět s lepší celkovou odpovědí, ale bez vlivu na délku celkového přežití. Metaanalýza všech těchto studií prokázala 36% snížení rizika progresu nebo smrti po zařazení bevacizumabu k chemoterapii v první linii léčby karcinomu prsu [27]. Je nutné zdůraznit, že medián HR byl konzistentní mezi všemi 3 studiemi a vzhledem k tomu, že se velikost studované populace a statistická síla studie plánuje podle HR, není hodnocení mediánu PFS jako hlavního markeru efektu terapie metodologicky zcela správné. Metaanalýza dále potvrdila, že prodloužení období bez progresu se nepřenáší do celkového přežití, problematické hodnocení OS je ovšem dané velkým procentem pacientek, které mají následné linie léčby po této první linii, případně crossover, a tyto mohou výrazně měnit celkové přežití [27]. Závěrem lze konstatovat, že u neselektované populace je přidání bevacizumabu v první linii léčby MBC korunováno pouze malým benefitem ve smyslu prodloužení období bez progresu a je nutné hledat podskupiny a fenotypy, u kterých bude efekt výraznější, včetně možného vlivu na OS. V současnosti probíhá řada studií u metastatického karcinomu prsu s využitím bevacizumabu v první linii léčby. Jako zajímavé a preklinickými údaji podložené se zdají studie s kombinací hormonální (studie GEICAM/2006-11/GBG-51, CALGB 40503) nebo anti HER-2 terapie (studie AVAREL, E1105) v kombinaci s bevacizumabem (ClinicalTrials.gov). Navazují tak na výše uvedené zkřížené vazby mezi drahami VEGF, HER-2 a hormonálními receptory [7,11,12].

Druhá linie terapie

První randomizovaná studie III. fáze porovnávala význam a bezpečnost přidání bevacizumabu ke capecitabinu; i přes zvýšení odpovědi (RR 19,8 % vs 9,1 %) nedošlo k prodloužení PFS (4,86 vs 4,17 měsíce), respektive OS (15,1 vs 14,5 měsíce) [28]. Jako jedna z hlavních

příčin selhání anti VEGF terapie ve druhé linii byla zmiňována aktivace více cest angiogeneze u této předléčené a pokročilé populace [6]. Jako další faktor se zmiňuje vliv předchozí chemoterapie na angiogenní fenotyp, například paclitaxel a docetaxel mají antiangiogenní vlastnosti, a dochází tak k multiplikaci náhradních cest angiogeneze nezávislých na VEGF [29]. Další randomizovanou studií je RIBBON-2 kombinující různé chemoterapeutické režimy s přidáním nebo bez přidání bevacizumabu v léčbě druhé linie MBC. Předběžná data svědčí pro splnění stanoveného cíle PFS (HR = 0,78; $p = 0,0072$), další výsledky celkového přežití není zatím možné vzhledem k době sledování hodnotit. Studie je uzavřena a definitivní data budou zveřejněna v průběhu roku 2013.

Vysvětlení rozdílného působení anti VEGF terapie u karcinomu prsu

Jako první faktor se zmiňuje vliv nežádoucích účinků léčby bevacizumabem na konečné výsledky. Metaanalýza 16 RCT s terapií bevacizumabem u metastatických nádorů všech typů potvrdila skoro 2krát častější fatální nežádoucí účinky (FAE) ve skupině s bevacizumabem (2,5 % vs 1,7 %) [30]. Zároveň však následné podskupinové analýzy potvrdily nejnižší FAE ve skupině MBC a léčbou vyvolaná mortalita a morbidita se nelišila mezi studijními rameny a byla nezávislá na dávce bevacizumabu [28]. Jako hlavní faktor toxicity byl stanoven vliv chemoterapeutického režimu podávaného spolu s bevacizumabem. Výše zmíněná metaanalýza 3 velkých RCT u MBC prokázala, že léčbou vyvolaná mortalita se mezi jednotlivými rameny studií nelišila [27]. Podle těchto dat nelze proto vliv toxicity bevacizumabu na konečné výsledky u MBC přeceňovat.

Existují preklinické studie, které dokumentují vliv anti VEGF inhibice na zvýšení invazivity a metastatického potenciálu [31,32]. Dále existují i preklinická data, která dokumentují akceleraci kinytiky revaskularizace a rychlou progresi nádorů a metastáz po ukončení antiangiogenní terapie [33]. V klinické praxi byl pozorován podobný fenomén u terapie renálního a kolorektálního karcinomu.

Tyto údaje vedly k teorii vysvětlující, proč při prodloužení PFS není prodlouženo celkové přežití [34]. Recentní data z metaanalýzy 5 RCT s více než 4 200 pacienty s nádory prsu, ledviny, kolorekta a slinivky léčených bevacizumabem nepotvrdila akceleraci nebo více agresivní chování po ukončení anti VEGF terapie [35]. Diskrepanci mezi preklinickými údaji a klinickou praxí lze vysvětlit zaměřením studií. Preklinické a experimentální studie studují definované populace primárních nádorů nebo buněčných linií, kdežto klinické studie zaměřují svou pozornost na refrakterní metastatické nádory.

Třetím okruhem, který se diskutuje, je vliv samotné chemoterapie, která je s antiangiogenní terapií podávána. Zkoumá se vliv léku, jeho dávkování, léčebné schéma a trvání terapie. Například registrační studie E2100 používala paclitaxel v týdenním dávkovacím režimu, který se zdá bližší určitému pojetí metronomické terapie. Následná studie AVADO kombinovala bevacizumab s 3týdenním docetaxelem. Je řada důkazů o pozitivním vlivu metronomické chemoterapie v kombinaci s antiangiogenní terapií a jejich vzájemné potenciaci [36,37]. Zajímavá klinická data přinesla studie II. fáze s kombinací metronomického cyklofosfamidů a capecitabinu s bevacizumabem, celkový klinický benefit byl 68 % [38]. Tato studie je v současnosti následována RCT III. fáze k potvrzení výsledků (ClinicalTrials.gov). Metronomickou terapií lze vzhledem k nízké akutní toxicitě podávat v kombinaci s bevacizumabem dlouhodobě. Klinické a preklinické zkušenosti přitom podporují dlouhodobé podávání bevacizumabu [39]. Vliv chemoterapie na nežádoucí účinky a efekt léčby byl potvrzen mnoha metaanalýzami proběhlých studií, kde se jevil chemoterapeutický partner bevacizumabu významnějším faktorem než dávka a interval bevacizumabu [30].

Další faktor, který je v souvislosti s anti VEGF terapií uváděn, navazuje na předchozí odstavec. Jedná se o správné načasování aplikace anti VEGF terapie a dále o fenotyp karcinomu prsu (HER-2 a HR). Preklinické a experimentální studie prokázaly význam inhibice VEGF/VEGFR osy na potlačení růstu primár-

ních nádorů a mikrometastáz. Studie AVANT a NSABP C-08 u časných nádorů (adjuvantní aplikace u kolorektálního karcinomu) přinesly zklamání a nedošlo k prodloužení období bez nemoci (DFS). Studie s adjuvantním podáním u karcinomu prsu byly zmíněné výše a se zájmem se očekává hodnocení jejich výsledků (studie BEATRICE, BETH, ECOG 5103, ABCDE). Výše popsané neoadjuvantní studie byly bez vlivu na zvýšené procento pCR v neselektované populaci, ale pouze v podskupině triple negativních nádorů [40]. Další neoadjuvantní studie s podskupinou TNBC probíhají (CALGB 40603). Dále probíhají studie kombinované terapie bevacizumabem a trastuzumabem u HER-2 pozitivního MBC (AVAREL, E1105) a u hormonálně dependentního MBC (GEICAM/2006-11/GBG-51, CALGB 40503). Podkladem pro časné studie jsou experimentální data z primárních nádorů a modelů kancerogeneze karcinomu prsu. Pro pozdní a metastatické nádory zatím experimentální data chybí, nebo jejich modely nejsou natolik propracované. Existují však i preklinické modely viscerálních metastáz; tento model byl zkoušen s kombinací UFT a cyklofosfamidů a osvědčil svoji relevanci a je určitým návodem, jak formulovat budoucí experimentální studie u pokročilých a metastatických nádorů [41]. Tento model navíc inicioval provedení studie II. fáze s metronomickým cyklofosfamidem, capecitabinem v kombinaci s bevacizumabem [38]. Tyto modely mohou sloužit také pro experimenty a následné klinické studie kombinací více různých biologických (cílených) terapií [42]. U časných nádorů nemáme zatím ve všem jasno, protože existují data o urychlení angiogeneze u myší léčených krátkou dobu pooperačně antiangiogenní terapií (sunitinib) [31]. To vyvolává další otázky ohledně využití antiangiogenní terapie u nádorů v časném stadiu [43].

Aktuální znalosti hledání prediktivních biomarkerů účinnosti anti VEGF terapie

V současnosti existuje shoda o tom, že účinnost antiangiogenní terapie u karcinomu prsu nejde napříč celou populací, ale benefit existuje pouze pro ur-

čité podskupiny. Proto je nutné hledat prediktivní biomarkery, které mohou předpovědět její účinnost, případně takové biomarkery, které umožní časné stanovení rozvíjející se sekundární (získané) rezistence [44]. Účinek anti VEGF terapie je dán závislostí na této signalizační cestě a vlivu dalších signálních cest (bFGF, Ang-1), ať už primární, nebo sekundární [45]. Dalším faktorem, který určuje aktivitu bevacizumabu, je to, že angiogenní fenotyp se mění od primárních po metastatické nádory a je ovlivněn podanou terapií [46]. Jako prediktivní biomarkery se v současnosti zkoumá význam různých radiologických, molekulárních a buněčných markerů, jejich validita a klinický význam [47]. Současné hodnocení efektu protinádorové terapie zobrazovacími metodami (CT, MRI, UZ) pomocí RECIST kritérií není ideální. Antiangiogenní terapie a biologická terapie obecně nevede vždy ke zmenšení nádoru, i přes její nesporný klinický efekt. A naopak jsou někdy pozorované velké „regrese“ opadnutím edému kolem nádoru. V neposlední řadě je nutné i zohlednění nekrózy uvnitř nádoru nebo metastáz. Existují proto alternativní metody hodnocení, např. stanovením změn denzity nádoru [48]. Dále se využívají metody dynamického kontrastního vyšetření (CT, MRI, PET) s hodnocením mikrovaskulatury, krevního průtoku, krevního objemu, cévní permeability a velikosti a oxygenace tumoru [49]. Nejvíce je prostudováno hodnocení MRI pomocí tzv. K^{trans} parametru, který stanovuje funkčnost nádorové vaskulatury [50]. Mezi další možnosti patří využití bevacizumabu vázaného na radiofarmakum s hodnocením pomocí PET/SPECT vyšetření [51]. I přes nadějně výsledky nových zobrazovacích metod není žádná z nich validovaná a nelze podle nich řídit anti VEGF terapii.

Další skupinou potenciálních prediktivních markerů jsou cirkulující působky a buněčné elementy. I přes nadějně výsledky některých studií není dle metaanalýzy čtyř velkých studií III. fáze hodnocení cirkulujícího VEGF prediktivní z hlediska protinádorové aktivity bevacizumabu [52,53]. Vysvětlení kontroverzních výsledků může být dáno nestandardizovaným odbě-

rem, manipulací, zpracováním, stanovením a hodnocením VEGF. Mezi další studované cirkulující proteiny patří bFGF, interleukiny, HGF, PlGF, angiogenin, TGFβ, SDF-1, ICAM-1, VCAM-1, E-selektin, sVEGFR-1,2,3. Výsledky některých studií jsou slibné, ale je nutná validace na velkých nezávislých souborech a sjednocení metodiky preanalýzy a analytických metod [54–56,68]. Mezi další cirkulující biomarkery patří hodnocení endotelových buněk (CEC) a jejich prekurzorů (CEP). Zatím se jako nejnadějnější jeví hladiny VCAM-1 a E-selektinu a stanovení endotelových prekurzorů [57,58]. Vzhledem ke vlivům okolního prostředí, které může cirkulující působky modifikovat nezávisle na terapii, jsou větší naděje vkládány do hodnocení biomarkerů v nádorové tkáni a vaskulatuře [46].

Mezi další zkoumané biochemické markery patří stanovení působků spjatých s angiogenezí přímo v nádorové tkáni a vaskulatuře. Význam exprese VEGF na predikci účinku anti VEGF terapie je komplikovaný přítomností VEGF ve zdravé tkáni a dále heterogenitou exprese uvnitř jednoho nádoru vlivem hypoxických oblastí. Druhou možností je hodnocení polymorfismu genů zodpovědných za tvorbu faktorů angiogeneze. Nejdále je stanovení genového polymorfismu VEGF (VEGF-2578AA, VEGF-1154AA) se vztahem k celkovému přežití [59]. Dále koreloval tento genotyp s nižší expresí VEGF v nádorové tkáni. Jako zajímavý nálezy lze zmínit významně nižší výskyt hypertenze u pacientů nesoucích VEGF genotyp VEGF-634 CC a VEGF-1498 TT (14,8 % vs 0 % vs 8 %). Dalšími studovanými jsou polymorfismy VEGFR-1, VEGFR-2, IL-8, CXCR2 [60]. Opět je nezbytná jejich prospektivní validace na velkých nezávislých souborech k potvrzení statistické síly. Význam hodnocení změn mikrovaskulární denzity v nádorové tkáni je předmětem diskuze, bez konkluzivních závěrů [61]. Zajímavá se zdá také endotelová exprese DLL-4, PDGF-C a neuropilinu-1 jako biomarkerů anti VEGF rezistence v preklinických modelech [47].

Posledním potenciálním prediktivním markerem je farmakodynamický význam některých nežádoucích účinků

anti VEGF terapie. Hypertenze je nejčastější nežádoucí účinek terapie bevacizumabem. Jedna studie prokázala korelaci mezi rozvojem a tíží hypertenze a účinkem terapie bevacizumabem na PFS a OS [59]. Metaanalýza dostupných velkých studií tento efekt neprokázala [62]. V současnosti nelze podle výskytu hypertenze řídit anti VEGF terapii.

Budoucnost výzkumu v onkologii

V posledních letech je stále více diskutován design klinických studií. Prvním okruhem jsou cíle studie, celkové přežití je stále ve většině studií primární nebo sekundární sledovaný parametr. Problémem hodnocení OS je vliv následné léčby po progresi na studovanou terapii a crossover, které mohou výrazně tento parametr měnit [63]. Sherill et al studovali vztah mezi PFS a OS a závěry u karcinomu prsu, na rozdíl od karcinomu plic a kolorekta, byly nekonzistentní [64]. Závěr je takový, že využitelnost OS jako jediného validního cíle klinických studií v éře následné efektivní léčby není udržitelná [64,65]. Navíc by bylo nutné zařadit mnohonásobně více pacientů (jednotky tisíc) k průkazu benefitu v parametru OS [66]. Dalším zmiňovaným parametrem je kvalita života (QoL). Cílem paliativní onkologické terapie je udržení anebo zlepšení QoL. Je proto důležité tento parametr sledovat a hodnotit. Problémem klinických studií je primární vyloučení pacientů v horším stavu výkonnosti, a následné hodnocení efektu studované léčby na změny QoL je tak zpochybnitelné. Je proto nutné zařadit do klinických studií i pacienty v horším celkovém stavu, aby bylo možné změny a benefit v parametru QoL hodnotit a studie přiblížit skutečné pacientské populaci [67].

Závěr

Antiangiogenní terapie u metastatického karcinomu prsu představuje i přes regulační omezení efektivní léčbu pro vybrané skupiny pacientek, s dobrým bezpečnostním profilem a řešitelnou toxicitou. Jejím rozvoji v současnosti nejvíce brání neexistence validních prediktivních biomarkerů, jaké známe z jiných terapií (HER-2 antigen, *KRAS* mutace, *EGFR* mutace atd.). Dále potom porozumění

molekulární podstatě a stanovení primární a sekundární rezistence k anti VEGF terapii. V podskupinových analýzách souborů lze sledovat pozitivní efekt u pacientek s nádory bez exprese hormonálních receptorů a antigenu HER-2 (triple-negative). Tyto pacientky mají kvůli biologické povaze nádoru léčebné možnosti omezené pouze na chemoterapii. V neposlední řadě je potřeba zaměřit výzkum antiangiogenní terapie na časná a mikrometastatická stadia na straně jedné a do vyšších linií léčby metastatického karcinomu prsu a dále v kombinaci s jinými typy terapie (hormonální léčba, cílená terapie) na straně druhé. Spolu s definováním stadia a odpovídajícího chemoterapeutického a biologického partnera bevacizumabu je nutný další výzkum prediktivních biomarkerů účinnosti a toxicity. Jedině tak bude možné využít skutečný potenciál této bezesporu základní protinádorové terapie, cílící na jednu ze šesti základních cest rozvoje nádorových onemocnění [2].

Literatura

1. Miller K, Wang M, Gralow J et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(26): 2666–2676.
2. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100(1): 57–70.
3. Gasparini G, Toi M, Gion M et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor protein in node-negative breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(2): 139–147.
4. Linderholm B, Grankvist K, Wilking N et al. Correlation of vascular endothelial growth factor content with recurrences, survival and first relapse site in primary node-positive breast carcinoma after adjuvant treatment. *J Clin Oncol* 2000; 18(7): 1423–1431.
5. Foekens JA, Peters HA, Grebenchtchikov N et al. High tumor levels of vascular endothelial growth factor predict poor response to systemic therapy in advanced breast cancer. *Cancer Res* 2001; 61(14): 5407–5414.
6. Relf M, LeJeune S, Scott PA et al. Expression of the angiogenic factors vascular endothelial cell growth factor, acidic and basic fibroblast growth factor, tumor growth factor beta-1, platelet-derived endothelial cell growth factor, placenta growth factor, and pleiotrophin in human primary breast cancer and its relation to angiogenesis. *Cancer Res* 1997; 57(5): 963–969.
7. Konecny EG, Meng YG, Untch M et al. Association between HER-2/neu and vascular endothelial growth factor expression predicts clinical outcome in primary breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10(5): 1706–1716.
8. Linderholm BK, Hellborg H, Johansson U et al. Significantly higher levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and shorter survival times for patients with primary operable triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2009; 20(10): 1639–1646.
9. Boneberg EM, Legler DF, Hoefer MM et al. Angiogenesis and lymphangiogenesis are downregulated in primary breast cancer. *Br J Cancer* 2009; 101(4): 605–614.

10. Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer* 2008; 8(8): 592–603.
11. Mueller MD, Vigne JL, Minchenko A et al. Regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) gene transcription by estrogen receptors α and β . *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(20): 10972–10977.
12. Klos KS, Wyszomierski SL, Sun M et al. ErbB2 increases vascular endothelial growth factor protein synthesis via activation of mammalian target of rapamycin/p70S6K leading to increased angiogenesis and spontaneous metastasis of human breast cancer cells. *Cancer Res* 2006; 66(4): 2028–2037.
13. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669–676.
14. Moore A. Breast-cancer therapy – looking back to the future. *N Engl J Med* 2007; 357(15): 1547–1549.
15. Brown LF, Berse B, Jackman RW et al. Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptor in breast cancer. *Hum Pathol* 1995; 26(1): 86–91.
16. Pavlakis K, Messini I, Vrekoussis T et al. The assessment of angiogenesis and fibroblastic stromagenesis in hyperplastic and pre-invasive breast lesions. *BMC Cancer* 2008; 8: 88.
17. Eyler CE, Rich JN. Survival of the Fittest: Cancer stem cells in therapeutic resistance and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2008; 26(17): 2839–2845.
18. Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 2003; 21(13): 2600–2608.
19. Derleth C, Mayer IA. Antiangiogenic therapies in early-stage breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2010; 10 (Suppl 1): E23–E31.
20. Bear HD, Tang G, Rastogi P et al. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(4): 310–320.
21. von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M et al. German Breast Group; Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie–Breast Study Groups. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(4): 299–309.
22. Untch M, Fasching PA, Konecny GE et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results of the TECHNO trial of the AGO and CGC study groups. *J Clin Oncol* 2011; 29(25): 3351–3357.
23. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(8): 1275–1281.
24. Mayer EL, Miller K, Rugo H et al. A pilot study of adjuvant bevacizumab and chemotherapy after neoadjuvant chemotherapy for high-risk breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl 15): s11, Abstract 519.
25. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(16): 1232–1239.
26. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300(19): 2277–2285.
27. O'Shaughnessy J, Miles D, Gray RJ et al. A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2010; 28 (Suppl): 15s, Abstract 1005.
28. Miller KD, Chap LI, Holmes FA et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(4): 792–799.
29. Muta M, Yanagawa T, Sai Y et al. Effect of low-dose paclitaxel and docetaxel on endothelial progenitor cells. *Oncology* 2009; 77(3–4): 182–191.
30. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305(58): 487–494.
31. Ebos JM, Lee CR, Cruz-Munoz W et al. Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis. *Cancer Cell* 2009; 15(3): 232–239.
32. Páez-Ribes M, Allen E, Hudock J et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis. *Cancer Cell* 2009; 15(3): 220–231.
33. Mancuso MR, Davis R, Norberg SM et al. Rapid vascular regrowth in tumors after reversal of VEGF inhibition. *J Clin Invest* 2006; 116(10): 2610–2621.
34. Ebos JM, Kerbel RS. Antiangiogenic therapy: Impact on invasion, disease progression, and metastasis. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8(4): 210–221.
35. Miles D, Harbeck N, Escudier B et al. Disease course patterns after discontinuation of bevacizumab: pooled analysis of randomized phase III trials. *J Clin Oncol* 2011; 29: 83–88.
36. Pasquier E, Kavallaris M, André N. Metronomic chemotherapy: New rationale for new directions. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7(8): 455–465.
37. Kerbel RS, Kamen BA. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(6): 423–436.
38. Dellapasqua S, Bertolini F, Bagnardi V et al. Metronomic cyclophosphamide and capecitabine combined with bevacizumab in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(30): 4899–4905.
39. Bagri A, Berry L, Gunter B et al. Effects of anti-VEGF treatment duration on tumor growth, tumor regrowth, and treatment efficacy. *Clin Cancer Res* 2010; 16(15): 3887–3900.
40. Von Minckwitz G, Rezai M, Fasching PA et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab: primary efficacy endpoint analysis of the GEPARQUINTO study (CBG 44). *Cancer Res* 2010; 70 (Suppl): 86, Abstract 235.
41. Munoz R, Man S, Shaked Y et al. Highly efficacious nontoxic preclinical treatment for advanced metastatic breast cancer using combination oral UFT-cyclophosphamide metronomic chemotherapy. *Cancer Res* 2006; 66(7): 3386–3391.
42. Rosen LS, Ashurts HL, Chap L. Targeting signal transduction pathways in metastatic breast cancer: A comprehensive review. *Oncologist* 2010; 16(3): 216–235.
43. Schneider BP, Sledge GW Jr. Anti-VEGF therapy as adjuvant therapy: Clouds on the horizon? *Breast Cancer Res* 2009; 11(3): 303.
44. Ocaña A, Amir E, Vera F et al. Addition of bevacizumab to chemotherapy for treatment of solid tumors: similar results but different conclusions. *J Clin Oncol* 2011; 29(3): 254–256.
45. Casanovas O, Hicklin DJ, Bergers D et al. Drug resistance by evasion of antiangiogenic targeting of VEGF signaling in late-stage pancreatic islet tumors. *Cancer Cell* 2005; 8(4): 299–309.
46. Jain RK, Duda DG, Willet CG et al. Biomarkers of response and resistance to antiangiogenic therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6(6): 327–338.
47. Jubb AM, Harris AL. Biomarkers to predict the clinical efficacy of bevacizumab in cancer. *Lancet Oncol* 2010; 11(12): 1172–1183.
48. Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P et al. Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. *JAMA* 2009; 302(21): 2338–2344.
49. Miller JC, Pien HH, Sahani D et al. Imaging angiogenesis: applications and potential for drug development. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(3): 172–187.
50. O'Connor JP, Jackson A, Asselin MC et al. Quantitative imaging biomarkers in the clinical development of targeted therapeutics current and future perspectives. *Lancet Oncol* 2008; 9(8): 766–776.
51. Nagengast WB, deVries EG, Hospers GA et al. In vivo VEGF imaging with radiolabeled bevacizumab in human ovarian tumor xenograft. *J Nucl Med* 2007; 48(8): 1313–1319.
52. Poon RT, Fan ST, Wong J. Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *J Clin Oncol* 2001; 19(4): 1207–1225.
53. Bernaards C, Hedge P, Chen D et al. Circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) as a biomarker for bevacizumab-based therapy in metastatic colorectal, non-small cell lung, and renal cell cancer: analysis of phase III studies. *J Clin Oncol* 2010; 28 (Suppl): 15s, Abstract 10519.
54. Rüegg C, Meuwly JY, Driscoll R et al. The quest for surrogate markers of angiogenesis: a paradigm for translational research in tumor angiogenesis and anti-angiogenesis trials. *Curr Mol Med* 2003; 3(8): 673–691.
55. Dowlati A, Gray R, Sandler AB et al. Cell adhesion molecules, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy with or without bevacizumab: an Eastern Cooperative Oncology Study Group. *Clin Cancer Res* 2008; 14(5): 1407–1412.
56. Duda DG, Cohen KS, Ancukiewicz M et al. A comparative study of circulating endothelial cells (CECs) and circulating progenitor cells (CPCs) kinetics in four multidisciplinary phase II studies of antiangiogenic agents. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl): 15s, Abstract 3544.
57. Baar J, Silverman P, Lyons J et al. A vasculature-targeting regimen of preoperative docetaxel with or without bevacizumab for locally advanced breast cancer: impact on angiogenic biomarkers. *Clin Cancer Res* 2009; 15(10): 3583–3590.
58. Gao D, Nolan D, McDonnell K et al. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells contribute to angiogenic switch in tumor growth and metastatic progression. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1796(1): 33–40.
59. Schneider BP, Wang M, Radovich M et al. ECOG 2100. Association of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 genetic polymorphisms with outcome in trial of paclitaxel plus bevacizumab in advanced breast cancer: ECOG 2100. *J Clin Oncol* 2008; 26(28): 4672–4678.
60. Schulteis AM, Lurie G, Rhodes KE et al. Polymorphisms and clinical outcome in recurrent ovarian cancer treated with cyclophosphamide and bevacizumab. *Clin Cancer Res* 2008; 14(22): 7554–7563.
61. Hlatky L, Hahnfeldt P, Folkman J. Clinical application of antiangiogenic therapy: microvessel density, what it does and doesn't tell us. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(12): 883–893.
62. Hurwitz H, Douglas PS, Middleton JP et al. Analysis of early hypertension (HTN) and clinical outcome with bevacizumab (BV). *J Clin Oncol* 2010; 28 (Suppl): 15s, abstr 3039.
63. Smith I. Goals of treatment for patients with metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2006; 33 (1 Suppl 2): S2–S5.
64. Sherrill B, Ammonkar M, Wu Y et al. Relationship between effects of time-to-disease progression and overall survival in studies of metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2008; 99(10): 1572–1578.
65. Verma S, McLeod D, Batist G et al. In the end what matters most? A review of clinical endpoints in advanced breast cancer. *The Oncologist* 2011; 16(1): 25–35.
66. Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression free survival. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(23): 1642–1649.
67. Alvarez RH, Guarneri V, Icli F et al. Bevacizumab treatment for advanced breast cancer. *Oncologist* 2011; 16(12): 1684–1697.
29. Miles DW, de Haas SL, Dirix L et al. Plasma biomarker analyses in the AVADO phase III randomized study of first-line bevacizumab plus docetaxel in patients with HER2-negative metastatic breast cancer. *Cancer Res* 2010; 70 (Suppl): 235s, Abstract P2-16-04.

Postavení radioterapie v léčbě maligních lymfomů – doporučení Kooperativní lymfomové skupiny

The Role of Radiotherapy in the Treatment of Malignant Lymphomas – Recommendations of the Czech Lymphoma Study Group

Dědečková K.¹, Móciková H.², Belada D.³, Janíková A.⁴, Dolečková M.⁵, Malinová B.⁶, Feltl D.⁷, Vošmik M.⁸, Svoboda T.⁹, Marková J.², Trněný M.¹⁰

¹ Ústav radiační onkologie 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

² Interní hematologická klinika, FN Královské Vinohrady, 3. LF UK, Praha

³ Interní klinika, FN Hradec Králové

⁴ Interní hematoonkologická klinika, FN Brno-Bohunice

⁵ Onkologické oddělení, Nemocnice České Budějovice

⁶ Radioterapeuticko-onkologické oddělení, FN Motol, Praha

⁷ Klinika onkologická, FN Ostrava

⁸ Klinika radioterapie a onkologie, FN Hradec Králové

⁹ Onkologické a radioterapeutické oddělení, FN Plzeň

¹⁰ I. interní – klinika hematologie, VFN Praha

Souhrn

Východiska: Indikace radioterapie (RT) u maligních lymfomů je důležitým strategickým rozhodnutím a vyžaduje velmi komplexní znalost problematiky. Tato práce vznikla z potřeby kliniků lépe definovat pozici radioterapie v léčbě maligních lymfomů na základě aktuálních poznatků medicíny založené na důkazech a klinických zkušenostech. **Materiál a metody:** Předkládaný konsensus vznikl jako výsledek jednání mezi obcí hematoonkologů a radiačních onkologů počátkem roku 2012. Jednání probíhala i v rámci odborných společností obou specializací (Kooperativní lymfomová skupina za sekci hematoonkologie, Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky za sekci radiační onkologie). **Výsledky:** Přehledná forma indikací RT u maligních lymfomů včetně doporučených celkových dávek RT je prezentována v tomto sdělení. **Závěr:** Publikovaná doporučení týkající se postavení RT v léčbě maligních lymfomů doplní 7. aktualizované vydání Diagnostických a léčebných postupů u nemocných s maligními lymfomy chystané na polovinu roku 2013.

Klíčová slova

radioterapie – involved field – Hodgkinův lymfom – non-Hodgkinův lymfom – konsensus

Summary

Background: Indication of radiotherapy in lymphoma treatment is an important strategic decision requiring comprehensive expertise. It also calls for a better definition of the position of radiotherapy in clinical practice. **Design:** This position paper represents a consensus between hematooncologists and radiation oncologists on the role of RT in treatment of different histological types and stages of malignant lymphomas. The discussion was underway within professional societies of both specializations (Czech Lymphoma Study Group for the hematooncologists and the Society of Radiation Oncology, Biology and Physics for the radiation oncologists). **Results:** The consensus presented here was reached in early 2012 and draws on evidence-based medicine and clinical practice. Besides defining the role of radiotherapy in lymphoma treatment, this paper also gives specific recommendations on total doses of radiotherapy in lymphoma treatment. **Conclusion:** These recommendations will supplement 7th edition of "Diagnostic and treatment guidelines in patients with malignant lymphoma" scheduled for publication in 2013.

Key words

radiotherapy – involved field – Hodgkin lymphoma – non-Hodgkin lymphoma – consensus

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. Kateřina Dědečková

Ústav radiační onkologie

1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce

Nemocnice Na Bulovce

Budínova 67/2

180 81 Praha 8-Libeň

e-mail:

katerina.dedekcova@bulovka.cz

Obdrženo/Submitted: 19. 1. 2013

Přijato/Accepted: 29. 1. 2013

Východiska

Maligní lymfomy patří mezi jedny z nejvíce radiosenzitivních zhoubných nádorů [1], ovšem role lokální RT u tohoto primárně systémového onemocnění zůstává v celé řadě indikací nejasná. Prokazatelným efektem RT je vynikající lokální kontrola onemocnění, na druhou stranu zlepšení lokální kontroly onemocnění se nemusí vždy odrážet ve zlepšení celkového přežití. Díky relativně nízkým celkovým dávkám pohybujícím se většinou v rozmezí 20–40 Gy nebývá akutní toxicita RT limitujícím faktorem. U dlouhodobě přežívajících pacientů (5 let a více) však nabývá na významu pozdní a velmi pozdní toxicita léčby (kardiovaskulární onemocnění, sekundární malignity, thyreopatie atd.). Tato skutečnost může v některých případech znehodnotit přínos léčebného efektu RT.

Při diskuzi o postavení RT v léčbě maligních lymfomů narážíme na několik komplikujících skutečností:

1. Často nebývá hodnocen přínos RT ke standardně současně užívaným schémům systémové léčby (hlavně imunochemoterapie) a nedá se předpokládat vznik randomizovaných studií zkoumajících přínos RT v budoucnu.
2. Publikovaná zralá data většinou nehodnotí přínos užití moderních technik radioterapie.
3. Zavedení nových kritérií hodnotících efekt léčby pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) – tzv. revidovaná Chesonova kritéria z roku 2007 [2], přičemž velká část studií se zralými daty užívala při hodnocení léčebné odpovědi původní International Workshop Criteria (IWC kritéria) [3] a hodnotila efekt léčby dle velikostní odpovědi nádoru (dle počítačové tomografie – CT), a nikoli dle metabolické odpovědi. Dodatečná RT tak byla často indikována podle léčebné odpovědi charakterizované zmenšením nádoru (např. v případě lokalizované parciální remise).

I vzhledem k výše uvedeným skutečnostem se situace kolem indikací RT u maligních lymfomů znepřehlednila a doporučení různých studijních skupin pro jednotlivé typy a stadia maligních

lymfomů se často liší [4–6]. V aktuálním českém Doporučení pro léčbu maligních lymfomů [7] je role RT definována ne vždy dostatečně pro potřeby klinické praxe.

Problematické jsou nejen indikace RT, ale i vlastní provedení radioterapie (hlavně definice velikosti ozařovaných objemů a celkových dávek). Problematika vlastního provedení RT přesahuje rámec tohoto textu – tématu bude věnováno samostatné sdělení v časopisu Klinická onkologie.

Materiál a metody

Mezioborová diskuze týkající se postavení RT v léčbě maligních lymfomů vznikla z klinické potřeby lépe definovat postavení a provedení radioterapie u lymfomů v České republice. Cílem debaty bylo vytvoření vhodného konsenzu, který by pomohl zpřehlednit a zkvalitnit léčbu a přesněji definovat současné postavení a provedení RT.

Jednání byli přítomni hematooonkologové a radiační onkologové z různých pracovišť České republiky, debata probíhala i v rámci odborných společností obou specializací (Kooperativní lymfomová skupina – KLS – za sekci hematooonkologie, Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky za sekci radiační onkologie).

V tomto článku budou prezentována doporučení pro indikace RT u jednotlivých histologických podtypů maligních lymfomů, která byla finalizována při workshopu KLS, který se konal dne 21. 3. 2012 v rámci zasedání KLS.

Výsledky

Indikace radioterapie u pacientů s Hodgkinovým lymfomem (HL) Klasický Hodgkinův lymfom – časná stadia (st. I + II) bez rizikových faktorů

Radioterapie involved field (IF) u časných stadií HL po chemoterapii ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin) se stala standardní součástí prvoliniové léčby na základě studie HD8 německé studijní skupiny pro Hodgkinův lymfom (German Hodgkin Study Group – GHSG) [8]. Celkem 1 204 pacientů bylo léčeno 2 cykly COPP (cyklofosfamid, vinkristin, pro-

karbazin, prednison) a 2 cykly ABVD s následnou randomizací do ramene s radioterapií extended field (EF) nebo do ramene s IF. 5leté přežití bez selhání léčby (freedom from treatment failure – FFTF) pro skupinu pacientů léčených radioterapií EF ve srovnání s IF se nelišilo (85,8 % vs 84,2 %). Podobně nebyl rozdíl v 5letém celkovém přežití (overall survival – OS) v obou skupinách (90,8 % vs 92,4 %).

Další zásadní studii, která se zabývala léčbou časných stadií HL, byla GHSG studie HD10. Ve studii HD10 pro časná stadia HL (st. I a II bez rizikových faktorů) se potvrdila účinnost kombinace 2 cyklů chemoterapie ABVD se sníženou dávkou radioterapie z 30 Gy na 20 Gy [9]. Rozdíl 4 cyklů a 2 cyklů ABVD nebyl signifikantní: 5leté OS (97,1 % a 96,6 %), FFTF (93,0 % a 91,1 %), přežití bez progresse (progression free survival – PFS) (93,5 % a 91,2 %). Ramena s RT IF 30 Gy a 20 Gy se signifikantně nelišila v 5letém OS (97,7 % vs 97,5 %), FFTF (93,4 % a 92,9 %) a progression free survival (PFS) (93,7 % vs 93,2 %). Byla prokázána mírná redukce akutní toxicity gr. III a IV u ramene s 20 Gy (8,7 % vs 2,9 %, $p < 0,001$). Data ohledně pozdní toxicity v rameni s RT IF 20 Gy vs RT IF 30 Gy zatím neprokázala signifikantní snížení výskytu sekundárních malignit u ramene s nižší dávkou záření, data o ostatních typech pozdní toxicity zatím nejsou k dispozici.

Dlouhodobé výsledky studie HD10 ještě nebyly zhodnoceny. Aktuálně nejsou k dispozici data ohledně četnosti pozdních a velmi pozdních relapsů u pacientů zářených 20 Gy a zároveň není patrný jednoznačný benefit vlivu redukce dávky záření na rizika postradiační toxicity (kromě mírného snížení akutní toxicity). Proto některá zahraniční doporučení ponechávají pro časná stadia i nadále dávku 30 Gy [4,10]. RT zůstává dle Cochrane Database of Systematic Reviews z roku 2011 stále velmi důležitou součástí léčby časných stadií HL [11].

Konsenzus a doporučení hematooonkologů a radiačních onkologů pro léčbu časných stadií HL:

- indikace ke kombinované léčbě: 2 cykly ABVD + RT IF v celkové

dávce 20 Gy/10 frakcí/2 týdny nebo 30 Gy/15 frakcí/3 týdny. Nižší dávku RT IF 20 Gy možno aplikovat na podkladě výsledků 1 randomizované kontrolované studie (GHSG HD10),

- doporučené zahájení RT: 2–6 týdnů po ukončené chemoterapii,
- zhodnocení léčebné odpovědi po skončení RT pomocí pozitronové emisní tomografie v kombinaci s počítačovou tomografií (CT), tj. PET/CT indikováno až s odstupem minimálně 4–6 týdnů po ukončení radioterapie [12].

Klasický Hodgkinův lymfom – intermediární stadia (tj. st. I + II s některým z rizikových faktorů, kromě st. IIB s MMT či extranodálním postižením, tato skupina pacientů již léčena jako pokročilá stadia)

U pacientů s HL v intermediárním stadiu byla provedena randomizovaná studie HD14, která vyhodnotila 1 528 pacientů léčených buď režimem 2krát eskalovaný BEACOPP (bleomycin, etoposid, adriamycin, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison) + 2krát ABVD (tj. 2 + 2) + RT IF 30 Gy, nebo režimem 4krát ABVD + RT IF 30 Gy. Pacienti léčení režimem 2 + 2 + RT IF 30 Gy IF dosáhli lepšího 5letého FTF ve srovnání se 4krát ABVD + 30 Gy IF ($p < 0,0001$, HR = 0,44; 95% CI, 0,30–0,66), s rozdílem 7,2 % po 5 letech (95% CI, 3,8–10,5). Rozdíl v 5letém PFS byl 6,2 % (95% CI, 3,0–9,5 %) [13]. Výsledky této randomizované studie byly základem pro doporučení KLS.

Konsenzus a doporučení hematologů a radiačních onkologů pro léčbu intermediárních stadií HL:

- u pacientů ≤ 60 let je indikována kombinovaná léčba: 2 cykly eskalovaný BEACOPP + 2 cykly ABVD + RT IF 30 Gy/15 frakcí/3 týdny,
- u pacientů > 60 let je doporučena kombinovaná léčba: 4 cykly ABVD + RT IF 30 Gy/15 frakcí/3 týdny,
- doporučené zahájení radioterapie: 2–6 týdnů po ukončené chemoterapii,
- zhodnocení léčebné odpovědi po RT: PET/CT je indikováno s minimálním odstupem 4–6 týdnů po ukončení radioterapie [12].

Klasický Hodgkinův lymfom – pokročilá stadia (st. IIB s masivním mediastinálním tumorem a/nebo s extranodálním postižením, st. III, st. IV)

U pacientů s pokročilým stadiem HL byly provedeny randomizované studie GHSG HD9, HD12 a HD15, které prokázaly vysokou účinnost režimu eskalovaný BEACOPP. Tento režim je účinnější než schéma COPP/ABVD [14–16]. Ve studii HD15 bylo randomizováno 2 126 pacientů (705 pacientů do ramene s 8 cykly eskalovaný BEACOPP – dále jen 8Besk., 711 pacientů do ramene s 6 cykly eskalovaný BEACOPP – dále jen 6Besk., a 710 pacientů do ramene s 8 cykly BEACOPP14 – dále jen 8B14). RT byla indikována pouze u pacientů s PET pozitivní parciální remisí. 5letý FTF byl 84,4 % ve skupině 8Besk., 89,3 % ve skupině 6Besk. a 85,4 % ve skupině 8B14. 5leté OS bylo 91,9 %, 95,3 % a 94,5 %. Celkové přežití bylo lepší ve skupině 6Besk. ve srovnání s 8Besk. (97,5% CI, 0,2–6,5 %). Výsledky PFS byly srovnatelné s FTF. PET po chemoterapii byla vyhodnocena u 739 pacientů v parciální remisi (PR) s reziduální nádorovou masou $\geq 2,5$ cm. 4letý PFS byl srovnatelný u pacientů v kompletní remisi a u pacientů s PET negativní morfologickou parciální remisí (92,6 % vs 92,1 %). Pouze 11 % pacientů ve studii HD15 mělo následnou radioterapii. Režim 6 cyklů BEACOPP eskal. byl sledován jako účinnější a méně toxický než 8 cyklů BEACOPP eskal. Dle výsledků této studie je radioterapie 30 Gy indikována pouze u pacientů s PET pozitivním reziduem po ukončené chemoterapii [16]. Studie HD15 je jedinou publikovanou studií, ve které je indikována RT na základě hodnocení léčebné odpovědi pomocí PET/CT. U pacientů, kteří dosáhli PET negativní parciální remise, je možné RT vynechat. Vzhledem k dosud nepublikované analýze dlouhodobých dat této studie, která by se věnovala hodnocení léčebných výsledků u pacientů s PET negativní morfologickou parciální remisí, některá zahraniční Doporučení radí nadále zvážit RT i pro pacienty s PET negativním reziduem [5].

Další možnou indikací RT je konsolidace místa původního bulky postižení [4]. Otázkou konsolidační RT se stu-

die HD15 nezabývala, neboť indikace RT se řídila dle léčebné odpovědi, a nikoli dle stavu před zahájením terapie. Vzhledem k tomu, že většina pacientů s původním bulkem má tendenci při suboptimální odpovědi vykazovat přítomnost rezidua, a RT u těchto pacientů je tedy indikována na oblast rezidua v místě původního bulku, není tato samostatná indikace zmiňována v konsenzu prezentovaném KLS. Pro pacienty po aplikované standardní systémové léčbě, v iničiálním pokročilém stadiu a s úvodním bulkem je dle KLS doporučováno indikovat ozáření dle charakteru léčebné odpovědi.

Konsenzus a doporučení hematologů a radiačních onkologů pro léčbu pokročilých stadií HL:

- u pacientů ≤ 60 let je indikována: chemoterapie 6krát eskalovaný BEACOPP s provedením PET po ukončené chemoterapii, indikace RT 30 Gy/15 frakcí/3 týdny na oblast rezidua je fakultativní (řídíme se výsledkem léčebné odpovědi po skončení CHT):
- RT doporučena u pacientů s PET pozitivním reziduem nebo s nejasně PET pozitivním reziduem,
- u pacientů s PET negativním reziduem $\geq 2,5$ cm je možné zvážit vynechání RT, při stanovení léčebné strategie by v úvahu měla být brána například možnost provedení kurativní záchranné terapie v případě selhání či relapsu onemocnění a ostatní skutečnosti (klinický význam rizika pozdních efektů RT),
- u pacientů > 60 let je indikována: chemoterapie 6–8krát ABVD s provedením PET po ukončené chemoterapii, indikace RT je fakultativní dle léčebné odpovědi po skončení CHT. Indikace RT rezidua 30 Gy/15 frakcí/3 týdny se řídí dle doporučení, jak uvedeno výše, s důrazem na zvážení RT u PET negativního rezidua $\geq 2,5$ cm vzhledem k limitovaným možnostem kurativní záchranné chemoterapie v tomto věku a snížení klinického významu rizika pozdní a velmi pozdní toxicity RT u pacientů nad 60 let věku,
- u pacientů > 60 let se závažnou komorbiditou (zejména kardiální) je indikována: chemoterapie 6–8krát COPP s následnou RT rezidua 30 Gy/15 frakcí/3 týdny dle doporučení, jak uvedeno výše,

- zahájení RT doporučeno s odstupem 4–6 týdnů po posledním cyklu chemoterapie, resp. po úpravě počtu leukocytů a trombocytů v krevním obrazu,
- zhodnocení léčebné odpovědi před RT: PET/CT je doporučeno provést s odstupem 4–6 týdnů po posledním cyklu chemoterapie.

Nodulární Hodgkinův lymfom s lymfocytární predominancí – časné stadium (st. I) bez rizikových faktorů + ostatní stadia

U pacientů s Hodgkinovým lymfomem s nodulární lymfocytární predominancí (NLPHL) ve stadiu IA bez rizikových faktorů byla provedena retrospektivní analýza 131 pacientů, kteří byli randomizováni do ramene s IF (45 pacientů), EF (45 pacientů) nebo do ramene s kombinací chemoterapie a radioterapie (41 pacientů). V mediánu sledování 43 měsíců byla radioterapie IF stejně účinná jako EF a kombinace chemoterapie s radioterapií (kompletní remise: 100 %, 98 % a 95 %), zrelabovalo 5 % pacientů a zemřeli 3 pacienti [17]. Léčba samostatným rituximabem 375 mg/m² a týden celkem 4krát nebyla účinnější než radioterapie nebo kombinace chemoterapie s radioterapií [18].

Ostatní stadia NLPHL jsou léčena podle protokolů platných pro klasický Hodgkinův lymfom. Přežívání i prognóza těchto stadií NLPHL jsou shodné s klasickým Hodgkinovým lymfomem [19].

Konsenzus a doporučení hematologů a radiačních onkologů pro léčbu NLPHL:

- u pacientů ve stadiu IA bez rizikových faktorů je indikována léčba samostatnou radioterapií IF 30 Gy/15 frakcí/3 týdny,
- léčba ostatních stadií NLPHL (časných, intermediárních a pokročilých) se řídí doporučeními pro klasický HL – viz výše. Vzhledem k CD20 pozitivitě NLPHL je možné zvážit kombinaci chemoterapie s rituximabem.

Relabující Hodgkinův lymfom a role radioterapie

Léčba relapsu může záviset do jisté míry i na tom, zdali byla v první linii léčby podána samostatná radioterapie, chemoterapie nebo kombinace chemoterapie

a radioterapie. Samostatná RT ve druhé linii léčby může být účinná u vybrané skupiny pacientů s relapsem HL ve stadiu I nebo II. Tito pacienti by měli splňovat následující charakteristiky: relaps je v lokalitách dříve neozařovaných, onemocnění je bez B symptomů a bez rizikových faktorů. V retrospektivní studii se 100 pacienty byl 5letý FFTF 28 %, 5letý OS ve stadiu I byl 68 % a ve stadiu III/IV 27 % [20].

Indikace samostatné RT v léčbě relapsu má být vzhledem k suboptimálním léčebným výsledkům vyhrazena jen pro pacienty, u kterých by bylo obtížné aplikovat záchrannou systémovou léčbu (vzhledem ke komorbiditám či celkovému stavu) nebo kteří systémovou léčbu odmítli. U pacientů s časným relapsem nebo progresí HL po první linii chemoterapie je bez ohledu na předchozí RT indikována záchranná léčba 2 cykly DHAP (dexametason, vysokodávkovaný cytarabin, cisplatina) s autologní transplantací periferních kmenových buněk (ASCT) po přípravném režimu BEAM (karmustin, etoposid, cytarabin, mel-falan) [21,22]. RT je možné použít před nebo po ASCT (časování RT podle individuálního zvážení) v případě dosažení parciální remise (PR), a to na oblast PET pozitivního rezidua a dále jako součást přípravného režimu. Moscowitz et al použili u pacientů s relabovaným/refrakterním HL zvýšené nebo vysoké dávky ICE (ifosfamid, karboplatina, etoposid). Chemosenzitivní pacienti byli léčeni kombinací vysokodávkované chemoterapie, radioterapie (buď jako ozáření všech lymfatických uzlin – total nodal irradiation – TNI, nebo jako IF) s následnou ASCT. V mediánu sledování 43 měsíců byla odpověď na ICE a IF RT 88 % a event free survival (EFS) po vysokodávkované terapii s ASCT 68 % [23,24]. Ozáření všech lymfatických uzlin jako součást přípravného režimu je možné většinou použít jen u těch pacientů, kteří nebyli ozáření při předcházející léčbě.

U vysoce rizikových pacientů, u pacientů rezistentních na chemoterapii nebo pacientů v parciální remisi po záchranné chemoterapii je možné individuálně zvážit tandemovou ASCT s použitím celotělového ozáření jako součásti druhého přípravného režimu. Na základě

vyhodnocení výsledků francouzské prospektivní multicentrické studie GELA/SFGM H96 byl ve skupině s vysokým rizikem 5letý FFTF 46 % a OS 57 %. U chemorezistentních pacientů byl 5letý OS 46 % [25].

Konsenzus a doporučení hematologů a radiačních onkologů pro léčbu relapsu HL:

- radioterapie 30 Gy/15 frakcí/3 týdny je indikována u lokalizovaného PET pozitivního rezidua před ASCT nebo po ASCT,
- ostatní indikace je nutno zvážit individuálně:
 - samostatná radioterapie při lokalizovaném relapsu ve stadiu I a II bez B symptomů a bez rizikových faktorů,
 - radioterapie na oblasti původního bulk.

Paliativní radioterapie v léčbě Hodgkinova lymfomu

Samostatná RT bývála před érou systémové léčby jedinou potenciálně kurativní léčebnou metodou HL. Později se samostatná RT stala možností volby v léčbě časných stadií Hodgkinova lymfomu bez rizikových faktorů. V 80. a 90. letech 20. století se stala samostatná RT v této indikaci předmětem dvou klinických studií srovnávajících samostatnou RT s kombinovanou léčbou (studie EORTC H8-F, studie HD7) [26,27]. V obou studiích bylo prokázáno zhoršení kontroly onemocnění (EORTC H8-F 5letý EFS 98 % vs 74 % v rameni se samostatnou RT, HD7 7letý DFS 88 % vs 67 % v rameni se samostatnou RT). Vliv na celkové přežití již nebyl tak výrazný, ve studii EORTC H8-F bylo 10leté OS 97 %, resp. 92 %, ve studii HD7 bylo 7leté přežití v obou ramenech bez rozdílu 92 % vs 91 %. Závěrečným doporučením z těchto studií je upřednostnění kombinované léčby i pro časná stadia klasického HL bez rizikových faktorů. Samostatná RT by měla být indikována jen u pacientů nevhodných k systémové léčbě, tato terapie přináší zhoršení lokální kontroly onemocnění.

Konsenzus a doporučení hematologů a radiačních onkologů pro léčbu relapsu HL:

- primární samostatná radioterapie: u pacientů kontraindikovaných k systémové chemoterapii je možno podat

samostatnou paliativní radioterapii IF nebo EF (preferována) v dávce 30–36 Gy/15–18 frakcí/3–3,5 týdne,

- samostatná radioterapie v léčbě relabujícího HL: možno zvážit na dosud neozářené oblasti (dávka 30–36 Gy/15–18 frakcí/3–3,5 týdne, technika IF nebo EF).

Radioterapie v léčbě ne Hodgkinových lymfomů (NHL)

V indikacích RT u NHL se obecně můžeme opřít o daleko méně tzv. „evidence based“ dat než u Hodgkinova lymfomu. Přístup k indikacím RT se odlišuje u agresivních i indolentních lymfomů, a proto budou jednotlivé skupiny NHL probrány samostatně.

Radioterapie u vysoce agresivních non-Hodgkinových lymfomů

Lymfoblastový lymfom (LBL)

Vzhledem k relativně vzácnému výskytu LBL u dospělých pacientů máme k dispozici minimum validních dat týkajících se jednoznačného postavení RT v léčbě tohoto lymfomu u dospělých. Diskutované indikace RT v léčbě LBL jsou profylaktická RT CNS a konsolidační RT mediastina.

T-LBL vzhledem k podobnému biologickému chování bývá léčen dle protokolů pro T-akutní lymfoblastovou leukemii [28].

Role profylaktické RT na oblast CNS zůstává nejasná. Vzhledem k aplikaci účinných profylaktických intratekálních a systémově aplikovaných režimů a riziku navýšení neurotoxicity se od této indikace většinou ustupuje [29,30].

V léčbě T-LBL je při iniciálním postižení mediastina doporučováno zvážit provedení konsolidační RT na mediastinum [28] k snížení rizika mediastinálního relapsu, a to v minimální dávce 30 Gy/15 frakcí/3 týdny. Někteří autoři však udávají, že role RT je u LBL obecně nejasná [29,30].

Konsenzus a doporučení hematologů a radiačních onkologů pro léčbu lymfoblastového lymfomu:

- v případě iniciálního postižení mediastina zvážit konsolidační RT na mediastinum v dávce 30 Gy/15 frakcí/3 týdny,
- individuálně zvážit nutnost profylaktické RT CNS 24 Gy/12 frakcí/2,5 týdne.

Burkittův lymfom

- Role RT v léčbě Burkittova lymfomu je velmi okrajová, nejčastěji se diskutuje o indikaci profylaktické RT na oblast CNS.

Vzhledem k dostupnosti velmi účinné intratekální a systémové léčby je od profylaktické RT upuštěno po užití režimů Hyper-CVAD, CODOX-M/IVAC, německých režimů Berlin-Frankfurt-Münster (BFM), Stanford protokolu [31] i po léčbě režimem analogickým s protokolem CALGB 9251 (zde je od roku 2004 přípustná indikace profylaktické RT CNS 24 Gy/12 frakcí/2,5 týdne jen u pacientů s iniciálním postižením kostní dřeně). RT zůstává léčbou volby při perzistujícím postižení CNS po chemoterapii I. linie v rámci záchranné léčby.

Konsenzus a doporučení hematologů a radiačních onkologů pro léčbu Burkittova lymfomu:

- zvážit RT na oblast perzistujícího CNS postižení v rámci záchranné léčby v dávce 24 Gy/12 frakcí/2,5 týdne.

Radioterapie v léčbě agresivních NHL

Při léčbě agresivních NHL přináší RT přidaná ke stávající systémové léčbě v některých případech nejasný benefit, neboť máme k dispozici minimum validních dat. Je důležité zmínit, že často vycházíme z výsledků studií z doby před zavedením monoklonální protilátky anti CD20 (rituximabu) do léčby B lymfomů a před zavedením hodnocení léčebné odpovědi dle PET. Dalšími faktory přispívajícími k omezené výpovědní hodnotě studií s radioterapií u NHL jsou též možné nejasnosti v provedení a kvalitě RT [32]. Posledním problémem je pak design některých studií, které mívaly často v rameni s RT zařazenu co do intenzity suboptimální systémovou léčbu, a potenciál RT je tak zkoumán spíše z pozice možnosti nahrazení části systémové léčby RT než z pozice přínosu RT ke standardní kompletní systémové léčbě [33].

Současné probíhající studie jsou většinou koncipovány tak, aby prokázaly účinnost nového typu systémové léčby (chemoterapie či cílené léčby), a role přidávané hodnoty moderní RT u NHL jako nástroje pro zlepšení léčebných vý-

sledků nebývá předmětem hlavního zájmu těchto klinických studií.

Úloha RT u aktuálně používaných standardních režimů systémové léčby tedy zůstane i nadále ve velkém počtu případů nejasná, neboť chybí data z validních klinických studií, která by zařadila RT jako standardní léčebnou metodu k systémové terapii. Protože nelze v některých případech prokázat jasný přínos RT k systémové léčbě NHL, sestává část prezentovaných doporučení konsenzu z možnosti individuálního zvážení RT hematologem a radiačním onkologem.

Důležitým faktorem, který by měl být brán v úvahu při indikaci RT u NHL, je věk a biologický stav pacienta. S vyšším věkem a kratší předpokládanou dobou života (tzv. „life expectancy“) klesá klinický význam velmi pozdní toxicity RT. Týká se to zejména indukce sekundárních malignit, u kterých je riziko rozvoje v intervalu 3–20 let po léčbě NHL 21 %, přitom předpokládané očekávané kumulativní populační riziko je 15 % [34]. Tato skutečnost by favorizovala užití RT u těchto pacientů (pokud je zde možnost pro indikaci RT), neboť obava z pozdní a velmi pozdní toxicity je jedním z hlavních argumentů, proč nebývá RT zařazována do léčebného procesu. Dále je důležité vzít v úvahu, že u starších pacientů jsou limitované možnosti záchranné terapie. Z výše uvedených důvodů je kombinovaný přístup se zařazením obou léčebných modalit u starších pacientů ke zvážení.

Teoretické možnosti indikací RT u NHL:

- RT IF na oblast původního postižení u lokalizovaných stadií NHL st. I. + II (jako samostatná kurativní terapie nebo jako součást kombinované terapie),
- RT na lokalizované reziduum u pokročilých stadií NHL,
- RT na místo největšího rizika relapsu – tj. oblast původního bulky postižení,
- paliativní indikace RT.

Indikace radioterapie u difuzního velkobuněčného ne Hodgkinova B lymfomu (DLBCL)

Časná stadia DLBCL (st. I + II)

Při indikacích RT u časných stadií DLBCL vycházíme v současné době z výsledků

4 randomizovaných studií, které se zabývaly vlivem RT na zlepšení léčebných výsledků. Všechny tyto randomizované studie pocházejí z doby před érou rituximabu. Bohužel pouze jedna z těchto studií (ECOG 1484) [35] se zabývala přidáním hodnotou RT k tehdy aktuální systémové léčbě (8krát CHOP). V této studii bylo zjištěno 12% zlepšení léčebných výsledků v 6 letech v rameni s RT, ale toto zlepšení nedosáhlo statistické významnosti, neboť studie byla designována k průkazu 20% přínosu RT.

V ostatních studiích byla RT zařazena do ramene se suboptimální systémovou léčbou se záměrem prokázat možnost a účinnost nahrazení několika cyklů systémové léčby radioterapií. Jednalo se o 3 následující studie: GELA LNH93-1 [36], SWOG 8736 [37] a GELA LNH93-4 [38]. GELA LNH93-1 srovnávala samostatnou intenzivní CHT ACVBP a zkrácený režim s RT (3krát CHOP + RT IF). Studie SWOG 8736 se zabývala možností zkrácení systémové léčby a nahrazení chybějících cyklů zařazením RT (3krát CHOP + RT IF vs 8krát CHOP). V této studii bylo prokázáno, že po 5 letech mizí benefit kombinované léčby, neboť bylo zjištěno více pozdních relapsů ve skupině s kratší CHT. Po subanalýze této studie však bylo zjištěno, že podskupina nejméně rizikových pacientů (st. I, bez RF) dosáhla velmi dobrých léčebných výsledků (5leté OS 94 %). Vzhledem k dobrým léčebným výsledkům je u této podskupiny starších pacientů bez mediastinálního postižení doporučeno zvážit kratší režim s následnou RT. Vzhledem k uložení ozařovacích polí mimo mediastinum lze očekávat menší riziko vzniku hlavně kardiovaskulární toxicity. U těchto pacientů má totiž vyšší kumulativní dávka antracyklinů aplikovaná při delší CHT (v této studii 8 cyklů CHOP) prokazatelně vyšší kardiotoxicitu. Studie GELA LNH93-4 se zabývala léčbou pacientů nad 60 let, kdy použita léčebná schémata byla 4krát CHOP vs 4krát CHOP + RT IF 40 Gy. Nebyl prokázán rozdíl v 5letém OS či EFS.

Efektem RT přidání k současnému léčebnému standardu 6–8krát R-CHOP se zabývala retrospektivní studie publikovaná v roce 2010 [39]. Byl zjištěn signifikantní profit z RT IF po CHT u pacientů všech stadií v CR a uCR. Pacienti

v PR nebyli ozařováni, byli indikováni k záchranné systémové léčbě. Pacienti st. I + II prokázali 5leté OS 92 % (rameno s RT) vs 73 % (rameno bez RT), 5leté PFS 82 % (rameno s RT) vs 68 % (bez RT). Pacienti st. III + IV prokázali 5leté OS 89 % (rameno s RT) vs 66 % (rameno bez RT), 5leté PFS 76 % (rameno s RT) vs 55 % (bez RT).

Poznámka k hodnocení léčebné odpovědi: rozhodující pro zhodnocení odpovědi na léčbu první linie je PET/CT, v případě PET pozitivitu a zvažování další systémové léčby je indikována biopsie.

Časná stadia podtypů DLBCL (primární testikulární B-NHL, primární mediastinální B-NHL, primární lymfomy vedlejších dutin nosních, primární lymfom v oblasti Waldeyerova mizního okruhu, primární kožní DLBCL a primární kožní DLBCL-leg type) a role RT

U primárního limitovaného DLBCL testes je doporučována RT skrota a kontralaterálního varlete [40,41].

Role RT je u primárního mediastinálního B-NHL kontroverzní, pokud je na konci prvoliniové léčby PET/CT negativní, pacient většinou zůstává v observaci. Pokud se pacient úvodně prezentoval bulk postižením, je možno zvážit konsolidační RT na mediastinum.

U všech ostatních výše uvedených lokalizací extranodálních DLBCL je doporučeno zvážení konsolidační RT IF po ukončení systémové léčby.

Konsenzus a doporučení hematologů a radičních onkologů pro léčbu časných stadií DLBCL:

- standardní léčebnou metodou je systémová léčba: 6krát R-CHOP + 2krát R + fakultativně indikovaná RT,
- RT v indikacích:
 - lokalizované PET+ reziduum u pacientů neindikovaných k záchranné systémové léčbě,
 - zvážit na oblast úvodního bulku nad 7,5 cm i při dosažení PET negativity po terapii nebo při sporné PET negativitě po léčbě (nutno vzít v úvahu např. omezené možnosti záchranné „salvage“ systémové léčby u starších pacientů a ostatní faktory jako např. klinicky nižší význam pozdní toxicity RT u starších nemocných),

- RT druhostranného varlete jako součást konsolidační RT u pacientů s primárním lymfomem testes,
- zvážení konsolidační RT IF po ukončení systémové léčby u ostatních extranodálních limitovaných stadií DLBCL (primární lymfomy vedlejších dutin nosních, primární lymfom v oblasti Waldeyerova mizního okruhu, primární kožní DLBCL a primární kožní DLBCL-leg type),
- RT krania jako součást konsolidační léčby u pacientů s primárním CNS lymfomem (viz kapitola PCNS),
- u starších nemocných st. I, nízké riziko: 3krát R-CHOP + obligatorně RT IF.

Pokročilá stadia DLBCL (st. III + IV)

Indikace RT u pokročilých stadií mohou být zvažovány: v rámci konsolidace místa původního bulk postižení (bulk nad 7,5 či 10 cm) nebo RT na lokalizované PET pozitivní reziduum u pacientů, kteří nejsou indikováni k záchranné systémové léčbě. Pokud se týká indikací RT na místa původního bulku, máme k dispozici data z 2 randomizovaných klinických studií s CHOP-like režimy bez přidání rituximabu [42,43] – bohužel opět v éře před zavedením PET vyšetření. V těchto studiích se u pacientů st. IV s úvodním bulky postižením nad 10 cm a dosažením CR po CHT indikovala buď RT 40–50 Gy, nebo pouze observace. V obou studiích byl zjištěn benefit jak v OS, tak i v PFS. Ve studii s 88 pacienty st. IV s úvodním bulky tumorem ≤ 10 cm a dosažením CR po chemoterapii (cyklofosfamid, epirubicin, vinkristin, prednison, bleomycin alternováno s dexametasonem, cytarabinem a cisplatinou) a RT 40–50 Gy nebo observací bylo dosaženo lepšího 5letého PFS v rameni s RT (72 % vs 35 %, $p < 0,01$) i lepšího 5letého OS (81 % vs 55 %, $p < 0,01$).

Další prospektivní studii, která se zabývala problematikou konsolidační RT na místo původního bulku, byla studie DSHNL (German High-Grade Non-Hodgkin-Lymphoma Study Group). V této studii byla aplikována konsolidační RT na místo původního bulku nad 7,5 cm po chemoterapii 6krát R-CHOP-14. Nebyl pozorován rozdíl v EFS a OS, ale publikovaná doba sledování byla velmi krátká (17 měsíců) [44].

Indikací konsolidační RT u DLBCL při bulky (nad 10 cm) a semibulky (6–10 cm) onemocnění se zabývala též retrospektivní studie italských autorů [45]. Bylo zjištěno, že konsolidační RT u bulky onemocnění statisticky signifikantně snižuje riziko relapsu a prodlužuje OS (73 % vs 57 %, $p = 0,05$), tento předpoklad však nebyl prokázán u semibulk postižení (59 % vs 41 %, $p = 0,09$).

Studie z M. D. Anderson [46] zkoumala vliv konsolidační RT 40 Gy na oblast prim. bulku (nad 4 cm). Bylo prokázáno prodloužení doby do progresu (freedom from progression – FFP) (85 % vs 51 %, $p = 0,003$).

Studie Duke University [47] hodnotila vliv konsolidační RT po CHOP-like režimu (z toho 63 % R-CHOP) na OS. Léčebná odpověď po systémové léčbě byla stanovována dle PET/CT u 73 % pacientů. Ve studii bylo zařazeno 76 pacientů, byla zde pozorována tendence ke zlepšení OS 85 % (RT) vs 78 % (bez RT), nebylo však dosaženo statisticky signifikantního výsledku (malý počet pacientů). Byla prokázána lepší lokální kontrola onemocnění v ozařovacím poli a přežití bez události (event free survival – EFS).

Konsenzus a doporučení hematologů a radiačních onkologů pro léčbu pokročilých stadií DLBCL:

- standardní léčebnou metodou je systémová léčba: 6krát R-CHOP + 2krát R + fakultativně indikovaná RT,
- RT v indikacích:
 - lokalizované PET+ reziduum u pacientů neindikovaných k záchranné systémové léčbě,
 - zvážit na oblast úvodního bulku nad 7,5 cm (vzít v úvahu např. omezené možnosti salvage systémové léčby u starších pacientů a ostatní faktory, např. nižší význam pozdní toxicity RT u starších nemocných, nižší význam rizika pozdní toxicity u pacientů s předpokládanou kratší dobou přežití).

Perzistující a relabující DLBCL a role radioterapie

RT může být užita jako samostatná léčebná metoda pro pacienty s dobrou odpovědí dle PET vyšetření po léčbě v případě, kdy nelze provést některý typ záchranné systémové léčby. V tomto pří-

padě je RT indikována na oblast lokalizovaného PET pozitivního rezidua [48]. Dle výsledků této publikované studie přináší přidání RT u pacientů PET+ po primární systémové léčbě dobré výsledky. 5letá lokální kontrola nádoru v místě jeho ozaření byla 71 %, EFS 65 % a OS 73 %. RT tedy může být vhodnou léčebnou metodou u pacientů, kteří dosáhli dobré, ale ne úplně kompletní odpovědi zjištěné na PET.

Postavení RT v souvislosti s léčbou relapsu DLBCL – konkrétně při autologní transplantaci kmenových buněk – je nejasné, neboť pro tuto indikaci nemáme k dispozici žádná data z randomizovaných studií [49]. Vzhledem k tomu, že většina selhání po transplantaci se objeví v místě původně postižených oblastí, a to nejčastěji v místě původního bulk postižení [50], doporučuje se individuálně zařadit RT do léčebného cyklu. Několik retrospektivních studií prokázalo, že přidání konsolidační RT před transplantací či po ní zlepšuje lokální kontrolu a často též PFS a OS [50]. Z praktického hlediska se jeví jako vhodnější užití ozaření až po provedení transplantace.

Indikace radioterapie u primárního CNS lymfomu (HIV negativní)

Radioterapie jako součást první linie léčby primárního lymfomu CNS

V současnosti jsou standardem léčby primárního CNS lymfomu (PCNSL) vysoké dávky metotrexátu, které pronikají přes hematoencefalickou bariéru v kombinaci s konsolidační RT. Tato kombinace zlepšuje celkové přežití [51].

V prospektivní studii bylo léčeno 30 pacientů 5 cykly imunochemoterapie R-MPV (rituximab, metotrexát 3,5 g/m², prokarbazin, vinkristin). Pacienti, kteří nedosáhli po 5 cyklech R-MPV kompletní remise, byli dále léčeni 2 cykly R-MPV. Pacienti, kteří dosáhli kompletní remise po 5 nebo 7 cyklech R-MPV, byli dále léčeni radioterapií na oblast celého mozku 23,4 Gy a všichni ostatní pacienti 45 Gy. Po RT byly u všech pacientů podány 2 cykly vysokodávkovaného cytarabinu. 2leté OS bylo 67 % a PFS 57 % [51]. Randomizovaná studie fáze II prokázala vyšší účinnost podání vysokodávkovaného metotrexátu (HD MTX) v kombinaci s vy-

sokými dávkami cytarabinu (HD ARA C) ve srovnání se samotným vysokodávkovaným metotrexátem. Celková odpověď byla v rameni s HD MTX/HD ARA C 69 % ve srovnání s HD MTX 46 % [52]. Pokud byla dosažena kompletní remise, pacienti byli dále léčeni RT v celkové dávce 36 Gy (s redukcí dávky nebo vynecháním RT u pacientů ve věku nad 60 let). U pacientů v partiální remisi byla dávka radioterapie 36 Gy navýšena o boost 9 Gy na ložisko tumoru. Pacienti se stabilní nemocí nebo v progresi po chemoterapii byli léčeni radioterapií v dávce 40 Gy + boost 9 Gy na ložisko tumoru. 3leté přežití bez selhání léčby (FFS) bylo 38 % a 3letý OS byl 46 %.

Samostatná RT u PCNSL dosahuje celkové odpovědi 60–97 % a medián přežití je 14 měsíců. 5leté celkové přežití je 3–26 %. I když je dosaženo vysokého počtu kompletních remisí po úvodní RT, prakticky všichni pacienti relabují, a to i při použití vyšších dávek RT [53,54]. Hyperfrakcionace a akcelerovaná radioterapie nezlepšuje přežití, ale zvyšuje toxicitu [54,50]. Samostatná RT nadále zůstává léčebnou možností u pacientů, kteří jsou kontraindikováni k systémové chemoterapii.

Konsenzus a doporučení hematologů a radiačních onkologů pro léčbu primárních CNS lymfomů:

- RT jako součást kombinované léčby:
 - pokud bylo dosaženo kompletní remise po chemoterapii, je indikována RT do celkové dávky 24–36 Gy, velikost frakce 1,8–2,0 Gy/den, 5 frakcí/týden (po léčbě R-MPV CLD 24 Gy/12 frakcí/2,5 týdne, u pacientů léčených 4 cykly HD MTX/HD ARA C zvážit podání vyšší dávky 36 Gy/18 frakcí/3,5 týdne),
 - pokud bylo dosaženo partiální remise, stabilního onemocnění nebo progresu po chemoterapii, je indikována RT na oblast celého mozku v dávce 36 Gy/18 frakcí/3,5 týdne + boost na ložisko tumoru 9 Gy/5 frakcí/1 týden do celkové dávky 45 Gy (pokud je možné provést dosycení ložiska),
 - u pacientů nad 60 let po CHT v kompletní remisi zvážit vynechání RT mozku vzhledem ke zvýšenému riziku neurotoxicity,
 - zahájení RT: do 4 týdnů od poslední chemoterapie,

- samostatná radioterapie: v celkové dávce 36–40 Gy/18–20 frakcí/3,5–4 týdny je možné podat při kontraindikaci systémové chemoterapie.

Radioterapie v léčbě relapsu primárního lymfomu CNS

Konsenzus a doporučení hematologů a radiačních onkologů pro léčbu primárních CNS lymfomů v relapsu:

- u pacientů, kteří byli v první linii léčby radioterapií: při relapsu nebo při progresi PCNSL podat systémovou chemoterapii, alternativou je i vysokodávkovaná chemoterapie s ASCT, u pacientů ve špatném celkovém stavu je indikována pouze nejlepší podpůrná léčba,
- u pacientů v relapsu po chemoterapii HD MTX v první linii je možné podat znovu stejnou chemoterapii (pokud remise trvala minimálně 1 rok), popř. radioterapii na oblast celého mozku. V případě kratšího trvání remise nebo progresu po první linii chemoterapie je indikována radioterapie na oblast celého mozku. Je možno zvážit i vysokodávkovanou chemoterapii s ASCT. U pacientů ve špatném celkovém stavu je indikována pouze nejlepší podpůrná léčba.

T-NHL

Postavení RT v léčbě ne Hodgkinových T lymfomů je ještě více nejasné než u ostatních typů lymfomů, neboť pro jejich vzácnější výskyt většinou chybí data z randomizovaných studií fáze III.

Jasnou indikací kurativní RT je léčba lokalizovaných stadií kožního T lymfomu (především mycosis fungoides), výbornou paliaci zajišťuje RT i pro pokročilá stadia kožních T lymfomů. Obligatorní součástí léčby je RT také u NK/T lymfomu nasálního typu. V ostatních případech je indikace RT na individuálním zvážení ošetřujícího lékaře. Zvažována by měla být RT u pacientů s původním bulkem a PET nejasným či pozitivním reziduem, pokud není indikována následná systémová záchranná léčba.

Mycosis fungoides a ostatní typy kožních T lymfomů

Samostatná RT má zásadní postavení v léčbě kožních T lymfomů, je nej-

efektivnější léčbou mycosis fungoides [56–59,61]. V léčbě mycosis fungoides a dalších typů kožních T lymfomů je používána technika celotělového elektronového ozáření (total skin electron irradiation – TSEI), kdy je ozářen celý povrch těla pacienta s možným navýšením dávky na tumorózní infiltráty kůže (boost treatment) a k dozáření poddávkových míst z anatomických důvodů (patch treatment) [56]. EORTC Cutaneous Lymphoma Project Group ve spojení s experty z radioterapeutických center Severní Ameriky dosáhla v roce 2002 konsensu týkajícího se akceptace této metody a klinických indikací pro TSEI v léčbě mycosis fungoides [56].

TSEI má kurativní účinek u časných stadií onemocnění (st. I + IIA) a její včasné zařazení v této indikaci významně ovlivňuje dlouhodobé léčebné výsledky. U pokročilejších stadií má TSEI významný paliativní efekt, neboť dochází k ovlivnění svědění, bolesti, sekrece, kosmeticky zlepšuje vzhled i psychický stav pacienta nebo hemostypticky ovlivňuje krvácející kožní léze.

Kompletní remise u časného onemocnění je dosaženo u 90 % pacientů, u pokročilého onemocnění u 60 % pacientů, ostatní mají parciální odpověď. Délka trvání kompletní odpovědi je ovlivněna typem první léčby, nízkým stadiem, intenzivní TSEI a zřejmě i adjuvantní léčbou. Progression free survival (PFS) v 15 letech u časného onemocnění je kolem 25 %, a méně než 10 % u pokročilého onemocnění ($p < 0,0001$) [60]. Celkové přežití po léčbě TSEI v 5 letech a 10 letech je udáváno u st. IA 98 % a 64 %, u st. IB 75 % a 57 %, u st. II 43 % a 43 %, u st. III a IV 40 % a 0 % [57]. Jones et al uvádějí u T2 (generalizované plaky) 5leté přežití 72–81 % po TSEI, specifické přežití v 10 letech 83–85 %, u T3 (tumory) 5leté přežití 44–53 % po TSEI, specifické přežití v 10 letech 49–60 % [61].

Doporučená dávka TSEI se pohybuje v rozmezí 30–40 Gy, přičemž nejlepší výsledky jsou dosahovány při dávce 40 Gy. Léčba TSEI se pro její náročnost soustředí jen do několika radioterapeutických pracovišť v ČR (Onkologické oddělení České Budějovice, Masarykův onkologický ústav Brno). V případě relapsu po TSEI je v indikovaných přípa-

dech možné provést reiradiaci, s protražovanými frakcemi a dlouhými intervaly mezi TSEI je kůže schopna tolerovat relativně vysoké kumulativní dávky, vyšší než 100 Gy (posoudí radiační onkolog) [56,57,59,60].

Všem pacientům hrozí riziko progresu onemocnění či transformace do více agresivního T cell lymfomu.

Indikace RT u mycosis fungoides a ostatních kožních T lymfomů:

- časná stadia mycosis fungoides (st. I–IIA): kurativní indikace TSEI jako primární léčby, jen u minimálního st. IA je doporučeno pouze lokální ozáření nebo PUVA při minimální infiltraci kůže,
- pokročilá stadia (st. IIB–IV): velmi efektivní paliativní metoda, zvážit kombinaci s jinou léčbou, např. systémovou terapií (interferon alfa, bexaroten), u st. IVA kombinaci s involved field RT či event. celotělovým ozářením (total body irradiation – TBI), u Sézaryho syndromu kombinaci s extrakorporální fotochemoterapií, alogenní transplantaci kostní dřeně u relabujícího pokročilého T lymfomu [56,57,60,61],
- opakované užití TSEI (reiradiace po předchozím TSEI s dostatečným časovým odstupem): další možnost paliativní léčby, kritéria pro reiradiaci:
 - dobrá a dostatečně dlouhá odpověď po iniciálním TSEI,
 - relaps po následné léčbě,
 - symptomatické postižení [57],
- TSEI je možno použít jako primární léčbu anebo jako léčbu relapsu po jakékoli předchozí léčbě, jako je například PUVA, kortikoidy lokálně, chemoterapie, interferon alfa, bexaroten, radioterapie lokální (tuto léčbu je také možno použít k prodloužení intervalu mezi relapsem a TSEI) [57].

NK/T lymfom – nasální typ

RT bývá obligatorní součástí kombinované léčby tohoto typu T lymfomu. RT je možné aplikovat před či po CHT, v našich podmínkách bývá RT aplikována častěji po chemoterapii. RT je základem léčby zejména časných stadií NK/T lymfomu [55]. V případě tohoto typu lymfomu je doporučováno užití vyšší dávky RT (44–50, popř. 54 Gy).

Ostatní typy T lymfomů a postavení RT

Zvažována by měla být RT u pacientů s původním bulkem nebo PET nejasným či pozitivním reziduem, pokud není indikována následná záchranná systémová léčba.

Konsenzus a doporučení hematologů a radiačních onkologů pro indikace RT u T NHL:

- **RT v indikacích:**
 - **samostatná RT:** kožní T lymfomy – kurativní indikace TSEI u časných stadií, jen u minimálního st. IA je doporučeno pouze lokální ozáření nebo PUVA, významná paliativní role RT u pokročilých stadií (i v indikaci opakovaného celotělového elektronového ozáření – tj. reiradiace s dostatečným časovým odstupem jako další možnost paliativní léčby),
 - **RT jako obligatorní součást kombinované léčby s CHT:** NK/T lymfom, kdy RT před či po CHT,
 - **individuální zvážení u:**
 - lokalizovaného PET+ rezidua u pacientů neindikovaných k záchranné systémové léčbě,
 - RT oblasti úvodního bulku nad 7,5 cm (vzít v úvahu např. omezené možnosti salvage systémové léčby u starších pacientů a ostatní faktory, např. klinicky nižší význam pozdní a velmi pozdní toxicity RT u starších nemocných).

Indolentní lymfomy

V případě indolentních lymfomů jako onemocnění s chronickým průběhem a nemožností faktického vyléčení onemocnění v pokročilých stadiích III a IV je na místě zvážit samotné zahájení terapie. V případě indikace zahájení léčby je nutné mít na mysli cíl terapie, kterým je dosažení maximálního efektu při akceptovatelném riziku toxicity léčby. RT u lokalizovaných stadií indolentních lymfomů přináší často velmi dobrý lokální léčebný efekt a vzhledem k současně doporučovaným nízkým celkovým dávkám RT i nízké riziko postradiační toxicity.

Nodální indolentní lymfomy – časná stadia I + II, nízké riziko a postavení RT

Samostatná RT je potenciálně kurativní léčebnou metodou v léčbě čas-

ných stadií indolentních NHL s nízkým rizikem. RT zajistí remisi onemocnění prostřednictvím dlouhodobé lokální kontroly pacientů u cca 50 % pacientů st. I a u 25 % pacientů st. II. Bohužel nejsou k dispozici žádná „evidence based“ data o efektivitě samostatné RT oproti systémové léčbě s rituximabem (současný standard léčby většiny indolentních B-NHL). Při indikaci RT u časných stadií indolentních lymfomů vycházíme hlavně z dat studií se samostatnou RT a retrospektivní analýzy dat ze SEER databáze [63] s 6 568 pacienty st. I + II folikulárního lymfomu s časným zahájením RT oproti skupině pacientů jen sledovaných. V rámci této analýzy bylo pozorováno výrazně zlepšené celkové přežití (OS) v 5, 10, 15 a 20 letech (81 %, 62 %, 45 % a 35 %) v rameni s časným ozářením oproti skupině bez RT (71 %, 48 %, 34 % a 23 %). Multivariátní analýzou bylo zjištěno, že časné indikovaná RT je nezávisle asociována se zlepšením přežití souvisejícím se základním onemocněním (disease specific survival – DSS) ($p < 0,0001$, Cox HR 0,65, 95% CI, 0,57–0,72) a OS ($p < 0,0001$, Cox HR 0,73, 95% CI, 0,67–0,79).

Konsenzus a doporučení hematologů a radiačních onkologů pro léčbu časných stadií indolentních lymfomů, nízké riziko:

- samostatná RT IF.

Nodální indolentní lymfomy – časná stadia I + II s vyšším rizikem + pokročilá stadia (st. III + IV) a postavení RT

V případech, kdy pacient splňuje kritéria pro zahájení léčby, je upřednostňována léčba systémová. RT může být zařazena jako součást kombinované léčby v případě PET pozitivního rezidua (u folikulárního lymfomu) nebo jako konsolidační RT na oblast místa původního bulku [63]. Data z randomizovaných klinických studií fáze III však nejsou k dispozici ani v jedné zmiňované indikaci. Zajímavé je zmínění indikace samostatné RT extended field [EF] s kurativním potenciálem u pacientů st. III [64,65]. Tato indikace byla diskutována a její role by mohla být v léčbě chemorezistentních pacientů s omezenými možnostmi systémové léčby při

relapsu či perzistenci choroby. V našich podmínkách se ale tato metoda prakticky nepoužívá.

Konsenzus a doporučení hematologů a radiačních onkologů pro léčbu časných stadií (st. I + II) vyššího rizika nebo pokročilá stadia (st. III + IV):

- při indikaci zahájení léčby je standardní léčebnou metodou systémová léčba: 4–6krát R-CHOP/COP + 2krát R + fakultativně indikována RT,
- **RT v indikacích:**
 - zvážit na lokalizované PET+ reziduum,
 - zvážit na oblast úvodního bulku nad 7,5–10 cm.

Extranodální indolentní lymfomy st. IE–IIE (kůže, podkoží, orbita, žaludek, lymfom štítné žlázy)

Samostatná RT IF je potenciálně kurativní léčebnou metodou v léčbě extranodálních lymfomů časných stadií, nízkého rizika.

Relabující a perzistující indolentní lymfomy a postavení RT

U selektované skupiny relabujících a chemorezistentních pacientů je možné zvážit samostatnou velkoobjemovou RT charakteru extended field RT-EF [64]. RT může být s dobrým paliativním efektem aplikována i na oblast již dříve ozářenou, neboť byla prokázána účinnost redukováné dávky RT v celkové ložiskové dávce (CLD 4 Gy), která umožňuje ve většině případů znovu ozářit postiženou oblast.

Konsenzus a doporučení hematologů a radiačních onkologů pro léčbu relabujících či perzistujících indolentních NHL:

- individuální zvážení indikace samostatné RT při lokalizovaném relapsu st. I + II,
- zvážit RT EF 24–30 Gy u st. III zejména po selhání několika linií systémové léčby,
- paliativní RT do nízké dávky (2×2 Gy nebo jednorázově 4 Gy) pro již dříve neozařené i ozářené oblasti, popř. pro pacienty neschopné podstoupit systémovou léčbu,
- ostatní indikace individuálně zvážit (např. lokalizované PET+ reziduum, RT oblasti úvodního bulku).

Doporučené dávky RT pro léčbu NHL – souhrn:

Indolentní NHL, primární lymfom CNS (PCNSL) + mantle cell lymfom

- **nodální lokalizace, samostatná kurativní RT st. I + II:** 24–30 Gy/12–15 frakcí/2,5–3 týdny,
- **lymfom z marginální zóny žaludku typu MALT lymfomu:** 30 Gy/15 frakcí/3 týdny, ostatní extranodální lokalizované indolentní lymfomy: 24–30 Gy/12–15 frakcí/2,5–3 týdny (kůže, orbita...),
- **primární lymfom CNS:** dávka na celý mozek (vč. lamina cribiformis, zadní oční segment, dolní hranice C3/C4): 24–36 Gy/12–18 frakcí/2,5–3,5 týdne, v případě CR po CHT, u pacientů v CR po CHT ve věku nad 60 let RT možno vynechat, pokud po CHT nebylo dosaženo CR a je to možné, pak eskalace dávky na makroskopický tumor/y + + 10 Gy/5 frakcí/1 týden, CLD 45 Gy/23 frakcí/4,5 týdne,
- **časná stadia mantle cell lymfomu:** 30–36 Gy/15–18 frakcí/3–3,5 týdne,
- **minipaliativní dávka (reiradiace, celkový špatný stav):** 2 frakce po 2 Gy, CLD 4 Gy/2 dnech, popř. 1 × 4 Gy/1 frakce/1 den.

Agresivní NHL

- **RT jako součást kombinované léčby, dávka stanovována dle léčebné odpovědi po CHT:** pokud dosaženo CR, dop. 30–36 Gy/15–18 frakcí/3–3,5 týdne (pokud původní tumor nebyl větší než 10 cm),
- **RT jako součást kombinované léčby, dávka stanovována dle léčebné odpovědi po CHT:** pokud dosaženo nejisté CR či PR či oblast původního postižení charakteru bulk (nad 7,5–10 cm), dop. 36–40 Gy/18–20 frakcí/3,5–4 týdny, vyšší dávku dop. zvážit u NK/T NHL,
- **samostatná kurativní RT:** dop. 44–50 Gy/22–25 frakcí/4,5–5 týdnů, pro histologii NK/T NHL dop. vždy zvážit vyšší dávku, tj. 50 Gy,
- **minipaliativní dávka (reiradiace, celkový špatný stav):** 2 frakce po 2 Gy, CLD 4 Gy/2 dnech, popř. 1 × 4 Gy/1 frakce/1 den.

Závěr

Tato práce prezentuje doporučení KLS pro indikace RT v léčbě jednotlivých

typů a stadií lymfomů. Doporučení vzniklo jako výsledek mezioborové diskuse tuzemských hematologů a radičních onkologů. Hlavním důvodem pro vznik tohoto konsenzu byla snaha o aktualizaci a zpřehlednění indikací RT. Prezentovaná doporučení týkající se postavení RT v léčbě maligních lymfomů doplňují 7. aktualizované vydání Diagnostických a léčebných postupů u nemocných s maligními lymfomy, jehož publikace je plánována na polovinu roku 2013. K doplnění problematiky týkající se RT lymfomů dojde prostřednictvím připravovaného článku, který se bude zabývat vlastním provedením RT u jednotlivých stadií a histologických typů lymfomů.

Poděkování

Poděkování za pomoc při vzniku tohoto článku patří hlavně všem účastníkům workshopu konaného v rámci zasedání Kooperativní lymfomové skupiny (březen 2012), kde byly diskutovány praktické a teoretické otázky týkající se RT lymfomů. Další poděkování zasluhují členové výboru Společnosti radiční onkologie, biologie a fyziky a zúčastnění radiční onkologové, kteří svou vstřícností a podporou umožnili tuto užitečnou mezioborovou diskuzi.

Literatura

1. Yahalom J. Radiation therapy in the treatment of lymphoma. *Curr Opin Oncol* 1999; 11(5): 370–374.
2. Cheson BD, Pfister B, Juweid ME et al. International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(5): 579–586.
3. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999; 17(4): 1244.
4. NCCN.org [online]. National Comprehensive Cancer Network, Inc; 2012. NCCN Practice Guidelines in Oncology Hodgkin disease/Lymphoma v.2.2012. [updated 2012 April 3; cit. 2012 May 28]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/hodgkins.pdf.
5. Eichenauer DA, Engert A, Dreyling M. ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011; 22 (Suppl 6): 55–58.
6. GHSG.org [online]. [cit. 2012 May 28]. Available from: <http://www.ghsg.org/strahlentherapie>.
7. Belada D, Trněný M. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy. *Lymphoma.cz* [online]. [citováno 2012 květen 28]. Dostupný z: <http://www.lymphoma.cz/docs/KLS-postupy-6.vydani-06-2011-ver2.pdf>.
8. Engert A, Schiller P, Josting A et al. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Involved field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21(19): 3601–3608.
9. Engert A, Plütschow A, Eich HT et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363(7): 640–652.
10. CANCER.gov [online]. [cit. 2012 May 28]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adulthoodhodgkins/HealthProfessional/page5>.
11. Herbst C, Rehan FA, Skoetz N et al. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma (Review). *The Cochrane Collaboration* 2011; 2: CD007110. DOI: 10.1002/14651858.CD007110.pub2.
12. Barnes JA, LaCasce AS, Zukotynski K et al. End-of-treatment but not interim PET scan predicts outcome in non-bulky limited-stage Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2011; 22(4): 910–915.
13. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's Lymphoma: final analysis of the German hodgkin study group HD14 Trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(9): 907–913.
14. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP–ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348(24): 2386–2395.
15. Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V et al. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2011; 29(32): 4234–4242.
16. Engert A, Haverkamp H, Kobe C et al. German Hodgkin Study Group; Swiss Group for Clinical Cancer Research; Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379(9828): 1791–1799. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61940-5.
17. Nogová L, Reineke T, Eich HT et al. Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Ann Oncol* 2005; 16(10): 1683–1687.
18. Eichenauer DA, Fuchs M, Plütschow A et al. Phase 2 study of Rituximabin newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group Blood 2011; 118(16): 4363–4365.
19. Nogová L, Reineke T, Brillant C et al. German Hodgkin Study Group. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(3): 434–439.
20. Josting A, Nogová L, Franklin J et al. Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(7): 1522–1529.
21. Josting A, Rudolph C, Mapara M et al. Cologne high-dose sequential chemotherapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Ann Oncol* 2005; 16(1): 116–123.
22. Josting A, Müller H, Borchmann P et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28(34): 5074–5080.

23. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 2001; 97(3): 616–623.
24. Moskowitz CH, Yahalom J, Zelenetz AD et al. High-dose chemo-radiotherapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and the significance of pre-transplant functional imaging. *Br J Haematol* 2010; 148(6): 890–897.
25. Morschhauser F, Brice P, Fermé C et al. GELA/SFGM Study Group. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. *J Clin Oncol* 2008; 26(36): 5980–5987.
26. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH et al. EORTC-GELA H8 Trial. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007; 357(19): 1916–1927.
27. Engert A, Franklin J, Eich HT. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25(23): 3495–3502.
28. Hoelzer D, Gökbuget N. T-cell lymphoblastic lymphoma and T-cell acute lymphoblastic leukemia: a separate entity? *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9 (Suppl 3): S214–S221.
29. Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri AJ et al. Lymphoblastic lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 79(3): 330–343.
30. Portell CA, Sweetenham JW. Adult lymphoblastic lymphoma. *Cancer J* 2012; 18(5): 432–438.
31. Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood* 2004; 104(10): 3009–3020.
32. Bekelman JE, Yahalom J. Quality of radiotherapy reporting in randomized controlled trials of Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(2): 492–498.
33. Ng KA, Mauch PM. Role of radiation therapy in localized aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(7): 757–759.
34. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B. Second cancers among long-term survivors of non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(23): 1932–1937.
35. Horning SJ, Weller E, Kim KM et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol* 2004; 22(15): 3032–3038.
36. Reyes F, Lepage E, Ganem G et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 2005; 352(12): 1197–1205.
37. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998; 339(1): 21–26.
38. Bonnet C, Fillet G, Mounier N et al. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2007; 25(7): 787–792.
39. Phan J, Mazloom A, Medeiros JL. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28(27): 4170–4176.
40. Vitolo U, Ferreri AJ, Zucca E. Primary testicular lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 65(2): 183–189.
41. Koukourakis G, Kouloulas V. Lymphoma of the testis as primary location: tumour review. *Clin Transl Oncol* 2010; 12(5): 321–325.
42. Avilés A, Delgado S, Nambo MJ et al. Adjuvant radiotherapy to sites of previous bulky disease in patients stage IV diffuse large cell lymphoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1994; 30(4): 799–803.
43. Avilés A, Fernández R, Perez F et al. Adjuvant radiotherapy in stage IV diffuse large cell lymphoma improves outcome. *Leuk Lymphoma* 2004; 45(7): 1385–1389.
44. Ferreri AJ, Dell'Oro S, Reni M et al. Consolidation radiotherapy to bulky or semibulky lesions in the management of stage III–IV diffuse large B cell lymphomas. *Oncol* 2000; 58(3): 219–226.
45. Ziepert M, Reiser M, Poeschel V et al. The role of radiotherapy to bulky disease in the rituximab era: Results of two prospective trials of the German High-Grade Non-Hodgkin-Lymphoma Study Group (DSHNHL) for elderly patients with DLBCL. *Blood* 2008; 112: 219, abstract 584.
46. Schlembach PJ, Wilder RB, Tucker SL et al. Impact of involved field radiotherapy after CHOP-based chemotherapy on stage III–IV, intermediate grade and large-cell immunoblastic lymphomas. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000; 48(4): 1107–1110.
47. Dorth JA, Broadwater G, Prosnitz LR et al. Impact of consolidative radiation therapy in stage III–IV diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys* (Proceedings of ASTRO) 2010; 78: 552.
48. Dorth JA, Prosnitz LR, Broadwater G et al. Impact of consolidation radiation therapy in stage III–IV diffuse large B-cell lymphoma with negative post-chemotherapy radiologic imaging. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2012; 84(3): 762–767.
49. Kelsey CR, Baven AW, Diehl LF et al. Radiation therapy in the management of diffuse large B-cell lymphoma: still relevant? *Oncol* 2010; 24(13): 1204–1212.
50. Kahn ST, Flowers CR, Lechowicz MJ et al. Refractory or relapsed Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma: optimizing involved-field radiotherapy in transplant patients. *Cancer J* 2005; 11(5): 425–431.
51. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC et al. Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol* 2002; 20(24): 4643–4648.
52. Shah, GD, Yahalom J, Correa DD et al. Combined immunotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(30): 4730–4735.
53. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M et al. International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet* 2009; 374(9700): 1512–1520.
54. Reni M, Ferreri AJ, Garancini MP et al. Therapeutic management of primary central nervous lymphoma in immunocompetent patients: results of a critical review of the literature. *Ann Oncol* 1997; 8(3): 227–234.
55. Huang MJ, Jiang Y, Liu WP et al. Early or up-front radiotherapy improved survival of localized extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type in the upper aerodigestive tract. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2008; 70(1): 166–174.
56. Jones GW, Kacinski BM, Wilson LD et al. Total skin electron radiation in management mycosis fungoides: Consensus of European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Project Group. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(3): 364–370.
57. Hoppe RT. Mycosis fungoides: radiation therapy. *Dermatol Ther* 2003; 16(4): 347–354.
58. Jones GW, Hoppe RT, Glatstein E. Electron beam treatment for cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 9(5): 1058–1073.
59. Navi D, Riaz N, Levin YS et al. The Stanford University experience with conventional-dose, total skin electron-beam therapy in the treatment of generalized patch or plaque (T2) and tumor (T3) mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 2011; 147(5): 561–567.
60. Jones G, Wilson LD, Fox-Goguen L. Total skin electron beam radiotherapy for patients who have mycosis fungoides. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17(6): 1421–1443.
61. Duvic M, Donato M, Dabaja B et al. Total skin electron beam and non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome. *J Clin Oncol* 2010; 28(14): 2365–2372.
62. Hoppe RT, Cox RS, Fuks Z et al. Electron-beam therapy for mycosis fungoides: The Stanford University experience. *Cancer Treat Rep* 1979; 63(4): 691–700.
63. Pugh TJ, Ballonoff A, Newman F. Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation: a Surveillance, Epidemiology, and End Results Database Analysis. *Cancer* 2010; 116(16): 3843–3851.
64. Ha CS, Kong JS, Tucker SL et al. Central lymphatic irradiation for stage I–III follicular lymphoma: report from a single-institutional prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(2): 316–320.
65. Ha CS, Tucker SL, Blanco AI et al. Salvage central lymphatic irradiation in follicular lymphomas following failure of chemotherapy: a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(5): 1207–1212.
66. NCCN.org [online]. National Comprehensive Cancer Network, Inc; 2012. NCCN Practice Guidelines in Oncology non-Hodgkin's lymphoma v.3.2012. [updated 2012 September 7]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf.

Adjuvant! Online: Mind the Gap!

Adjuvant! Online: Pozor na rozdíly!

Kraft Rovere R.¹, dos Santos Borges G.^{1,2}, Staak Júnior M.C.², Colchon P.H.², Rebello J.R.²

¹ Oncology Unit, Santo Antonio Hospital, Blumenau, Santa Catarina, Brazil

² Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, Santa Catarina, Brazil

Summary

The objective of this study was to compare the actual outcome and prognosis estimated by the program Adjuvant! Online for breast cancer in Itajaí (Brazil). It is a retrospective cohort study, post-hoc analysis, in which 214 patients of three institutions were compared in real overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) during a 3-year follow-up, and estimated OS and DFS with the program for 10 years by Adjuvant! Online, using the following variables: age, clinical stage, histological grade, lymph node involvement, immunohistochemical subtype and type of adjuvant therapy. The DFS and OS rates in the sample observed and estimated by the program demonstrated correspondence, with the curves trailing beneath the same pattern, due to shorter "real" follow-up (3 versus 10 years). The only group that demonstrated a marked decline in DFS in relation to the real prognosis was that of patients younger than 40 years.

Key words

breast neoplasms – chemotherapy – prognosis – survival analysis – Adjuvant! Online

Souhrn

Tato studie si klade za cíl porovnat skutečný výsledek a prognózu odhadovanou programem Adjuvant! Online pro rakovinu prsu v Itajaí (Brazílie). Je to retrospektivní kohortní studie, post-hoc analýza, ve které bylo porovnáno 214 pacientek ze tří institucí v několika kategoriích: reálné celkové přežití (OS) a disease-free survival (DFS) během tříletého sledování a předpokládané OS a DFS podle programu Adjuvant! Online na 10 let pomocí proměnných, jako jsou věk, klinické stadium, histologický grade, zasažení mízních uzlin, imunohistochemický subtyp a typ použité adjuvantní terapie. Pravděpodobnosti přežití v parametrech DFS a OS, jak v případě reálných výsledků, tak výsledků odhadovaných programem, spolu korespondovaly a křivky přežití vykazovaly podobný směr, byť se lišily s ohledem na rozdílnou dobu sledování pacientek (3 vs 10 let). Jediná skupina, která prokázala výraznější pokles DFS ve vztahu k reálné prognóze ve srovnání s předpokládánou, byla skupina pacientek mladších 40 let.

Klíčová slova

nádor prsu – chemoterapie – prognóza – analýza přežití – Adjuvant! Online

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 zaslané do biomedicínských časopisů.



Rodrigo Kraft Rovere, MD

Oncology Unit

Santo Antonio Hospital

Rua Itajaí 545

Blumenau, Santa Catarina

CEP 89050100 Brazil

e-mail: rodrigorovere@hotmail.com

Submitted/Obdrženo: 8. 1. 2013

Accepted/Přijato: 3. 2. 2013

Introduction

Undoubtedly, breast cancer is one of the types of cancers that has benefited the most by exponential raising in the armamentarium of new drugs during the last decade [1–3]. Moreover, general use of adjuvant systemic therapy is most probably responsible, at least in part, for the reduction in cause-specific mortality from breast cancer in developed countries [4,5].

Until recently, the only parameter used to decide about adjuvant therapy was the clinical judgment based on medical literature. The appearance of genetic prognostic and predictive signatures [6–8] has started to change the picture, even though the tests are far from being widely available, making it difficult to be used in daily practice.

Besides the genetic testing, a program (Adjuvant! Online) has been developed which estimates recurrence and benefit from adjuvant therapy based on clinical findings [9], validated in a population of North American women.

The validity of the Adjuvant! Online program and its applicability have been confirmed utilizing the breast cancer database of the British Columbia Cancer Agency (BCCA) [10]. Nevertheless, it has not been validated in a Latin American population, at least to our knowledge. The main aim of this study was to make a comparison between the risks estimated by the Adjuvant! Online and the real outcome in breast cancer patients in a Southern Brazilian population from Itajaí, Santa Catarina, which has its population largely composed of people with European genetic background, mainly of German and Italian origin.

We have performed a direct retrospective comparison in a cohort of 214 Southern Brazilian women regarding the Adjuvant! Online estimated progn-

sis and the real outcome of these patients, in which we measured the three-year overall and disease free survivals in a follow up of three years; the same end-points were estimated on a 10 year basis by the Adjuvant! Online program, using variables such as age, clinical stage, histological grade, lymph node involvement, immunohistochemical subtype and type of adjuvant therapy, just to find that the data somewhat follow the same pattern, with the only discrepant subgroup being women younger than 40 years.

Methods

The population was composed of women with previously diagnosed breast cancer which were followed in three Southern Brazilian institutions: The Mastology unit at the Family and Community Health Division of the Itajaí's Valley University (UNIVALI), The oncology unit (UNACON) of the Marieta Konder Bornhausen Hospital and maternity, and at a private clinic (Clínica de Neoplasias Litoral), all located in the city of Itajaí, SC, Brazil. It is a retrospective cohort, with overall and disease free survivals in a three year follow up. We have revised 363 medical files dated between 01/01/2001 to 31/05/2006.

Our inclusion criteria were: female gender, uni- or bilateral breast cancer with all the staging registered in the files, confirmation of diagnosis through pathological exam of the surgical specimen from the same time span as indicated above (i.e. 01/01/2001 a 31/05/2006). At the same time, all the specimens must have had the immunohistochemical study of estrogen and progesterone receptors, HER2 and Ki-67, with which they were sub-typed. The files that had incomplete data regarding the studied variables were

excluded from final analysis. From the initial 363 medical files, 310 had the date of diagnosis ranging from 2001 to 2006 (the time frame of our study). We have excluded 57 files for subsequent follow-up loss and a further 39 for being in fact either advanced stage at the time of diagnosis or carcinoma in situ, which left us with 214 that were suitable according to our requirements.

For the estimation of relapse and death risks, we utilized the program Adjuvant! Online (8.0 version). It is necessary to enter the data entry of age, estrogen status, histological grade, size of tumor, number of committed lymph nodes and type of adjuvant chemotherapy or hormonal therapy.

As we did not have always available data of the size of tumor in centimeters and number of involved lymph nodes but instead the TNM staging, we considered that T1 is equivalent to tumors ranging from 0.1 to 1 cm.; T2 from 2.1 to 3 cm; T3 or more equivalent to a tumor bigger than 5 cm; N0 is no lymph node involvement and N1 or more was considered as 1 to 3 involved lymph nodes. It was a rather rare situation though, with the wide majority of patients having precise data.

Every analyzed patient has a result in percentage corresponding to overall and disease free survivals estimated in 10 years.

For analysis, the variable of age, clinical stage, histological grade, lymph node status, immunohistochemical subtype and type of adjuvant therapy performed were considered. These variables were obtained according to observed median of control groups, and compared to the median of overall and disease free survivals registered in the follow-up.

The data were exposed and analyzed with descriptive statistical methods. This work was submitted and approved by the ethical research committee at the UNIVALI. The data were obtained for this study from a post-hoc analysis.

Results

The DFS and OS rates observed in the sample and estimated by the program demonstrated clear correspondence,

Tab. 1. Overall survival and disease free survival comparing the Adjuvant! Online and the observed in our cohort.

N	Overall survival (%)		Disease free survival (%)	
	Adjuvant!	Our cohort	Adjuvant!	Our cohort
214	65,20	92,52	57,41	78,50

Tab. 2. Comparison of the overall and disease free survivals between the Adjuvant! Online and the ones observed in our cohort according to the variables.

			Overall survival (%)		Disease free survival (%)	
<i>n</i>			Adjuvant!	Our cohort	Adjuvant!	Our cohort
age	< 40	9	77,99	88,89	70,96	55,56
	40–60	116	72,88	93,10	65,11	81,90
	> 60	89	53,89	92,13	46,09	76,40
stage	I	34	81,88	97,06	74,99	88,24
	II	121	67,25	93,39	59,19	80,17
	III	59	51,37	88,14	43,40	69,49
grade	I	7	80,49	85,71	74,36	85,71
	II	103	68,99	94,17	61,08	82,52
	III	55	62,81	96,36	55,01	74,55
	indef.	49	57,72	85,71	49,92	73,47
lymph node status	positive	89	55,13	87,64	47,09	70,79
	negative	125	72,36	96,00	64,67	84,00
IHC subtype	luminal A	116	68,64	93,97	59,88	86,21
	luminal B	40	69,69	95,00	61,18	72,50
	HER2+	14	52,52	92,86	47,00	78,57
	triple-negative	44	56,08	86,36	50,61	63,64
treatment	HT	29	60,20	96,55	51,67	89,66
	QT	47	54,86	76,60	49,64	53,19
	HT+QT	132	71,33	96,97	62,93	85,61

trailing beneath the same pattern, with the best rates being observed in the “real” group due to shorter follow-up interval (3 versus 10 years). In spite of this major bias, it is important to pinpoint that the majority of the relapse and death events occurred during the first three years, tending to stabilize at the 3 to 10 years of follow-up interval [11]. The only group that demonstrated lesser DFS in relation with the estimated prognosis was group of patients younger than 40, in spite of the shorter follow-up. Considering the clinical poor prognosis in this subgroup of patients, it is possible that the internet tool underestimates the aggressiveness of the breast cancer tumors in young women. The results are shown in Tab. 1 and Tab. 2.

Discussion

To our knowledge, this is the first paper to study the validity of the Adjuvant! Online tool in a Latin American population, even though this population is largely composed of women of European ancestry.

It has already been suggested by a large study that patients under 40 not only have a poor prognosis but also appear to be biologically distinct beyond subtype distribution [12].

Our study shows interesting trends in breast cancer survival, even though the number of patients accrued may not be enough to have full external validity.

We conclude that the OS and DFS rates in our sample compared to the one calculated by the Adjuvant! Online program display general agreement, following the same pattern when considering different periods of follow-up (much longer in the internet tool). The only group which had poor concordance status was the group of younger patients (i.e. under 40), even though it was the least represented group in our sample. Nevertheless, it can be strongly suggested that the program underestimates the usually very bad prognosis in these cases, as broadly documented in medical literature [13–15].

We plan to keep on the follow-up of these patients until we are able to

reach a median of ten years, hence equalizing the follow up periods in order to have a better view of the clinical validation of Adjuvant! Online in Latin American women. We also look forward to updated versions of the program, including the molecular subtypes and new overall and disease free survival changing drugs, such as trastuzumab [16].

References

1. Baselga J, Cortés J, Kim SB et al. CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(2): 109–119.
2. Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(26): 2733–2743.
3. Verma S, Miles D, Gianni L et al. EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367(19): 1783–1791.
4. DeSantis C, Siegel R, Bandi P et al. Breast cancer statistics 2011. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(6): 409–418.
5. Cuzick J, Sestak I, Baum M et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(12): 1135–1141.
6. McDermott U, Downing JR, Stratton MR. Genomics and the continuum of cancer care. *N Engl J Med* 2011; 364(4): 340–350.

7. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360(8): 790–800.
8. Cassol L, Silveira GM, Zelmanowicz A et al. Basal-like immunophenotype markers and prognosis in early breast cancer. *Tumori* 2010; 96(6): 966–970.
9. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(4): 980–991.
10. Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(12): 2716–2725.
11. Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J et al. Increased risk of locoregional recurrence for women with T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29(21): 2852–2858.
12. Azim HA Jr, Michiels S, Bedard PL et al. Elucidating prognosis and biology of breast cancer arising in young women using gene expression profiling. *Clin Cancer Res* 2012; 18(5): 1341–1351.
13. Canello G, Maisonneuve P, Rotmensz N et al. Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (< 35 years) with operable breast cancer. *Ann Oncol* 2010; 21(10): 1974–1981.
14. Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G et al. Role of endocrine responsiveness and adjuvant therapy in very young women (below 35 years) with operable breast cancer and node negative disease. *Ann Oncol* 2006; 17(10): 1497–1503.
15. Tang J, Wu CC, Xie ZM et al. Comparison of Clinical Features and Treatment Outcome of Breast Cancers in Young and Elderly Chinese Patients. *Breast Care (Basel)* 2011; 6(6): 435–440.
16. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1659–1672.

Epidemiologická a klinicko-patologická charakteristika pacientů s renálním karcinomem: analýza 544 případů z jednoho centra

Epidemiological and Clinico-Pathological Characteristics of Patients with Renal Carcinoma: A Single Institution Analysis of 544 Cases

Poprach A.¹, Lakomý R.¹, Selingerová I.², Dolečková B.¹, Bílek O.¹, Slabý O.¹, Hežová R.¹, Fabian P.³, Staník M.⁴, Pavlík T.⁵, Bortlíček Z.⁵, Mlčochová H.¹, Tkáč D.⁶, Vyzula R.¹, Kiss I.¹, Kocák I.¹, Kocáková I.¹, Svoboda M.¹

¹ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Ústav matematiky a statistiky, PŘF MU Brno

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

⁴ Uroonkologické oddělení, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁵ Institut biostatistiky a analýz, MU Brno

⁶ Farmaceutická fakulta UK v Praze, Hradec Králové

Souhrn

Východiska: Incidence renálního karcinomu je v České republice jedna z nejvyšších ve světě. Kurativní léčba je stále možná pouze chirurgicky, v paliativní léčbě bylo dosaženo dílčích úspěchů s cílenou terapií. Zatímco prognostické faktory a modely jsou běžně používány v klinické praxi, prediktivní biomarkery nebyly bohužel dosud nalezeny. Cílem naší práce bylo ověřit platnost vybraných prognostických faktorů na konsekutivním souboru pacientů české populace. **Soubor pacientů a metody:** Do souboru bylo zařazeno 544 pacientů s RCC diagnostikovaných a/nebo léčených v našem ústavu v letech 2003 až 2010. Validovány byly jednotlivé klinické a histologické prognostické faktory a Hengův prognostický model. **Výsledky:** Medián času sledování našeho souboru byl 42 měsíců (rozpětí 0,3–326 měsíců), medián věku diagnózy pacientů byl 62 let a téměř v 64 % se jednalo o muže. Zastoupení klinických stadií bylo následující: I 46,5 %, II 10,7 %, III 13,1 %, IV 20 %. U 26,4 % pacientů stadia I–III nastal relaps onemocnění. Diagnostikován byl zejména světlóbuňčový (84,6 %) a papilární karcinom (9,2 %). Chirurgickou léčbu iniciálně podstoupilo 95,8 % pacientů, systémová adjuvantní a paliativní léčba byla aplikována u 3,7, resp. 37,7 % pacientů. Paliativní cílenou terapii obdrželo celkem 163 pacientů (30 %). V první linii cílené léčby jsme dosáhli následujících mediánů TTP v měsících: sunitinib 10,8, sorafenib 6,3 a imunoterapie 5,2 měsíce. K nejvýznamnějším ($p < 0,00001$) prognostickým faktorům patřily: stadium onemocnění ($HR = 9,61$), velikost primárního tumoru ($HR = 5,83$), postižení lymfatických uzlin ($HR = 8,26$), přítomnost sarkomatooidních úseků v nádoru ($HR = 7,29$) a grading tumoru ($HR = 4,0$). Kromě nich jsme potvrdili i prognostický význam přítomnosti eozinofilních granulací v nádoru ($HR = 1,91$; $p = 0,02$). Při aplikaci Hengova prognostického modelu jsme u pacientů léčených cílenou terapií dosáhli podobných výsledků. **Závěr:** Získaná epidemiologická a klinicko-patologická data jsou v souladu s dosud publikovanými pracemi. Uvedené prognostické faktory lze využít k diferencovanému přístupu k pacientům s RCC, a to jak pro stanovení plánu sledování pacienta po chirurgické léčbě, tak i k indikaci cílené léčby.

Klíčová slova

renální karcinom – imunoterapie – cílená léčba – sunitinib – sorafenib – prognóza

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

This study was supported by MH CZ – DRO (MMCI, 00209805).

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 Svoboda, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: msvoboda@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 21. 3. 2013

Přijato/Accepted: 28. 3. 2013

Summary

Background: The incidence of renal cell carcinoma in the Czech Republic is one of the highest in the world. Curative treatment is still possible only surgically, while in the palliative treatment, partial success was reached using targeted therapies. While prognostic factors and models are commonly used in clinical practice, unfortunately, predictive biomarkers have not been found. The aim of our study was to verify the validity of selected prognostic factors on a consecutive patient cohort from the Czech population. **Patients and methods:** The patient cohort consisted of 544 patients with RCC diagnosed and/or treated at our institute from 2003 to 2010. Individual clinical and histological prognostic factors and Heng prognostic model were validated. **Results:** Median time of follow-up for our cohort was 42 months (range 0.3–326 months), median age at diagnosis was 62 years, and almost 64% of patients were men. Distribution of clinical stages was as follows: 46.5% of I, II. 10.7%, III. 13.1%, IV. 20%. 26.4% of patients in stage I–III relapsed. We diagnosed mainly clear cell (84.6%) and papillary carcinoma (9.2%). Initially, 95.8% of patients underwent surgical treatment, systemic adjuvant and palliative treatment was applied in 3.7 and 37.7% of patients, respectively. Palliative targeted therapy was received by a total of 163 patients (30%). In first-line targeted therapy, the following median TTP was reached (in months): 10.8 for sunitinib, 6.3 for sorafenib and 5.2 months for immunotherapy. The most significant prognostic factors ($p < 0.00001$) were: stage of disease (HR = 9.61), size of the primary tumor (HR = 5.83), lymph nodes (HR = 8.26), presence of sarcomatoid tumor sections in the tumor (HR = 7.29), and tumor grade (HR = 4.0). Besides these, we also confirmed the prognostic importance of presence of eosinophilic granulations in the tumor (HR = 1.91, $p = 0.02$). When applying the Heng prognostic model, we achieved similar results for patients treated with targeted therapies. **Conclusion:** The obtained epidemiological and clinico-pathological data are consistent with previously published data. These prognostic factors can be used for a differentiated approach to patients with RCC, both for establishing follow-up plan for patients after surgery as well as indication for targeted therapies.

Key words

renal carcinoma – immunotherapy – targeted therapy – sunitinib – sorafenib – prognosis

Úvod

Incidence a mortalita renálního karcinomu (renal cell carcinoma – RCC), který představuje prakticky všechny zhoubné novotvary ledvin mimo pánevku, jsou v České republice jedny z nejvyšších ve světě. V roce 2009 byla jejich incidence v České republice 26,99 na 100 000 obyvatel (celkem 2 309 případů) a mortalita 10,9 na 100 000 obyvatel (celkem 1 166 případů). Výskyt těchto onemocnění významně narůstá po 50. roce života, nejčastěji je diagnostikováno ve věkové skupině 60 až 70 let. Většinu případů tvoří muži (63 %). Přibližně 35 % těchto nádorů je zachyceno v inoperabilním nebo metastatickém stadiu [1].

Mezi histologickými podtypy RCC jednoznačně převažuje světlóbněčný karcinom (70–75 %) následovaný papilárním karcinodem (10 %), chromofobním karcinodem (5 %) a dalšími histologickými podtypy (karcinom ze sběracích kanálků, mucinózní karcinom atd.) [2]. Odhaduje se, že přibližně 2–3 % RCC jsou dědičně podmíněné [3].

Kurativní metodou léčby RCC je pouze radikální chirurgický výkon, žádná adjuvantní či neoadjuvantní terapie dosud neprokázala signifikantní vliv na přežívání pacientů či oddálení návratu onemocnění. Systémová paliativní léčba

je určena pro pacienty s inoperabilním nebo metastatickým RCC (mRCC), stejně tak i paliativní radioterapie. Významným přínosem v paliativní systémové léčbě RCC je možnost podání cílené terapie, která jako jediná má signifikantní vliv na parametry přežití těchto pacientů. Do roku 2012 bylo v České republice k dispozici 6 preparátů z této skupiny léčiv (řazeno abecedně): bevacizumab (pozn.: podáván s interferonem), everolimus, pazopanib, sorafenib, sunitinib a temsirolimus. Dříve rozšířená imunoterapie v podobě interferonu α (IFN) a interleukinu-2 (IL-2) má proto dnes již druhořadý význam a klasická chemoterapie představuje u mRCC vysoce paliativní léčbu, doporučována je v podstatě jen u sarkomatoidních tumorů ledviny [4,5]. V současné době známe řadu prognostických faktorů či modelů, které nám dovolují odhad celkového přežívání (overall survival – OS), a to jak pro lokalizované (the stage size grade and necrosis score – SSIGN, the UCLA Integrated Staging System – UISS), tak pro metastatické onemocnění (Hengův prognostický model, the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center score – MSKCC prognostické skóre) [6–12].

Ve vztahu k cílené terapii je prognóza pacientů nejčastěji určována pomocí Hengova prognostického modelu, který

na základě přítomnosti jednotlivých rizikových faktorů stratifikuje pacienty do 3 prognostických skupin: s dobrou prognózou (žádný rizikový faktor, 2letý OS – 75 %, medián OS nebyl dosažen), se střední prognózou (1–2 rizikové faktory, 2letý OS – 53 %, medián OS 27 měsíců) a se špatnou prognózou (3 až 6 rizikových faktorů, 2letý OS 7 %, medián OS 8,8 měsíce). Mezi rizikové faktory, které Hengův model zahrnuje, patří: hladina hemoglobinu pod normu, hladina korigovaného vápníku nad normu, Karnofsky performance status (KPS) méně než 80 %, 1 rok a méně od diagnózy do léčby mRCC, hladina neutrofilů a trombocytů nad normu [12].

Zatímco prognostické faktory a modely jsou v klinické praxi běžně používány, do dnešní doby nebyl bohužel nalezen jediný spolehlivý klinický nebo molekulární prediktivní biomarker.

Cílem naší práce bylo zpracovat základní epidemiologickou charakteristiku pacientů s RCC léčených v Masarykově onkologickém ústavu (MOÚ) a na tomto souboru validovat existující prognostické faktory a případně identifikovat nové. Podrobněji jsme se přitom zaměřili na skupinu pacientů s inoperabilním, lokálně pokročilým a metastatickým RCC, kteří byli léčeni cílenou terapií.

Tab.1. Epidemiologická, histologická a klinická charakteristika souboru.

Celkem pacientů	544	100,0 %		
Věk v době diagnózy sledovaného karcinomu ledvin			Histologie	
medián (roky)	62		světlobuněčný	460 84,6 %
rozpětí	22–93		papilární celkem ¹	50 9,2 %
Pohlaví			papilární I	19 3,5 %
muži	347	63,8 %	papilární II	11 2,0 %
ženy	197	36,2 %	chromofobní	19 3,5 %
Čas sledování			karcinom Ductus Bellini	5 0,9 %
medián (měsíce)	42		karcinom uroteliální	4 0,7 %
rozpětí	0,30–326		jiné	6 1,1 %
Stadium			Grading nádoru	
I	253	46,5 %	G1	103 18,9 %
II	58	10,7 %	G2	215 39,5 %
III	71	13,1 %	G3 + 4	153 28,1 %
IV	109	20,0 %	GX	73 13,4 %
X	53	9,7 %	Histopatologický charakter	
T stadium			přítomnost eozinofilních granulací	55 10,1 %
T1 celkem [^]	280	51,5 %	lymfocytární infiltrace	25 4,6 %
T1a	176	32,4 %	sarkomatoidní transformace	26 4,8 %
T1b	92	16,9 %	Místa iniciální diseminace²	
T2 celkem	74	13,6 %	postižení 2 a více orgánových skupin	133 58,1 %
T3 celkem [^]	124	22,8 %	viscerální postižení	205 89,5 %
T3a	61	11,2 %	izolované skeletální postižení	24 10,5 %
T3b	48	8,8 %	játra	39 17,0 %
T4	10	1,8 %	lymfatické uzliny	106 46,3 %
TX	56	10,3 %	pľíce	145 63,3 %
N stadium			CNS	9 3,9 %
N0	414	76,1 %	jiné	74 32,3 %
N1	22	4,0 %	Vícečetný výskyt zhoubných nádorů	
N2	33	6,1 %	pacienti s vícečetným výskytem nádorů	140 25,7 %
NX	75	13,8 %	pacienti s více než 2 nádory	20 14,3 %*
M stadium			nádory ledvin	26 18,6 %*
M0	415	76,3 %	nádory močového měchýře	10 7,1 %*
M1	97	17,8 %	nádory prostaty	23 16,4 %*
MX	32	5,9 %	nádory prsu	24 17,1 %*
Velikost tumoru			jiné	79 56,4 %
medián (v mm)	45			
nad 70 mm	100	18,4 %		
do 70 mm (včetně)	292	53,7 %		
velikost v mm nebyla známa	152	27,9 %		

Vysvětlivky

* ze skupiny pacientů s multiplicitou

[^] včetně T1 nebo T3, bez určení a/b nebo c

X neurčeno

¹ včetně papilárního karcinomu bez určení I nebo II; ² diseminace v době diagnózy nebo 1. relapsu (229 pacientů)

Soubor pacientů a metody

Soubor pacientů

Zpracovali jsme soubor 544 pacientů diagnostikovaných a/nebo léčených v MOÚ

od roku 2003–2010. Z údajů ze zdravotnické dokumentace pacientů, které byly standardně pořizovány v průběhu diagnostiky, léčby a následného sledování

pacientů, jsme shromažďovali a v anonymizované podobě evidovali následující informace: datum diagnózy a rozsah primární operace, velikost primárního

Tab. 2. Přehled léčby a rozdělení pacientů do rizikových skupin.

Chirurgická léčba primárního tumoru		
nefrektomie	367	67,5 %
nefron šetřící techniky	154	28,3 %
žádná	23	4,2 %
Iniciální chirurgická léčba metastáz		
R0 resekce	53	70,7 %
R1 + R2 resekce	22	29,3 %
metastazektomie, bez navazující systémové léčby	17	3,1 %
Systémová léčba		
adjuvantní (celkem)	20	3,7 %
paliativní (celkem)	205	37,7 %
paliativní cílená terapie (celkem)	163	30,0 %
paliativní > 2 linie léčby	64	11,8 %
žádná	23	4,2 %
Iniciální paliativní systémová léčba		
interferon α (IFN)	96	46,8 %
interleukin 2 (IL-2)	0	0,0 %
kombinace IFN + IL-2	6	2,9 %
atzpodien. režim (ATZ)	14	6,8 %
sunitinib	57	27,8 %
sorafenib	7	3,4 %
bevacizumab + IFN	2	1,0 %
chemoterapie (5-FU, Gem, jiné cytostatika)	11	5,4 %
jiná cílená léčba (mTOR, klinická studie s TKI)	12	5,9 %
Cílená léčba 1. linie		
sunitinib	57	73,1 %
sorafenib	7	9,0 %
bevacizumab + IFN	2	2,6 %
ostatní (mTOR, klinická studie s TKI)	12	15,4 %
Cílená léčba 2. linie		
sunitinib	50	46,7 %
sorafenib	39	36,4 %
bevacizumab + IFN	0	0,0 %
ostatní (mTOR, klinická studie s TKI)	18	16,8 %
Prognostické skupiny dle Henga (provedeno u pacientů s cílenou léčbou první linie)		
celkem pacientů	78	14,3 %
dobrá prognóza (0 rizikových faktorů)	26	33,3 %
střední prognóza (1–2 rizikové faktory)	46	59,0 %
špatná prognóza (3 a více riz. faktorů)	6	7,7 %
Prognostické skupiny dle Henga (provedeno u pacientů s cílenou léčbou druhé linie)		
celkem pacientů	107	19,7 %
dobrá prognóza (0 rizikových faktorů)	20	18,7 %
střední prognóza (1–2 rizikové faktory)	77	72,0 %
špatná prognóza (3 a více riz. faktorů)	10	9,3 %

tumoru, TNM klasifikaci a klinické stadium onemocnění, histologický podtyp nádoru, grade tumoru, přítomnost eozinofilních granulací v cytoplazmě nádoru, lymfocytární infiltrace a sarkoma-

toidní úseky v primárním tumoru, datum a místo relapsu a následné diseminace, údaje o přítomnosti a charakteru nádorové multiplicity, informace o zahájení a charakteru adjuvantní a paliativní

léčby RCC, údaje o efektivitě léčby, rizikové faktory Hengova prognostického modelu a hladinu laktátdehydrogenázy (LDH). Dále byly shromažďovány údaje o poslední absolvované kontrole v MOÚ a v případě, že pacient zemřel, tak i příčina úmrtí. Pro účely statistických analýz jsme rozdělili systémovou léčbu RCC na následující skupiny: a) imunoterapie (interferon α , interleukin-2, jejich kombinace; režim dle Atzpodiena), b) cílená terapie (sunitinib, sorafenib, inhibitory mTOR, pazopanib, bevacizumab, axitinib), v případě účasti v zaslepené klinické studii bylo podmínkou odslepení preparátu, c) chemoterapie (monoterapie 5-flourouracilem, gemcitabin, vinblastin, cisplatina + jejich kombinace) a d) skupina s best supportive care (BSC).

Statistické hodnocení

Pro účely analýz přežití byly definovány následující parametry: celkové přežití ve vztahu k základnímu onemocnění (overall survival-disease specific – OS(ds)), časový interval mezi datem diagnózy a datem úmrtí pacienta v důsledku RCC, časový interval mezi datem zjištění metastáz a datem úmrtí pacienta v důsledku RCC – OS(ds-m), časový interval mezi datem zahájení systémové léčby a datem úmrtí pacienta v důsledku RCC – OS(ds-st).

Přežití bez známek onemocnění (disease free survival – DFS) – časový interval mezi datem diagnózy a datem relapsu onemocnění nebo úmrtí z důvodu progresu maligního onemocnění, pokud nebyl popsán relaps onemocnění. Doba do progresu (time to progression – TTP) – časový interval mezi datem zahájení systémové léčby a datem progresu onemocnění na tuto léčbu. Žijící pacienti byli cenzorováni k datu poslední kontroly. Pacienti, kteří zemřeli z jiné příčiny než na základní onemocnění, byli taktéž cenzorováni k datu poslední kontroly. Léčebné odpovědi byly hodnoceny dle kritérií RECIST, verze 1.1. [13]. K určení rozsahu onemocnění jsme použili TNM klasifikaci, 6. vydání z roku 2002 [14].

Pro základní charakteristiku dat byly použity běžné popisné statistiky (medián, procentuální zastoupení). V analýze přežití byly vytvořeny Kaplan-Meierovy křivky přežití. K porovnání kři-

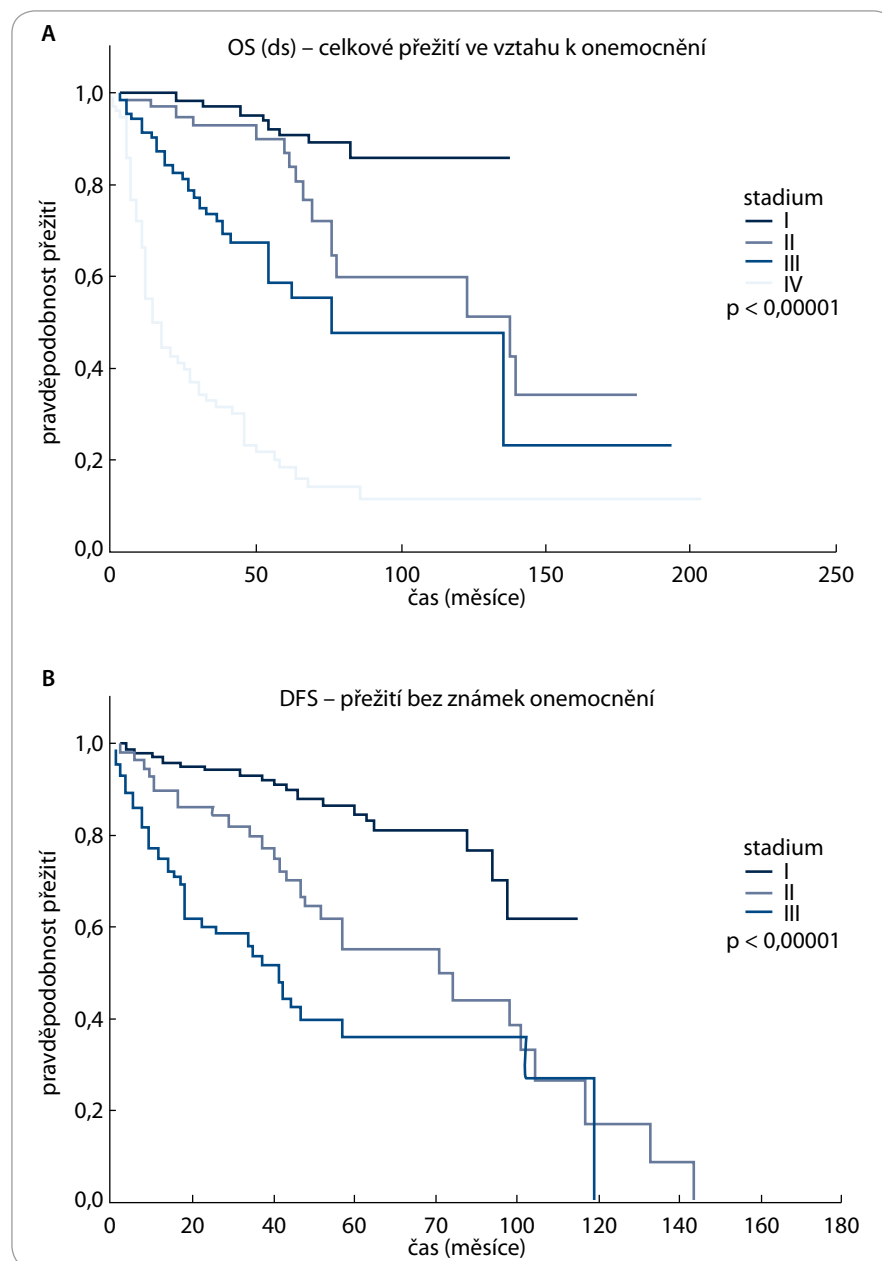
vek přežití v jednotlivých skupinách pacientů byl použit log-rank test či Gehan-Wilcoxonův test. Multivariační analýza byla provedena Coxovým regresním modelem proporcionálních rizik. Za statisticky signifikantní byly považovány hodnoty $p < 0,05$. Zpracování bylo provedeno ve statistickém softwaru Statistica, verze 10 a programem Matlab, verze 2009b.

Výsledky

Základní epidemiologická charakteristika

Do souboru jsme zařadili 544 pacientů s RCC diagnostikovaným a/nebo léčeným v MOÚ v letech 2003 až 2010 (tab. 1). Převažovali muži (347 pacientů, 63,8 %). Medián věku pacientů v době diagnózy byl 62 let (rozmezí 22–93 let), medián sledování byl 42 měsíců. V prvním klinickém stadiu bylo onemocnění diagnostikováno u 253 pacientů (46,5 %), ve druhém, třetím a čtvrtém stadiu pak u 58 (10,7 %), 71 (13,1 %) a 109 (20 %) pacientů. Diseminace choroby do regionálních uzlin byla zjištěna u 55 (10,1 %) pacientů (4 % N1 a 6,1 % N2) a vzdálené metastázy u 97 (17,8 %) pacientů. Klinické stadium onemocnění nebylo možné zjistit u 53 pacientů (9,7 %).

Nejčastěji byl diagnostikován světlobuněčný renální karcinom (clear cell renal cell carcinoma – CCRCC), a to u 460 pacientů (84,6 %), dále papilární karcinom (50 pacientů, 9,2 %), chromofobní karcinom (19 pacientů, 3,5 %), ostatní histologické podtypy RCC byly velmi vzácné. Většinu nádorů (215 pacientů, 39,5 %) tvořily středně diferencované karcinomy (grade 2). Přítomnost eozinofilních granulací, lymfocytární infiltrace a sarkomatoidních úseků byla prokázána u 10,1 %, resp. 4,6 % a 4,8 % RCC. Vícečetný výskyt nádorů jsme zaznamenali u 140 pacientů, přičemž 20 pacientů mělo 3 a více různých nádorů. Mezi nejčastější multiplicity patřily: metachronní či synchronní karcinom ledviny (26 pacientů), karcinom prsu (24 pacientek) a karcinom prostaty (23 pacientů). U pacientů v prvním klinickém stadiu nastal relaps u 30 pacientů (11,9 %), ve druhém a třetím stadiu u 29 (50 %) a 42 pacientů (59,2 %). Metastázy byly nejčastěji zjištěny v plí-



Graf 1A, B. Křivky přežití (A – celkové přežití ve vztahu k onemocnění OS(ds), B – přežití bez známek onemocnění (DFS) u pacientů s RCC v závislosti na klinickém stadiu).

cích (63,3 % pacientů), uzlinách (46,3 %), játrech (17 %) a ve skeletu (10,5 %).

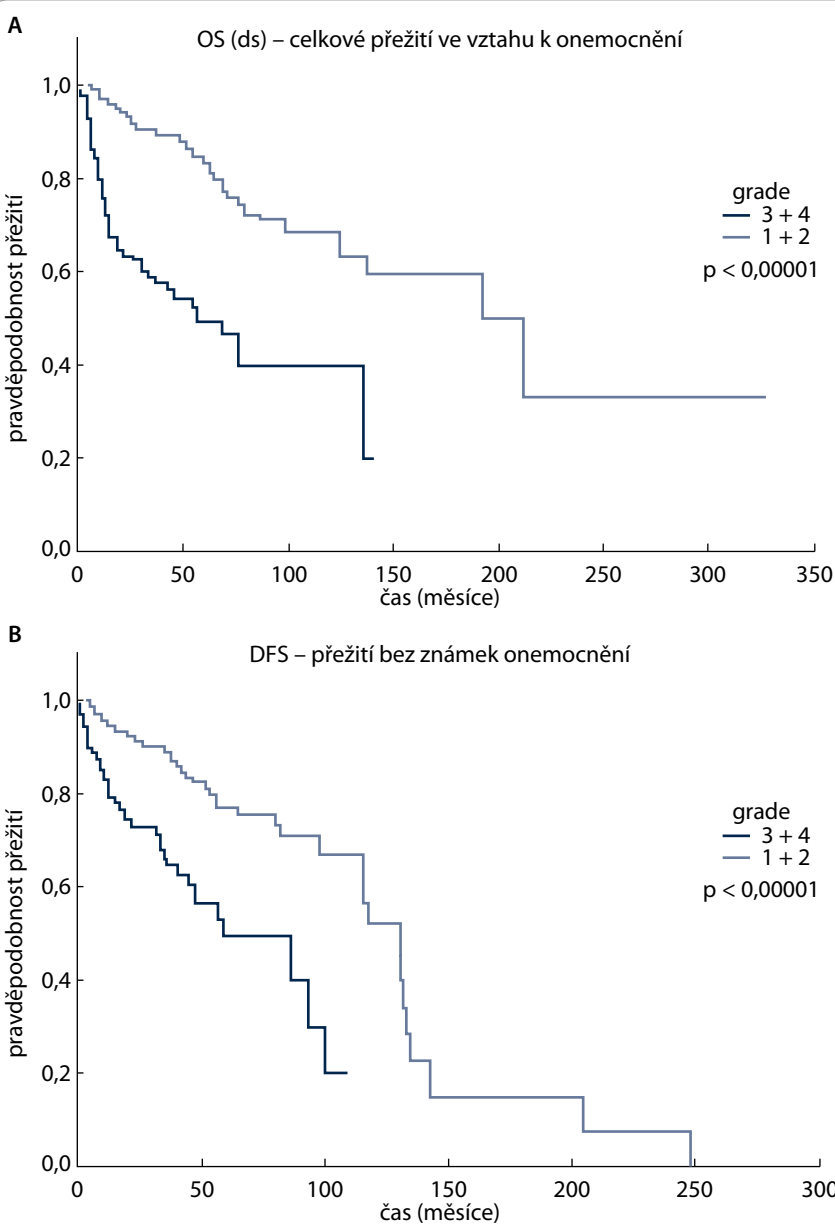
Strategie léčby

Podrobný přehled léčby – s důrazem na první linii systémové paliativní léčby – obsahuje tab. 2. Nejčastějším chirurgickým výkonem byla nefrektomie (v nejrozličnějších modifikacích) – 367 pacientů (67,5 %), některou z nefron šetřících operací podstoupilo celkem 154 pacientů (28,3 %), pouze biopsický výkon byl proveden u 23 pacientů (4,2 %). Me-

tastazektomii před podáním první linie systémové léčby podstoupilo 75 pacientů (13,8 %), u 53 pacientů se jednalo o výkon typu R0 resekce. Jakoukoli formu adjuvantní léčby dostalo 20 pacientů (3,7 %). Paliativní systémová léčba první linie byla podána celkem 205 pacientům (37,7 %). Z imunoterapie se jednalo především o interferon α (IFN) (96 pacientů, 46,8 %), režim dle Atzpodienu absolvovalo 6,8 % pacientů. U 57 pacientů (27,8 %) byl v rámci první linie léčby podán sunitinib, v 6 % pří-

Tab. 3. Pravděpodobnost přežívání pacientů s renálním karcinodem dle klinického stadia.

klinické stadium	OS (ds)				DFS			
	% žijících pacientů jednotlivých klinických stadií				% pacientů jednotlivých klinických stadií bez známky choroby			
	rok				rok			
	1.	3.	5.	10.	1.	3.	5.	8.
I	100	97	91	86	95	93	84	69
II	98	93	87	60	89	79	55	44
III	91	74	59	47	74	54	36	36
IV	62	33	18	11				


Graf 2A, B. Křivky přežití (A – celkové přežití ve vztahu k onemocnění OS(ds), B – přežití bez známek onemocnění (DFS) u pacientů s RCC v závislosti na gradu tumorů).

padů bylo aplikováno některé jiné cílené léčivo, sorafenib dostaly v první linii jen 3,4 % pacientů. Chemoterapie byla použita přibližně u 5 % pacientů.

Analýzy přežití a prognostické faktory

Medián OS(ds) byl pro celý náš soubor pacientů 135,8 měsíce a medián DFS 97,3 měsíce (graf 1A + B). Medián OS(ds) pacientů primárně IV. stadia bez ohledu na to, zda podstoupili či nepodstoupili léčbu, byl 15,6 měsíce. Kolik procent pacientů v jednotlivých stadiích našeho souboru přežívalo v 1., 3., 5. a 8., případně 10. roce, resp. kolik procent pacientů bylo bez známek onemocnění, ukazuje názorně tab. 3. V jednorozměrné analýze jsme prokázali statisticky významný vztah k OS(ds) u následujících faktorů: klinické stadium onemocnění (porovnání IV. vs ostatních stadií; ve prospěch nižších stadií; $p < 0,00001$), velikost primárního tumoru (cut-off hranice 70 mm; ve prospěch menších nádorů; $p < 0,00001$), postižení uzlin (N1 + N2 vs N0; ve prospěch bez postižení uzlin; $p < 0,00001$), přítomnost metastáz primárně zjištěných při diagnóze v porovnání s relapsem (ve prospěch přítomnosti metastáz při relapsu; $p < 0,00001$), přítomnost eozinofilních granulací (ve prospěch jejich nepřítomnosti; $p = 0,02047$) a sarkomatoidních úseků (ve prospěch jejich neprokázání; $p < 0,00001$) a grade tumorů (porovnání grade 1 + 2 vs 3 + 4; ve prospěch 1 + 2; $p < 0,00001$, graf 2A). U typu operačního výkonu (nefrektomie vs nefron šetrící techniky) jsme prokázali statisticky významný vztah k OS(ds), a to jak v celém

Tab. 4. Vztah mezi sledovanými faktory a OS(ds), resp. DFS u pacientů s renálním karcinodem.

Faktor	OS (ds)			DFS		
	HR	95% CI	Signifikance	HR	95% CI	Signifikance
stadium (IV vs I–III)	9,61363	6,7858–13,6198	p < 0,00001			
stadium (I, II, III)	NS		p < 0,00001	NS		p < 0,00001
T stadium (T1–4)	NS		p < 0,00001	NS		p < 0,00001
N stadium (N1 + N2 vs N0)	8,26350	5,60745–12,1776	p < 0,00001 ²	6,12785	2,4963–15,0426	p = 0,00005
M stadium (M1 vs M0)	11,40758	8,1168–16,0256	p < 0,00001 ²			
metastázy při diagnóze nebo relaps	5,95038	4,1775–8,4758	p < 0,00001			
eozinofilní granulace (ano vs ne)	1,91046	1,1173–3,2669	p = 0,02047	2,28333	1,1207–4,6523	p = 0,02006
lymfocytární infiltrace (ano vs ne)	1,68991	0,8110–3,5211	p = 0,21008	2,99158	1,1713–7,6406	p = 0,03024
sarkomatoidní úseky (ano vs ne)	7,29288	4,3290–12,2850	p < 0,00001 ²	2369,1	423,01–13 266	p < 0,00001
grade tumoru (3 + 4 vs 1 + 2)	4,00973	2,7892–5,7643	p < 0,00001	2,85566	1,8616–4,3806	p < 0,00001 ²
pohlaví (muž vs žena)	1,38315	0,9849–1,9425	p = 0,65642	1,64377	1,1377–2,3750	p = 0,00695
velikost tumoru (nad 70 mm vs do 70 mm)	5,83938	3,6390–9,3721	p < 0,00001 ²	4,25446	2,3771–7,6144	p < 0,00001
typ primární operace ¹ (nefrektomie vs nefron. š. techniky)	17,12441	5,4514–53,79262	p < 0,00001 ²	5,83172	3,0587–11,1187	p < 0,00001

Poznámky a vysvětlivky: ¹nefrektomie je indikována pro vyšší stadia, proto je tento údaj orientační, ²tyto parametry byly statisticky významnými ve vztahu k OS(ds) a/nebo DFS v mnohorozměrné analýze, CI – Confidence Interval, 95% rozmezí, HR – Hazard Ratio, NS – nestanovený HR, více proměnných

souboru pacientů, tak i u podskupiny pacientů I. stadia. Tyto výsledky jsou jistě podmíněny skutečností, že nefrektomie se provádí u pokročilejších primárních tumorů, tedy nádorů s horší prognózou! V mnohorozměrné analýze byla prokázána statisticky významná prognostická hodnota těchto parametrů: velikost primárního tumoru (cut-off 70 mm), postižení uzlin, přítomnost metastáz a přítomnost sarkomatoidních úseků.

Pokud jsme hodnotili vztah výše uvedených parametrů k DFS, prokázali jsme v jednorozměrné analýze statisticky významnou závislost následujících parametrů: klinické stadium onemocnění (porovnání I., II. a III. klin. stadia; ve prospěch nižších stadií; p < 0,00001), velikost primárního tumoru (cut-off hra-

nice 70 mm; ve prospěch menších nádorů; p < 0,00001), postižení uzlin (N1 + N2 vs N0; ve prospěch bez postižení uzlin; p = 0,00005), přítomnost eozinofilních granulací (ve prospěch jejich nepřítomnosti; p = 0,02006), lymfocytární infiltrace (ve prospěch jejich nepřítomnosti; p = 0,03024) a sarkomatoidních úseků (ve prospěch jejich neprokázání, p < 0,00001) a grade tumoru (porovnání grade 1 + 2 vs 3 + 4; ve prospěch 1 + 2, p < 0,00001, graf 2B) a pohlaví (ve prospěch ženského pohlaví; p = 0,00695). Způsob operačního výkonu – nefrektomie vs nefron šetřící techniky – opět dosáhl statistické významnosti jak v celém souboru, tak i pro pacienty I. stadia, ale výsledky jsou nejspíše opět podmíněny skutečností, že nefrektomie se provádí

u pokročilejších primárních tumorů, které mají horší prognózu. V mnohorozměrné analýze jsme prokázali statistickou závislost mezi DFS a přítomností sarkomatoidních úseků, mezi ostatními sledovanými parametry a DFS jsme neprokázali statisticky významný vztah.

Pohlaví pacientů a lymfocytární infiltrace tumoru neměly statisticky významný vliv na OS(ds), a to jak v jednorozměrné, tak v mnohorozměrné analýze. Výsledky vztahu sledovaných parametrů na OS(ds) a DFS jsou v tab. 4.

Systémová léčba první a druhé linie ve vztahu k času do progresse onemocnění a celkovému přežití

První linii systémové léčby dostalo v našem souboru celkem 205 pacientů,

Tab. 5. Výsledky celkového přežití (OS) u pacientů s inoperabilním či metastatickým RCC.

Skupiny pacientů	OS (ds)	medián (měsíce)	
		OS (ds-m)	OS (ds-st)
inoperabilní či diseminovaní (mRCC) – celkem	55,5	29,5	26,1
mRCC – bez léčby	28,1	17,8	–
mRCC léčení jen imunoterapií	29,7	20,4	19,8
mRCC léčení jen cílenou terapií	111,1	37,3	27,4

Vysvětlivky: OS – celkové přežití, (ds) – ve vztahu k nemoci, (ds-m) – ve vztahu k nemoci od vzniku metastáz (ds-st) – ve vztahu k nemoci od zahájení systémové léčby

Tab. 6. Výsledky TTP a OS u vybraných podskupin pacientů.

Skupiny pacientů	medián (měsíce)			
	TTP	OS (ds)	OS (ds-m)	OS (ds-st)
mRCC léčení sunitinibem v první linii	10,8	160,8	43,7	27,4
mRCC léčení sorafenibem v první linii	6,3	*	*	*
mRCC léčení sunitinibem v druhé linii	5,5	55	40,6	22,9
mRCC léčení sorafenibem v druhé linii	5	56,8	33,9	20,2
mRCC léčení imunoterapií v první linii	5,2	49,9	32,6	27

Vysvětlivky: TTP – čas do progresu, OS – celkové přežití, (ds) – ve vztahu k nemoci, (ds-m) – ve vztahu k nemoci od vzniku metastáz (ds-st) – ve vztahu k nemoci od zahájení systémové léčby, * neurčeno – malé počty pacientů

počty pacientů s konkrétními léčebnými preparáty jsou uvedené v tab. 2. Tuto léčbu absolvovali pacienti s inoperabilním či metastatickým RCC. Tab. 5 ukazuje mediány jednotlivých OS: OS(ds), OS(ds-m) a OS(ds-st). Mediány OS(ds-m) – tedy časový interval mezi datem zjištěných metastáz a datem úmrtí pacienta v důsledku renálního karcinomu – byly ve skupině pacientů léčených pouze cílenou terapií nebo imunoterapií 37,3 měsíce, resp. 20,4 měsíce, neléčení pacienti (pacienti s BSC) měli medián OS(ds-m) 17,8 měsíce. Mediány OS(ds-st) – interval mezi datem zahájení systémové léčby a datem úmrtí pacienta na základní onemocnění – byly ve skupině jen s cílenou terapií a jen imunoterapií 27,4 měsíce, resp. 19,8 měsíce. Následně jsme ještě provedli subanalýzu skupiny léčených pacientů s mRCC, spočítali jsme mediány TTP a OS (ds, ds-m, ds-st) pro podskupiny pacientů léčených v první linii sunitinibem, sorafenibem a imunoterapií, ve druhé linii pak sunitinibem a sorafenibem. Vzhledem k tomu, že sorafenib byl aplikován jen 7 pacientům v rámci první linie, nebyly mediány OS u těchto pacientů počítány. Z podobného důvodu jsme neanalyzovali mediány OS u imunoterapie ve druhé linii, tuto léčbu dostalo jen 9 pacientů. Výsledky ukazuje tab. 6. Mediány TTP v rámci první linie léčby pro sunitinib, sorafenib a imunoterapii byly 10,8 měsíce, 6,3 měsíce a 5,2 měsíce, mediány OS(ds-st) pro sunitinib a imunoterapii pak 27,4 měsíce a 27 měsíců.

Aplikace prognostického modelu dle Henga, analýzy přežití

Při aplikaci Hengova prognostického modelu jsme pacienty s cílenou terapií

rozdělili do 3 skupin dle přítomnosti rizikových faktorů. V rámci první linie cílené terapie (celkem 78 pacientů) bylo ve skupině s dobrou, střední a špatnou prognózou 26, resp. 46 a 6 pacientů, v rámci druhé linie cílené terapie (celkem 107 pacientů) pak 20, 77 a 10 pacientů. Tři a více linií paliativní systémové léčby mělo celkem 64 pacientů. Podrobně v tab. 2. Protože ve skupinách se špatnou prognózou byly nízké počty pacientů (první linie – 6 pacientů, druhá linie – 10 pacientů), sloučili jsme pro další analýzy skupiny se špatnou a střední prognózou do jedné skupiny. Poté jsme analyzovali křivky přežití pro jednotlivé linie léčby a pravděpodobnosti 2letého přežití – 2letý OS(ds-st). Skupina pacientů s dobrou prognózou měla pravděpodobnost 2letého OS(ds-st) v rámci první linie léčby 76,1 %, skupina se střední a špatnou prognózou 41,4 % ($p = 0,00277$, graf 3A). Pokud zhodnotíme všechny pacienty s cílenou léčbou bez ohledu na to, zda se jedná o první nebo druhou linii, je odhad 2letého OS(ds-st) 73,3 % ve skupině s dobrou prognózou, ve skupině střední a špatné prognózy dosahuje pravděpodobnost 2letého OS(ds-st) 39 % ($p = 0,0020$, graf 3B).

Diskuze

Přestože ČR patří k zemím s nejvyšším výskytem renálního karcinomu ve světě, v českém odborném písemnictví chybí publikace, které by analyzovaly situaci u pacientů s RCC v takovém rozsahu jako naše práce. Retrospektivní kohortní analýza může přitom poskytnout celou řadu údajů užitečných pro klinickou praxi. V naší práci jsme se za-

měřili na provedení základní epidemiologické a klinicko-patologické charakterizace konsektivního souboru čítajícího 544 pacientů. Získané údaje jsme využili k validaci jednotlivých již známých i potenciálních prediktorů a vybraných multifaktoriálních prognostických systémů, které byly původně vytvořeny na jiných populacích, a to jak pro lokalizované (SSIGN, UISS), tak pro metastatické onemocnění (Hengův prognostický model, MSKCC prognostické skóre) [6–12].

Prognóza pacientů s RCC je obtížně predikovatelná. Z klasických prediktorů určují prognózu pacientů nejlépe staging onemocnění (dle TNM) a nukleární grading nádorů, nicméně uvnitř jednotlivých skupin existuje stále výrazná heterogenita v přežívání [15]. O určení hranice (cut-off) rozměru primárního nádoru spojeného s lepší, resp. horší prognózou pacientů, se stále vedou diskuze, což se odráží i ve změnách TNM klasifikace. Antonelli et al provedli analýzu 642 pacientů, pacienti s tumorem ≥ 4 cm měli významně kratší DFS [16]. Na druhou stranu Bedke et al doporučují hranici 7 cm jako cut-off pro zvýšené riziko pozdějšího návratu onemocnění [17]. V našem souboru jsme testovali prognostický význam pro hranici 7 cm, který jsme potvrdili, a to jak pro riziko relapsu onemocnění, tak pro celkové přežití. Postižení uzlin a vyšší nukleární grade (3 + 4) nádorů byly v našem souboru asociovány s kratším OS i DFS. Dělení rozsahu onemocnění na N1 nebo N2 nemá ani dle našich poznatků význam, vliv na přežití je podobný. Tuto skutečnost potvrdili i jiní autoři a byla zohledněna i v revizi 7. vydání TNM klasifikace v roce 2011 [4,14,18,19].

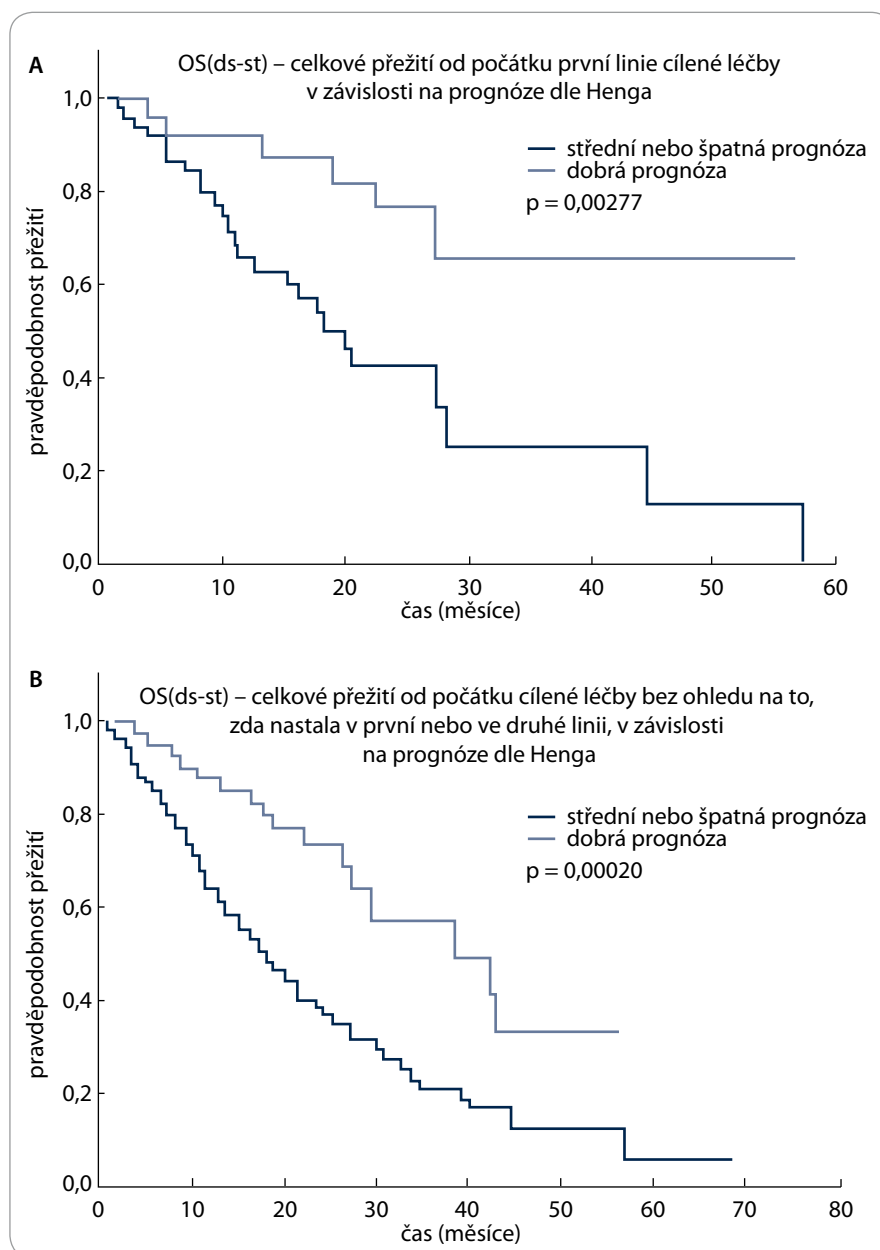
Pro pacienty s metastatickým RCC existuje větší počet prognostických modelů predikujících přežívání s touto chorobou, nicméně jednoznačné silné prediktivní faktory ve vztahu k cílené léčbě popsány dosud nebyly. Prognostické modely se u mRCC navíc stále vyvíjejí, a to jak v závislosti na narůstajících poznatcích o RCC, tak na možnostech léčby dostupné v dané době. Nejznámějším prognostickým systémem je MSKCC prognostické skóre (kritéria dle Motzera), které bylo prvně publikováno v roce 1999, přičemž jeho poslední aktualizace z roku 2008 zahrnovala 10 rizikových faktorů: elevace LDH, alkalické fosfatázy, korigovaného vápníku, trombocytů, snížený hemoglobin, snížený KPS, přítomnost nefrektomie, počet metastatických míst, přítomnost jaterních a plicních metastáz a dobu od diagnózy do léčby pacienta [8–11]. V naší práci jsme validovali Hengův prognostický model, který je v současnosti v klinické praxi nejužívanější (podrobně viz výše) [12]. Naše výsledky dosaženého celkového přežití a pravděpodobnost 2letého celkového přežití jsou srovnatelné s daty publikovanými Hengem et al (viz úvod). Bohužel slabinou naší analýzy je příliš heterogenní populace a z toho vyplývající nízké počty pacientů ve srovnávaných kategoriích. Abychom mohli analýzy přežití provést, museli jsme sloučit pacienty ve středním a vysokém riziku, což mohlo dále zkreslit naše výsledky.

V rámci validace jednotlivých prognostických markerů jsme se zaměřili zejména na dosud známé histopatologické prediktory: přítomnost eozinofilních granulací v cytoplazmě, lymfocytární infiltrace v nádorech a projevy sarkomatoidní transformace. Přítomnost eozinofilních granulací v cytoplazmě maligních buněk v našem souboru skutečně korelovala jak s kratším OS, tak i DFS, což je v souladu s dosud publikovanými pracemi. V minulosti byl dokonce jedním z histologických podtypů RCC i granulární renální karcinom. Vymezení uvedené podjednotky z části zřejmě reflektovalo i její odlišné klinické chování. Výskyt eozinofilních granulací však není typický jen pro jednu entitu RCC, nacházíme je jak u světlobuněčného, tak i u papilárního nebo chromofobního

RCC; jejich přítomnost byla potvrzena i u onkocytomů a obecně u karcinomů s vyšším gradem [20–22]. Transformace je známkou dediferenciace nádoru. V našem souboru byla přítomna u 4,8 % pacientů a statisticky významně korelovala s horší prognózou pacientů. Data jsou ve shodě s prací Kima et al, v níž autoři popisují výskyt sarkomatoidních změn u 4,6 % pacientů s CCRCC (u papilárního podtypu pak u přibližně 6 % pacientů), jejich přítomnost taktéž souvi-

sela s horším přežíváním pacientů [23]. Na druhou stranu jsme nepotvrdili vliv přítomnosti lymfocytární infiltrace v nádoru na OS. Existují přitom práce, které prokazují její negativní význam pro uvedený parametr přežití, svou metodikou se však vzájemně liší [24]. Například Brownich et al zkoumali přítomnost T lymfocytů, naše práce hodnotila lymfocytární populaci jako celek.

Při hodnocení výsledků léčby (OS a TTP) pacientů léčených imunoterapií,



Graf 3 A, B. Křivky přežití (celkové přežití ve vztahu k onemocnění od započetí cílené léčby v závislosti na prognóze dle Henga, A – od počátku první linie cílené léčby, B – bez ohledu na to, zda cílená terapie nastala v první nebo druhé linii).

sunitinibem a sorafenibem jsme dosáhli podobných výsledků jako v randomizovaných studiích fáze III – Motzer et al, Escudier et al [25,26]. Srovnáváme-li naše výsledky se zahraničními studiemi, je nutné mít vždy na zřeteli, že cílená terapie RCC byla v ČR do roku 2011 podávána zejména u pacientů předléčených imunoterapií (61,5 % v ČR) [2]. Bohužel náš soubor neumožňoval zhodnocení sledovaných prognostických markerů pro prediktivní účely. Z tohoto pohledu byl příliš heterogenní, a jednotlivé podskupiny proto nedosahovaly potřebného počtu pacientů. Data z retrospektivních studií však ukazují, že možnými potenciálními prediktivními faktory mohou být nežádoucí účinky cílené terapie: arteriální hypertenze, hand-foot syndrom a hypothyreóza [27–30].

Závěr

Analýzovali jsme soubor pacientů s renálním karcinomem diagnostikovaným a/nebo léčeným v jednom zdravotnickém zařízení. Získaná epidemiologická a klinicko-patologická data jsou v souladu s dosud publikovanými pracemi. U pacientů s mRCC byl jednoznačně patrný přínos cílené terapie ve srovnání s imunoterapií a BSC. Prokázali jsme prognostický význam následujících faktorů: velikost primárního nádoru, postižení uzlin, klinické stadium, přítomnost eozinofilních granulací a sarkomatoidních úseků v histopatologickém preparátu. V případě prognostických modelů lze v našich podmínkách u pacientů s mRCC úspěšně aplikovat Hengův prognostický model. Uvedené prognostické markery pak lze využít k diferencovanému přístupu k pacientům s RCC, a to jak pro stanovení plánu sledování pacienta po chirurgické léčbě, tak i k indikaci cílené

léčby [3]. Náš soubor pacientů však toto zhodnocení neumožňoval.

Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita 2005. [cit. 2013-3-25]. <http://www.svod.cz>.
2. Poprach A, Bortlíček Z, Büchler T et al. Patients with advanced and metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapy in the Czech Republic: twenty cancer centres, six agents, one database. *Med Oncol* 2012; 29(5): 3314–3320.
3. Escudier B, Eisen T, Porta C et al. ESMO Guidelines Working Group. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vii65–vii71.
4. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Kidney cancer V.2.2012 [online]. *J Natl Compr Cancer Netw* 2012. [cit. 2012-10-16]. www.nccn.org.
5. Nanus DM, Garino A, Milowsky MJ et al. Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. *Cancer* 2004; 101(7): 1545–1551.
6. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003; 97(7): 1663–1671.
7. Patard JJ, Kim HL, Lam JS et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol* 2004; 22(16): 3316–3322.
8. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2530–2540.
9. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20(1): 289–296.
10. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22(3): 454–463.
11. Motzer RJ, Bukowski RM, Figlin RA et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2008; 113(7): 1552–1558.
12. Heng DY, Xie W, Regan MM et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009; 27(34): 5794–5799.
13. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2): 228–247.
14. Sobin LH, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. UICC International Union Against Cancer 6th Ed. Wiley-Blackwell 2002, česká verze 2004: 161–166.
15. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6(7): 655–663.
16. Antonelli A, Zani D, Cozzoli A et al. Nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy in the treatment of renal cell carcinoma up to 7 cm. *Urologia* 2007; 74(3): 173–179.
17. Bedke J, Pritsch M, Buse S et al. Prognostic stratification of localized renal cell carcinoma by tumor size. *J Urol* 2008; 180(1): 62–67.
18. Moch H, Artibani W, Delahunt B et al. Reassessing the current UICC/AJCC TNM staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009; 56(4): 636–643.
19. Karakiewicz PI, Trinh QD, Bhojani N et al. Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease: prognostic indicators of disease-specific survival. *Eur Urol* 2007; 51(6): 1616–1624. Epub 2006 Dec 14.
20. Yang XJ, Takahashi M, Schafernak KT et al. Does 'granular cell' renal cell carcinoma exist? Molecular and histological reclassification. *Histopathology* 2007; 50(5): 678–680.
21. Kanamaru H, Mori H, Sasaki M et al. Histologic characteristics of renal cell carcinomas with lymph node metastasis. *Int J Urol* 1997; 4(5): 451–455.
22. Podhola M. Karcinom ledvin dospělých. *Onkologie* 2009; 3(2): 80–82.
23. Kim H, Cho NH, Kim DS et al. Genitourinary Pathology Study Group of the Korean Society of Pathologists. Renal cell carcinoma in South Korea: a multicenter study. *Hum Pathol* 2004; 35(12): 1556–1563.
24. Bromwich EJ, McArdle PA, Canna K et al. The relationship between T-lymphocyte infiltration, stage, tumour grade and survival in patients undergoing curative surgery for renal cell cancer. *Br J Cancer* 2003; 89(10): 1906–1908.
25. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(22): 3584–3590. Epub 2009 Jun 1.
26. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(20): 3312–3318.
27. Bono P, Rautiola J, Utriainen T et al. Hypertension as predictor of sunitinib treatment outcome in metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol* 2011; 50(4): 569–573. Epub 2011 Jan 5.
28. Puzanov I, Michaelson MD, Cohen DP et al. Evaluation of hand-foot syndrome (HFS) as a potential biomarker of sunitinib (SU) efficacy in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) and gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl 7); abstr e21113.
29. Schmidinger M, Vogl UM, Bojic M et al. Hypothyroidism in patients with renal cell carcinoma: blessing or curse? *Cancer* 2011; 117(3): 534–544. doi: 10.1002/cncr.25422. Epub 2010 Sep 15.
30. Poprach A, Pavlik T, Melichar B et al. Czech Renal Cancer Cooperative Group. Skin toxicity and efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: a national registry-based study. *Ann Oncol* 2012; 23(12): 3137–3143. Epub 2012 Jun 13.

Castlemanova choroba: retrospektivní studie léčebných výsledků u 10 pacientů z jednoho centra

Castleman Disease: Retrospective Single-Center Study of Therapeutic Results in 10 Patients

Szturz P.¹, Adam Z.¹, Řehák Z.², Koukalová R.², Šprláková-Puková A.³, Michalka J.¹, Šmardová L.¹, Volfová P.¹, Lengerová M.¹, Mayer J.¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Oddělení nukleární medicíny, PET centrum Masarykova onkologického ústavu v Brně

³ Radiologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Východiska: Castlemanova choroba je neklonální lymfoproliferativní onemocnění se 2 klinickými (unicentrická, multicentrická) a 4 histomorfologickými (hyalinně-vaskulární, plazmoecelulární, smíšená, plazmablastická) formami, které se mohou navzájem různě kombinovat, vytvářejíce tak pleomorfní obraz této vzácné jednotky. V naší práci analyzujeme dosud největší popsaný soubor pacientů v České republice se zaměřením na diagnostiku a zejména terapii. **Soubor pacientů a metody:** Do retrospektivní studie (1998–2013) bylo zařazeno 10 pacientů, 6 mužů a 4 ženy. Pacienti s unicentrickou formou (3) podstoupili chirurgickou sanaci. Pacienti s multicentrickou formou (7) byli jen sledováni (2), nebo byla provedena exstirpace největší masy (1), nebo podána systémová léčba (4), která sestávala z následujících režimů: R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, adriamycin, vinkristin, prednison), CTD/CAD/CVD (cyklofosfamid, thalidomid/adriamycin/bortezomib, dexametazon), dále zahrnovala monoterapie tocilizumabem, thalidomidem a lenalidomidem a v jednom případě (asociovaný POEMS syndrom = polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, monoklonální gamapatie, kožní změny) byla provedena autologní transplantace periferních kmenových buněk po přípravném režimu s melfalanem. Všichni pacienti podstoupili v rámci sledování léčebné odpovědi vyšetření PET/CT (pozitronová emisní tomografie s 18F-fluorodeoxyglukózou/výpočetní tomografie). **Výsledky:** Bylo dosaženo 50 % remisí (3 pacienti s unicentrickou formou s remisí 51, 8 a 9 měsíců; 2 s multicentrickou formou s remisí 3 měsíce při léčbě s thalidomidem a 12 měsíců po léčbě lenalidomidem), ve 40 % případů bylo onemocnění stabilní (multicentrické formy, 2 zcela bez léčby, sledování 171 a 24 měsíců; 1 po systémové léčbě, sledování 23 měsíců; 1 po dvou exstirpacích se stabilním rozsahem lymfadenopatie 15 let, přičemž od první operace uplynulo 27 let), u jedné pacientky (10 %) došlo k rychlé progresi asociovaného POEMS syndromu s úmrtím (sledována 4 měsíce). **Závěr:** Na rozdíl od unicentrické formy vyléčitelné pouhou excizí bývá multicentrický typ často refrakterní k léčbě. Z důvodu vysoké nákladové efektivity, dobré snášenlivosti a popsaného efektu i v rituximab-rezistentních případech upřednostňujeme na našem pracovišti při léčbě multicentrické Castlemanovy choroby imunomodulační léky (především thalidomid).

Klíčová slova

Castlemanova choroba – monoklonální protilátka – rituximab – tocilizumab – thalidomid – lenalidomid – pozitronová emisní tomografie – výpočetní tomografie

Práce byla podpořena granty IGA MZD NT12215, NT12130, NT13190, grantem MUNI/A/0723/2012, podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805) a MZ ČR – MZ RVO (FNBr, 65269705).

This study was supported by grants of Internal Grant Agency of the Ministry of Health of the Czech Republic NT12215, NT12130, NT13190, project MUNI/A/0723/2012, by MH CZ – DRO (MMCI, 00209805) and MH CZ – DRO (FNBr, 65269705).

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

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

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

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



MUDr. Petr Szturz, Ph.D.
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: petr.szturz@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 8. 2. 2013

Přijato/Accepted: 19. 2. 2013

Summary

Background: Castleman disease is a non-clonal lymphoproliferative disorder with 2 clinical (unicentric, multicentric) and 4 histomorphological (hyaline vascular, plasma cell, mixed, plasmablastic) forms which combine creating a pleomorphic picture of this rare entity. In our work, the largest documented cohort in the Czech Republic was analyzed focusing on diagnostics and particularly on therapy. **Patients and Methods:** The retrospective study (1998–2013) included 10 patients, 6 males, 4 females. Patients with unicentric form (3) underwent surgical sanation. Patients with multicentric form (7) were followed-up only (2) or extirpation of the largest mass was carried out (1) or a systemic therapy was administered (4) which comprised the following regimens: R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone), CTD/CAD/CVD (cyclophosphamide, thalidomide/adriamycin/bortezomib, dexamethasone), further including monotherapies with tocilizumab, thalidomide and lenalidomide and in one case (associated POEMS syndrome, i.e. polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, skin changes) autologous stem cell transplantation after melphalan conditioning was performed. During treatment response monitoring, all patients underwent PET/CT examination (fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography). **Results:** The remission rate was 50% (3 unicentric forms with remission lasting 51, 8 and 9 months, resp.; 2 multicentric forms with remission lasting 3 months during thalidomide therapy and 12 months after lenalidomide therapy), stable disease was observed in 40% of cases (multicentric forms, 2 without any treatment followed-up for 171 and 24 months, resp.; 1 after systemic therapy followed-up for 23 months; 1 after two extirpations with stable lymphadenopathy for 15 years, where the first operation was 27 years ago). In one patient (10%), the associated POEMS syndrome progressed rapidly with fatal consequences (4 months follow-up). **Conclusion:** Unlike unicentric forms completely curable by excision, multicentric forms are often treatment-refractory. Concerning high cost-effectiveness, good tolerability and documented efficacy also in rituximab-resistant cases, we prefer immunomodulatory drugs (particularly thalidomide) for managing multicentric Castleman disease in our center.

Key words

Castleman disease – monoclonal antibody – rituximab – tocilizumab – thalidomide – lenalidomide – positron emission tomography – computed tomography

Úvod

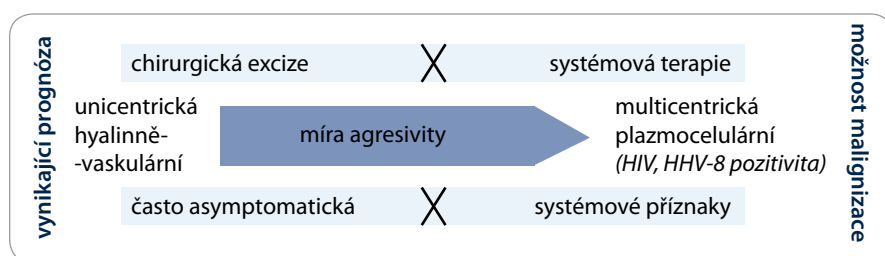
Před téměř 60 lety popsali Castleman a Towne případ pacienta s mediastinální expanzí připomínající thymom [1]. Zanedlouho poté, v roce 1956, shrnul Castleman se spolupracovníky podobné histologické nálezy celkem u 13 pacientů [2]. Jednalo se tehdy o první publikace charakterizující novou nozologickou jednotku, později pojmenovanou podle svého objevitele Castlemanova choroba (Castleman disease – CD). V dnešní době je na CD pohlíženo jako na neklonální lymfoproliferativní onemocnění se dvěma klinickými (unicentrická a multicentrická) a čtyřmi histomorfologickými (hyalinně-vaskulární, plazmocelulární, smíšená a plazmablastická) formami, které se mohou navzájem různě kombinovat, a vytvářet tak pleomorfní obraz tohoto vzácného onemocnění. Na po-

myslné škále agresivity pak na straně benigní ložiskové lymfadenopatie leží unicentrická hyalinně-vaskulární varianta a na protilehlé straně multicentrická plazmocelulární či ještě agresivnější plazmablastická CD s celkovými příznaky a abnormálními laboratorními nálezy (obr. 1). Zatímco lokalizovaná forma je vyléčitelná pouhou excizí postižených lymfatických uzlin, multicentrický typ je často refrakterní k léčbě, a to i přes použití intenzivní chemoterapie [3,4]. Tab. 1 srovnává v přehledu základní rysy unicentrické a multicentrické CD.

Zvětšené lymfatické uzliny jakožto typická manifestace CD bývají nejčastěji nalézány v oblasti mediastina (70 %), krku (15 %), v dutině břišní a pánvi (15 %). Nemoc však může zasáhnout jakýkoliv orgán, napodobujíc tak některé obvyklejší benigní i maligní afekce [5]. Jelikož

je toto onemocnění často poddiagnostikované nebo špatně diagnostikované, přesné údaje o jeho výskytu v populaci nejsou známy. Často asymptomatická unicentrická forma totiž bývá nezřídka diagnostikována náhodně při rutinní lékařské prohlídce a multicentrická forma může naopak zůstat vzhledem ke své pestré klinické prezentaci dlouho diagnostickými nástroji nezachycena [6]. Odhadovaný počet případů v USA sahá od 30 000 ke 100 000 postižených s vypočtenou roční incidencí 2,1/100 000 osob [6–8]. Diagnostika CD je sice založena na histopatologickém nálezu, ten ale v případě plazmocelulární varianty není zcela specifický. Diferenciálně diagnosticky je třeba odlišit B lymfomy, vzácné plazmocytozy, reaktivní lymfadenopatie asociované s infekcí, autoimunitní choroby, jako je revmatoidní artritida, nebo reaktivní lymfadenopatie asociované s jinými imunodeficity [3]. Stanovení správné diagnózy CD je tak nakonec průsečíkem klinického vyšetření, laboratorních dat, nálezu ze zobrazovacích modalit a histopatologického vyšetření.

Stěžejní roli v patofyziologii CD hraje dysregulace cytokinové sítě. Jako klíčový byl v této souvislosti označen interleukin-6, který stimuluje proliferaci



Obr. 1. Schéma pomyslné škály agresivity onemocnění.

Tab. 1. Základní charakteristiky obou klinických forem CD [13,19,46–49].

Ukazatel	Unicentrická forma	Multicentrická forma
poměrné zastoupení	90 %	10 %
medián výskytu	3. (plazmocelulární varianta) a 4. (hyalinně-vaskulární varianta) dekáda	5. a 6. dekáda, ale i mladší HIV-pozitivní pacienti
příznaky	asymptomatická nebo příznaky z komprese, výjimečně systémové příznaky	B symptomy (horečka, noční pocení, hubnutí, únava), autoimunitní příznaky, asociace s POEMS syndromem
organomegalie	vzácná	častá
výskyt lymfadenopatie	zejména centrální (mediastinální, břišní)	periferní i centrální
laboratorní abnormality	vzácné (anémie, hypergamaglobulinemie, zvýšené reaktanty akutní fáze)	časté (anémie, trombocytopenie, hypergamaglobulinemie, zvýšené jaterní testy a reaktanty akutní fáze, snížený albumin, poruchy renálních funkcí)
histomorfologický typ	hyalinně-vaskulární (až 90 %), vzácně smíšený nebo plazmocelulární	plazmocelulární nebo smíšený, vzácně hyalinně-vaskulární nebo plazmablastický, který je asociován s HHV-8 infekcí
asociace s HIV	ne	třetina případů, ale jen 2 % biopsií lymfatických uzlin u HIV+
asociace s HHV-8	zcela výjimečně	ano (až 100 % u HIV+, 50 % u HIV–)
léčba	chirurgická exstirpace, iradiace neresekabilních lézí, rituximab v neoadjuvantní indikaci	systémová léčba (podrobně rozebráno v textu)
klinický průběh	benigní	4 možnosti: (1) stabilní, (2) chronicky relabující, (3) agresivní, (4) rozvoj maligní lymfoproliferace
prognóza (3leté přežití)	92,5 % u hyalinně-vaskulární varianty	27,8 % u HIV+ a 45,7 % u HIV– plazmocelulární varianty

a vyžrávání B buněk a dále podněcuje novotvorbu cév cestou vaskulárního endoteliálního růstového faktoru [5,9]. Jak bude dále rozvedeno v diskuzní části, na signalizační dráhu interleukinu-6 je zacílena moderní biologická léčba monoklonálními protilátkami. Úzký vztah k rozvoji multicentrické CD, a to zejména u HIV (human immunodeficiency virus – virus lidského imunodeficitu) pozitivních pacientů, má rovněž lidský herpesvirus 8 (human herpes virus type 8 – HHV-8, někdy označovaný jako herpesvirus Kaposiho sarkomu). Infekce oběma těmito viry se mohou u pacientů s multicentrickou CD vyskytovat nezávisle na sobě a jejich přítomnost je spojována s obzvláště agresivním průběhem nemoci, který má svůj histopatologický korelát v podobě plazmablastické varianty [4,10].

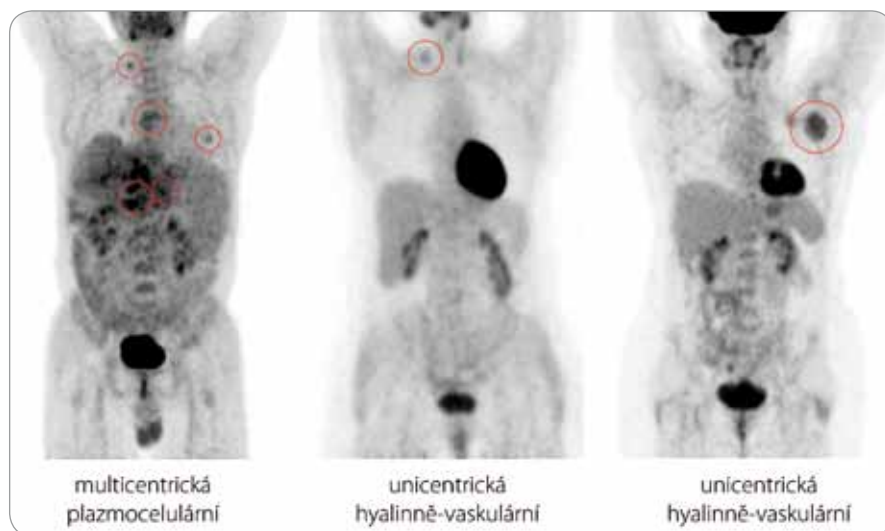
V posledních letech lze ve světové literatuře pozorovat zvýšený zájem o tuto chorobnou jednotku, což souvisí nejen s prohlubováním znalostí o její patofyziologii zasahující v mnoha směrech do principů neoplastického růstu, ale především s úspěšnou aplikací nových lé-

čebních preparátů a schémat. V tuzemských publikacích je však tematika CD stále opomíjena a omezena jen na několik sporadických popisů případů [11]. Motivováni snahou zvýšit všeobecné povědomí o CD, s důrazem na diagnostiku a léčbu, rozhodli jsme se zde prezentovat naše dlouholeté zkušenosti s péčí o tyto pacienty. Výsledná retrospektivní analýza léčebných výsledků u kohorty deseti pacientů je dosud největší studií svého druhu v české literatuře. Ačkoliv je hlavní důraz kladen na představení našich zkušeností s terapeutickými modalitami v této indikaci, nemalý prostor věnujeme rovněž možnostem paraklinického zobrazování, a to zejména s využitím hybridního zobrazení pozitronovou emisní tomografií s 18F-fluorodeoxyglukózou (PET) v kombinaci s výpočetní tomografií (CT), tzv. PET/CT, které podstoupili všichni zařazení pacienti.

Soubor pacientů a metody Pacienti

V průběhu 15 let od 1. ledna 1998 do 1. ledna 2013 bylo na naší klinice sledo-

váno celkem 10 pacientů s diagnostikovanou CD. U 7 z nich se jednalo o multicentrickou CD, zbývajících 3 případy tvořila forma unicentrická. Diagnóza onemocnění byla založena na histopatologickém rozboru resekované tkáně, který byl korelován s klinickým průběhem onemocnění (zejména tzv. B symptomy, tedy neinfekční zvýšení tělesné teploty, hubnutí, noční poty, patologická únava), laboratorními výsledky (hodnoty krevního obrazu, známky pro-inflamatorního stavu organismu, polyklonální či monoklonální zmnožení imunoglobulinů, testování na HIV a HHV-8 pozitivitu) a nálezy ze zobrazovacích modalit, které byly, kromě standardního došetřování pomocí ultrasonografie, skiografie a výpočetní tomografie, rozšířeny o PET/CT. Stanovení diagnózy CD předcházelo u většiny pacientů období různě dlouhého pátrání po příčině některých nespecifických celkových příznaků nebo klinického nálezu lymfadenopatie. Výjimku představují případy 8 (náhodný nález zvýšené sedimentace před operací varixů vedl k dalšímu došetřování s nálezem tumoru ledviny na ultrasonografii



Obr. 2. Přehled sumovaných obrazů (MIP) rozložení radiofarmaka fluorodeoxyglukózy v trupu u případů 5, 9 a 10 (zleva doprava). U pacienta s multicentrickou CD se hodnoty SUV_{max} pohybovaly mezi 2,52 a 5,47. U pacientů s unicentrickou CD jsme se setkali jak s případy nižšího SUV_{max} (případ 9, $SUV_{max} = 2,20$), tak s případy vyššího SUV_{max} (případ 10, $SUV_{max} = 4,91$). Aktivitu v zachycené mozkové kůře, slinných žlázách, myokardu, žaludku, varlatech, ledvinách a močovém měchýři považujeme za fyziologickou.

břicha) a 10 (záchyt lymfadenopatie při screeningové mamografii).

Léčba

Spektrum léčebných modalit použitých ve sledované kohortě tvořila operativa, radioterapie, chemoterapie, léčba monoklonálními protilátkami (rituximab, protilátka proti antigenu CD 20 a tocilizumab, protilátka proti receptoru pro interleukin-6) a imunomodulačními léky (thalidomid, lenalidomid). Jejich poměrné zastoupení se však lišilo v závislosti na klinickém typu onemocnění a jeho agresivitě. Zatímco u všech pacientů s unicentrickou CD (případy 8, 9, 10) byla kompletní chirurgická exstirpace jedinou aplikovanou terapeutickou modalitou, u multicentrické formy to byl pouze případ 2, kdy odstranění největší uzlinové masy z retroperitonea bylo dostačujícím, i když ne definitivním řešením. Případy 1 a 4 s multicentrickou CD byly pouze pečlivě sledovány a ponechány bez cílené terapeutické intervence. V ostatních případech byla podána systémová léčba, a to i v několika liniích. Důvody jejího podání zahrnovaly: útlak okolních struktur (případy 3, 6), prozánětlivý stav organismu (případy 3, 5, 6, 7), celkové příznaky (případy 5, 7) a asociované projevy (případy 3, 7). Tito

pacienti budou detailněji rozebráni v následujících částech kapitoly. Irradiace největší uzlinové masy byla provedena jen v případě 6. Všichni pacienti podstoupili v rámci sledování léčebné odpovědi PET/CT vyšetření.

Případ 3. Tento pacient absolvoval pět léčebných linií: léčba první linie režimem R-CHOP (rituximab 375 mg/m², cyklofosfamid 750 mg/m², adriamycin 50 mg/m² a vinkristin 2 mg intravenózně [i.v.] den 1; prednizon 100 mg perorálně [p.o.] den 1–5; opakování po 21 dnech, celkem 3 cykly), léčba druhé linie režimem CTD (cyklofosfamid 50 mg a thalidomid 100–200 mg p.o. denně; dexametazon 20 mg p.o. den 1–4 a 15–18; opakování po 28 dnech, celkem 10 cyklů), léčba třetí linie monoterapií tocilizumabem (400 mg i.v. každé 2 týdny, tedy poloviční dávkování s ohledem na omezenou dostupnost léku, celkem 5 dávek), léčba čtvrté linie obnoveným režimem CTD (rozdíly: thalidomid 100 mg denně, dexametazon den 1, 2, 15, 16; celkem 2,5 cyklu), léčba páté linie monoterapií lenalidomidem (25 mg p.o. den 1–21; opakování po 28 dnech, celkem 15 cyklů).

Případ 5. Podána byla pouze jedna léčebná linie režimem CTD (cyklofosfamid 300–500 mg/m² i.v. den 1 a 15, thali-

domid 100 mg p.o. denně, dexametazon 20 mg p.o. den 1–4 a 15–18; opakování po 28 dnech, celkem 4 cykly).

Případ 6. Pacient byl léčen třemi liniemi: léčba první linie režimem CTD (cyklofosfamid 500 mg/m² i.v. den 1 a 15, thalidomid 100 mg p.o. denně, dexametazon 20 mg p.o. den 1–4; opakování po 28 dnech, celkem 1 cyklus), léčba druhé linie režimem CAD (cyklofosfamid 500 mg/m² i.v. den 1 a 15, adriamycin 36 mg/m² i.v. den 1, dexametazon 20 mg i.v. den 1 a 15; opakování po 28 dnech, celkem 6 cyklů), léčba třetí linie monoterapií thalidomidem (100 mg p.o. denně; celkem 16 týdnů).

Případ 7. Podán jeden cyklus režimu CVD (cyklofosfamid 500 mg/m² i.v. den 1 a 15, bortezomib 1,3 mg/m² i.v. den 1, 8, 14, 22, dexametazon 20 mg p.o. den 1–4; opakování po 28 dnech) následovaný autologní transplantací periferních kmenových buněk krvetvorby po přípravném režimu s melfalanem (140 mg/m² i.v.).

Výsledky

V této retrospektivní jednocentrové studii pacientů s CD bylo hodnoceno celkem 6 mužů a 4 ženy. Věk se v době stanovení diagnózy pohyboval v rozmezí od 27 do 66 let [$52,4 \pm 13,5$ ($n = 10$)]. Lymfadenopatie postihovala jak centrální oblasti dostupné pouze paraklinickým zobrazovacím metodám (6 pacientů), tak periferní lokalizace přístupné i fyzikálnímu vyšetření (8 pacientů), přičemž u 5 případů se jednalo o kombinaci obou těchto typů. Četnost postižení konkrétních anatomických úseků byla následující: v 5 případech infiltrace axil, třísel, retroperitonea, ve 4 případech mediastina, ve 3 případech krku, peritoneální dutiny a pánve a ve 2 případech supraklavikulární jamky. Méně časté postižení parenchymatózních orgánů bylo histologicky verifikováno jen u případu 8, kdy se jednalo o unicentrickou CD levé ledviny. Z ostatních mimouzlinových lokalizací jsme pozorovali nejčastější asociace s hepatomegalií či splenomegalií, které se buď samostatně, anebo v kombinaci vyskytly celkem u 6 pacientů. Rozměr největšího ložiska byl v našem souboru ohraničen hodnotami 30 a 95 mm s mediánem rovným 52,5 mm [$55,7 \pm 22,0$ ($n = 10$)]. Všichni pacienti podstoupili

Tab. 2. Základní charakteristiky souboru 10 pacientů s CD se zaměřením na rozsah postižení.

Případ	Rok narození, pohlaví	Věk při sta- novení diagnózy	Rozsah postižení			
			Lymfadenopatie	Mimouzlinová postižení**	Největší rozměr dominantního ložiska [mm]	SUV [*] _{max}
1	1971, M	27	centrální (peritoneální dutina, periferní (třísla)	hepatosplenome- galie	50	8,98
2	1935, M	61	centrální (mediastinum, retroperitoneum)	mnohočetná osteo- lytická ložiska	90	4,25
3	1961, M	46	centrální (mediastinum, retroperito- neum), periferní (krk, axily, pánev, třísla)	splenomegalie	48	4,21
4	1947, M	61	centrální (periteonální dutina, retroperi- toneum, pánev), periferní (axily, třísla)	mnohočetná osteo- sklerotická ložiska	31	5,30
5	1954, M	57	centrální (mediastinum, retroperito- neum, peritoneální dutina), periferní (vpravo supraklavikulárně, axily)	hepatosplenome- galie, ložiska v plic- ním parenchymu	95	5,47
6	1944, M	66	centrální (mediastinum, retroperito- neum, pánev) periferní (krk, axily, třísla)	splenomegalie	67	6,15
7	1984, Ž	28	periferní (krk, třísla)	hepatosplenome- galie, mnohočetná osteosklerotická ložiska	31	3,34
8	1943, Ž	64	ne	levá ledvina – kulo- vitý tumor	30	N/A
9	1954, Ž	57	periferní (vpravo supraklavikulárně – 1 lymfatická uzlina)	ne	55	2,20
10	1960, Ž	57	periferní (levá axila – 2 objemné uzliny a několik menších)	ne	60	4,91

* metabolická aktivita neaktivnější léze při prvním vyšetření, ** histologicky verifikováno jen v případě 8, N/A – nejsou dostupná data

PET/CT skenování, avšak hodnota nejvyšší metabolické aktivity v místě neaktivnější léze byla dostupná jen u 9 z nich, neboť případ 8 absolvoval vyšetření až po chirurgické intervenci, kdy výsledek již nesvědčil pro patologický hypermetabolismus radiofarmaka. Medián této hodnoty vyjádřené semikvantitativně jako SUV_{max} (Maximum Standardized Uptake Value) dosahoval 4,91 [rozsah: 2,20–8,98; 4,98 ± 1,80 (n = 9)] (obr. 2). Podrobný přehled výše uvedených charakteristik je k dispozici v tab. 2.

Přesnou typizaci onemocnění u jednotlivých pacientů pak přináší tab. 3. Údaje o histopatologické variantě CD jsou dostupné u 4 ze 7 pacientů s multicentrickou formou, kde převažuje plazmocelulární varianta, a dále u všech pacientů s unicentrickou formou, u které je poměr obou hlavních histologických typů obrácen ve prospěch hyalinně-vaskulární CD. V případech 1 a 2 byla diagnóza uzavřena před více než 10 lety

a původní popis patologa se nám již nepodařilo získat. Histologický rozbor v případě 7 byl zkrácen několikaletým podáváním vysokých dávek kortikoidů. Jelikož však u této pacientky byla splněna kritéria POEMS syndromu (akronym označující polyneuropatii, organomegalii, endokrinopatii, monoklonální gamopatii, kožní změny), a to na základě přítomnosti obou kritérií hlavních (paraproteinemie, symetrická subakutní demyelinizační polyneuropatie) a několika dalších kritérií malých (osteoskleróza, hepatosplenomegalie, lymfadenopatie, městnavá papila oboustranně), byl nález castlemánoidních změn z exstirpované lymfatické uzliny pro stanovení diagnózy CD dostačující (obr. 3). CD bývá totiž nalézána až u 30 % pacientů s POEMS syndromem [12]. Z dalších asociovaných projevů jsme se setkali se sekundární AA amyloidózou související zřejmě s dlouhotrvajícím průběhem CD u případu 1 a s projevy vaskulitidy mozkových tepen

u případu 3, manifestující se opakovanými ischemickými cévními mozkovými příhodami, a u případu 7, kde stála v popředí klinického stavu pravostranná hemiparéza, expresivní afázie a porucha kognitivních funkcí. Celkové příznaky ve formě B symptomů, které jsou jinak tradičně spojovány s lymfoproliferativními neoplazmi, dominovány v multicentrické subkohortě CD (případy 2, 4, 5, 7).

U pacientů s multicentrickou formou poskytlo testování na HIV status (6 pacientů) a HHV-8 status (3 pacienti) ve vyšetřovaných vzorcích negativní výsledek. Známky proinflamatorního stavu organismu (elevace C-reaktivního proteinu nebo sedimentace erytrocytů) byly typicky nalézány u pacientů s multicentrickou formou, ale vyskytly se i hodnoty normálního C-reaktivního proteinu (případy 2 a 4), stejně tak jako výrazně zvýšené sedimentace erytrocytů u pacientky s unicentrickou formou (případ 8, podrobněji viz výše). Z dalších labora-

Tab. 3. Detailní pohled na typizaci CD u jednotlivých pacientů.

Případ	Forma Castlemanovy choroby				Laboratorní abnormality		Celkové příznaky	Asociované projevy
	Klinická	Histologická	HIV status	HHV-8 status	Prozánětlivý stav*	Další nálezy		
1	MC	N/A	neg.	N/A	CRP = 60, elevace FW	hypochromní mikrocytární anemie (Hb = 79 g/l), hypergamaglobulinemie G (34,9 g/l)	ne	AA amyloidóza s nefrotickým syndromem
2	MC	N/A	N/A	N/A	CRP < než 1	volné lehké řetězce kappa = 522 mg/l	hubnutí	ne
3	MC	plazmocel.	neg.	neg.	CRP = 35,4, FW = 16/30	normochromní normocytární anemie (Hb = 127 g/l)	ne	vaskulitida, opakované cévní mozkové příhody
4	MC	hyalinně-vaskulární	neg.	N/A	CRP = 2,2	ne	subfebrilie, únava	ne
5	MC	plazmocel.	neg.	neg.	CRP = 41	normochromní normocytární anemie (Hb = 93 g/l), hypergamaglobulinemie G (51,8 g/l)	subfebrilie, únava, pocení	ne
6	MC	plazmocel.	neg.	neg.	CRP = 9,8, FW = 50/85	monoklonální imunoglobulin G (9,7 g/l)	ne	ne
7	MC	N/A	neg.	N/A	CRP = 109	monoklonální imunoglobulin A (10,8 g/l)	subfebrilie, hubnutí	POEMS syndrom, vaskulitida
8	UC	plazmocel.	N/A	N/A	FW = 65/105	normochromní normocytární anemie (109 g/l)	ne	ne
9	UC	hyalinně-vaskulární	N/A	N/A	CRP = 2,4	ne	ne	ne
10	UC	hyalinně-vaskulární	N/A	N/A	CRP = 8,3	ne	ne	ne

* CRP – C-reaktivní protein [mg/l], FW – sedimentace erytrocytů [mm/hod a mm/2 hod], MC – multicentrická, UC – unicentrická, plazmocel. – plazmocelulární, N/A – nejsou dostupná data, neg. – negativní, Hb – hemoglobin

torních nálezů jsme se nejčastěji setkali s anémií (zejména normochromní normocytární) různého stupně (případy 1, 3, 5, 8) a s hypergamaglobulinemií, a to jak polyklonální (případy 1, 5), tak i monoklonální (případy 6, 7).

Důležité aspekty diagnostiky, léčebné výsledky a údaje o průběhu choroby jsou obsaženy v tab. 4. V souladu se zkušenostmi popsány v literatuře [4] byla diagnostika CD i v našem souboru mnohdy nelehká. Všechny 10 pacientů podstoupilo celkem 20 biopsií, z nichž však jen 13 histologických nálezů (65 %) odpovídalo CD. U jedné poloviny souboru (případy 2, 3, 7, 8, 10) byly všechny odběry diagnostické, ve druhé polovině (případy 1, 4, 5, 6, 9) jsme se setkali jak s případem (číslo 4), kdy první biopsie byla

diagnostická a ostatní dvě nikoliv, tak i s případem (číslo 5), kdy až poslední ze třech odběrů prokázal CD. Medián doby sledování pacientů byl 24,5 měsíce [rozmezí: 4–171 měsíců (n = 10)]. Zatímco u pacientů s unicentrickou formou mělo onemocnění vždy benigní průběh a kompletní chirurgická exstirpace vedla ke kompletní remisi potvrzené celotělovým PET/CT vyšetřením, průběh multicentrické CD kolísá od stabilního (3 pacienti) přes chronicky relabující (1 pacient) až po agresivní (3 pacienti), v léčbě jsme využili většinou systémovou terapii s více aktivními látkami a léčebné odpovědi se značně lišily (viz níže). Z celé kohorty 10 pacientů bylo při poslední ambulantní kontrole onemocnění v 5 případech (čísla 3, 5, 8, 9, 10) v remisi, ve 4 případech (čísla 1, 2,

4, 6) stabilní, v 1 případě (číslo 7) progredoval asociovaný POEMS syndrom. Do konce doby sledování celého souboru zemřeli celkem tři pacienti (případy 1, 5, 7), přičemž v případech 1 a 5 úmrtí nesouviselo s CD.

Případ 1. Tento pacient i přes svůj nízký věk trpěl řadou komorbidit (kongenitální aortální stenóza s implantací umělé chlopně, bifascikulární blokáda, arteriální hypertenze, nefrotický syndrom, lupus antikoagulans, vředová choroba gastroduodena), v anamnéze přiznával dlouhodobý nikotinismus. Jeho spolupráce při kontrolách v naší ambulanci byla nedostatečná a k léčbě jsme nakonec nepřistoupili. Pacient zemřel na konkomitantní adenokarcinom levé plíce, souvislost s CD se nepotvrdila.

Tab. 4. Souhrnný pohled na léčbu a dispenzarizaci pacientů doplněný o zkušenosti s odběry vzorků tkání k patologické diagnostice.

Případ	Diagnostika	Léčba		Dispenzarizace		
	Biopsované oblasti a histopatologická výtěžnost	Přehled terapeutických modalit	Průběh	Stav při poslední kontrole	Doba sledování [měsíce]*	Délka trvání remise [měsíce]*
1	laparotomie (1990, 2. čtení 1998 – dg), biopsie z levého třísla (2010 – nekonkluzivní)	jen sledování	stabilní	bez léčby, stabilní (exitus letalis)	171	N/A
2	exstirpace z retroperitonea (1986 – dg)	exstirpace největší masy (retroperitoneum)	chronicky relabující	bez léčby, stabilní	68+	N/A
3	biopsie z obou třísel (2008 – 2× dg) a retroperitonea (2008 – dg)	glukokortikoidy, cytostatika, monoklonální protilátky, imunomodulační léky	agresivní	bez léčby, remise	54+	12+
4	biopsie z levého třísla (2008 – dg), pravé axily (2010 – nekonkluzivní) a pravého třísla (2010 – nekonkluzivní)	jen sledování	stabilní	bez léčby, stabilní	24+	N/A
5	biopsie z levé axily (2011 – nekonkluzivní), peritoneální dutiny (2011 – nekonkluzivní) a mediastina (2012 – dg)	glukokortikoidy, cytostatika, imunomodulační léky	agresivní	léčba, remise (exitus letalis)	25	3**
6	biopsie z levého třísla (2011 – 1× dg a 1× nekonkluzivní)	glukokortikoidy, cytostatika, imunomodulační léky, radioterapie (34 Gy)	stabilní	bez léčby, stabilní	23+	N/A
7	biopsie vlevo cervikálně (2012 – dg)	chemoterapie, autologní transplantace periferních krvetvorných buněk	agresivní	léčba, progres (exitus letalis)	4	N/A
8	mesoreální resekce (2007 – dg)	kompletní exstirpace	benigní	bez léčby, remise	51+	51+
9	biopsie z pravého nadklíčku (2009 – nekonkluzivní) a následná exstirpace (2011 – dg)	kompletní exstirpace	benigní	bez léčby, remise	8+	8+
10	biopsie z levé axily (2011 – dg) a následná disekce (2012 – dg)	kompletní exstirpace	benigní	bez léčby, remise	12+	9+

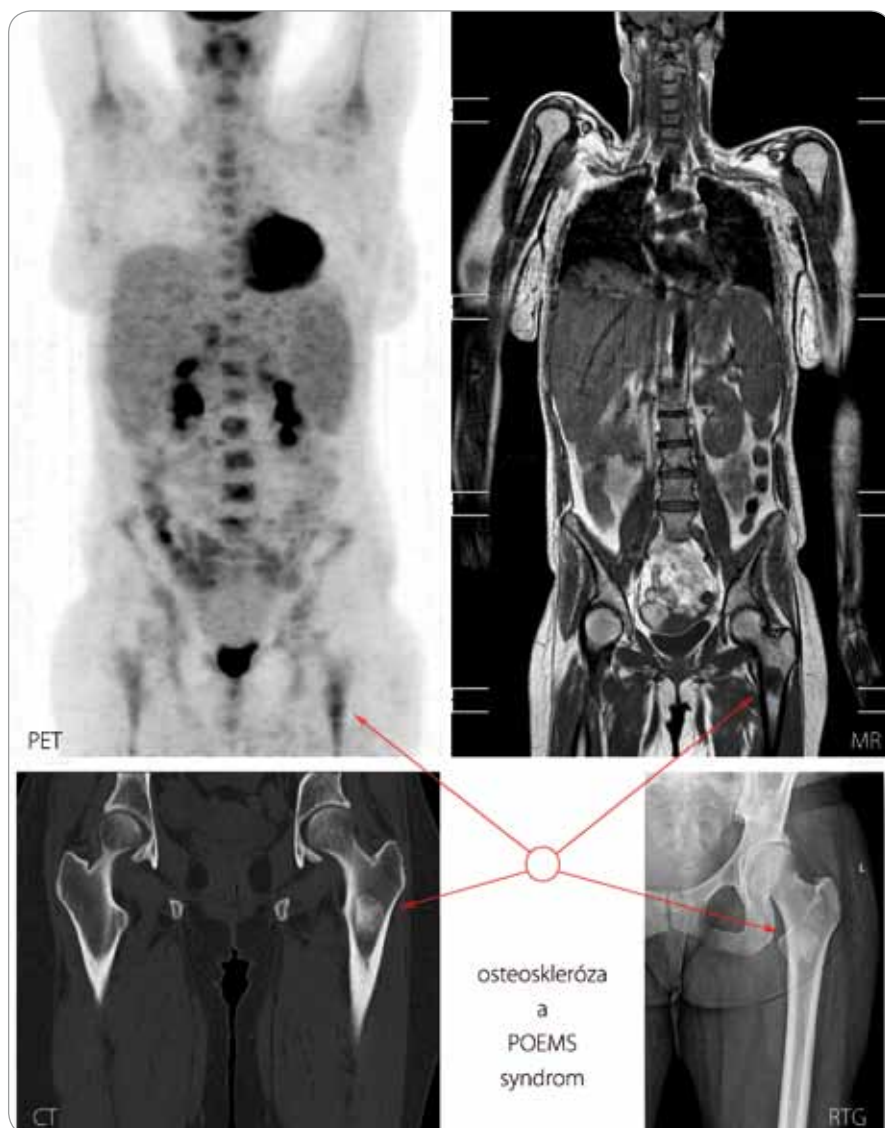
* + označuje pokračující dobu sledování nebo remise, ** při probíhající léčbě, v ostatních případech byla léčba ukončena, dg – diagnostická, N/A – nejsou dostupná data

Případ 2. Po prvotní chirurgické sanaci retroperitoneální expanze v roce 1986 podstoupil pacient o 6 let později obdobný chirurgický zákrok. Za dalších 6 let pak CT potvrdilo již druhou recidivu nemoci, její rozsah však dle kontrolního vyšetření v roce 2012 zůstal neměnný. V současné době probíhá došetřování stran nově zjištěných osteolytických defektů bez patologické akumulace fluorodeoxyglukózy a nálezu zvýšené hladiny volných lehkých řetězců v séru. Mnohočetný myelom zatím diagnostikován nebyl, výsledky z trepanobiopsie klonální plazmocytární infiltraci neprokázaly.

Případ 3. Při léčbě první linie (R-CHOP) docházelo postupně ke klinické progresi onemocnění (otoky končetin, vaskulitida prstů). Režim druhé linie (CTD) sice vedl k parciální remisi (dle PET/CT regrese velikosti lymfadenopatie o 50 % a pokles hypermetabolizmu glukózy), pro nežádoucí účinky thalidomidu (neuropatie) a kortikosteroidů (Cushingův syndrom) však musela být i tato léčba ukončena. Monoterapie tocilizumabem v polovičním dávkování se pro recidivu otoků v jejím průběhu neosvědčila. Bylo to až při podání lenalidomidu, kdy došlo k metabolické remisi onemocnění dle PET, dalšímu zmenšení lymfa-

denomegalie dle CT komponenty a klinicky ke znatelnému ústupu vstupně přítomné pravostranné hemiparézy, přičemž navozený léčebný efekt přetrvává již rok po podání poslední dávky lenalidomidu (obr. 4). Během celého léčebného období nebyly žádné závažné nežádoucí účinky (tedy stupně III a IV dle CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events, verze 4.0). Podrobný popis tohoto případu lze nalézt v jiné publikaci [13].

Případ 4. Dle opakovaných nálezů na PET/CT má onemocnění stabilní průběh, rozsah lymfadenopatie i osteosklerózy je stacionární, k léčbě se dosud nepřistou-



Obr. 3. Součástí diagnostických kritérií POEMS syndromu je i průkaz osteosklerotického ložiska. Zde vyobrazeno sklerotické ložisko v oblasti proximální části kosti stehenní vlevo u případu 7 metodami PET, MR (magnetická rezonance, T1 vážená sekvence), CT a konvenční radiografií.

pilo. POEMS syndrom, na nějž bylo pomýšleno s ohledem na přítomnost kostního postižení, nebyl dle dosavadních nálezů potvrzen.

Případ 5. Léčebný režim s thalidomidem vedl u tohoto pacienta k neobvykle rychlé léčebné odpovědi již po podání 1. cyklu, kdy došlo k poklesu C-reaktivního proteinu (z 41,0 na 13,2 mg/l) a snížení hladiny polyklonálního imunoglobulinu G v séru (z 51,8 na 20,2 g/l) doprovázené nárůstem hodnoty albuminu (z 27,8 na 33,3 g/l) a hemoglobinu (z 93 na 118 g/l). Dále se znormalizovalo patologické vychytávání značené glu-

kózy v lézích, které se rovněž částečně zmenšily (obr. 4). V průběhu léčby nebyly zaznamenány žádné závažné nežádoucí účinky. V důsledku komplikací vyplývajících z progresy jaterní cirhózy však pacient po aplikaci čtyř cyklů nečekávaně zemřel.

Případ 6. Podaná léčba neměla žádný významný klinický ani radiologický efekt, stav pacienta zůstává stabilní, rozhodli jsme se jej tedy jen pravidelně sledovat a k dalším terapeutickým intervencím přistoupit až při případné progresi onemocnění. Léčba se rovněž obešla bez nežádoucích účinků.

Případ 7. Průběh POEMS syndromu byl u této pacientky infaustní s rychlým zhoršováním neurologických projevů napříč veškerému léčebnému úsilí. V po-transplantačním období došlo k rozvoji očekávané hematologické toxicity (leukopenie s neutropenií IV. stupně, anémie II. stupně, trombocytopenie IV. stupně dle CTCAE) a orofaryngeální mukozitidy I. stupně dle CTCAE.

Diskuze

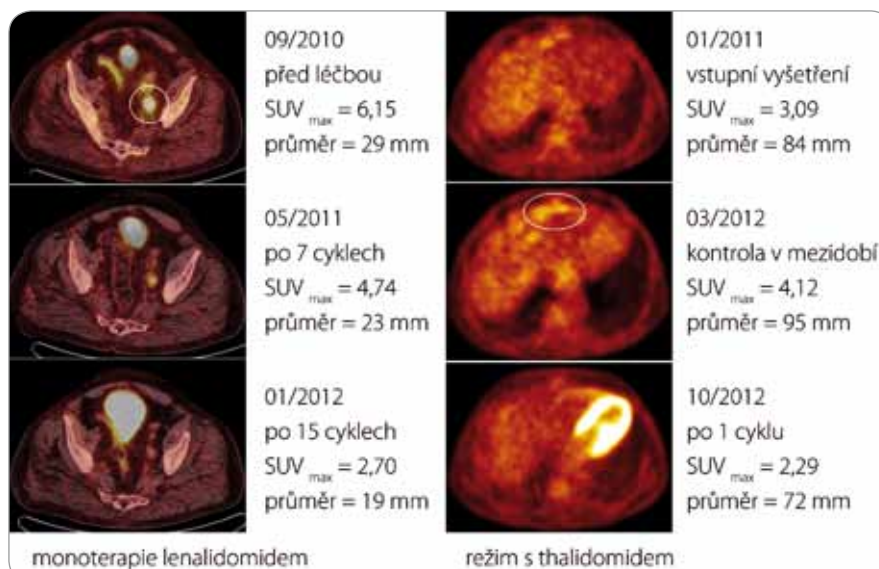
Lokalizovaná forma CD většinou negativně ovlivňuje organismus pouze tlakem na okolní tkáň a orgány a kompletní chirurgická resekce přináší konečné řešení včetně odeznění případných systémových příznaků spojovaných zejména se vzácnější plazmocelulární histologickou variantou. Prognóza je příznivá také v případě parciální resekce, kdy postižené oblasti mohou být dlouhodobě v klinické remisi, bez známek progresu nemoci, i když riziko recidivy je vyšší. Radioterapie byla použita s různou mírou úspěchu u neresekabilních nádorů. I v monoterapii je schopna navodit kompletní remisi, ovšem ne u všech pacientů. Může být alternativou pro nemocné, kteří nemohou podstoupit chirurgický výkon [4,14]. U hyalinně-vaskulárního typu se dále osvědčila monoklonální protilátka rituximab jak v monoterapii, tak při neoadjuvantním použití u primárně neresekabilních tumorů [15,16]. Na druhé straně i přes úplné odstranění je unicentrická varianta sdružená se zvýšeným rizikem sekundární amyloidózy a lymfomů, což opodstatňuje nutnost dlouhodobé dispenzarizace těchto pacientů [14,17,18].

Multicentrická CD bývá často doprovázena imunodeficiencí, sekundární amyloidózou, neuropatií, kožními lézemi a neoplastickými projevy (Kaposiho sarkomem, non-hodgkinskými lymfomy, hemangiomy, plazmocytomy a dalšími). Ačkoliv je stále považována za nenádorové onemocnění, její prognóza je bez léčby špatná. Většina pacientů s multicentrickou CD zemře na fulminantní infekce, renální selhání, progresi nemoci nebo na výše zmíněné příbuzné malignity. Jako negativní prognostické faktory byly označeny: plazmocelulární a plazmablastická varianta, HIV- a HHV-8 po-

zitivita, věk nad 60 let a přítomnost splenomegalie [3,4,19]. Výsledky chirurgického debulkingu nedosáhly dle dostupné literatury významnějších léčebných odpovědí [18]. Jeden pacient s hyalinně-vaskulární formou dlouhodobě přežil (sledování 82 měsíců) po cervikální a axilární disekci lymfatických uzlin [6]. V našem souboru zůstává stav multicentrické CD v případě 2 však stabilní již 15 let, přičemž první operační reze proběhla před více než 27 roky.

V několika případech bylo dosaženo léčebné odpovědi radioterapií. U dvou pacientů vedlo ozáření největší skupiny lymfatických uzlin dokonce k regresi i ve vzdálenějších lokalizacích [20,21]. Irradiaci uzlinové masy jsme využili jen v jednom případě (číslo 6) bez podstatného terapeutického efektu. Alkylační cytostatika jako součást intenzivní chemoterapie bývají často používána v rámci léčby první linie multicentrické CD. Vzorem pro cytoredukční léčbu se staly režimy určené pro terapii non-hodgkinských lymfomů. Mezi nejčastěji používané režimy se řadí CHOP (cyklofosamid, vinkristin, doxorubicin, prednison) a CVAD (cyklofosamid, vinkristin, doxorubicin, dexametazon), oba využívané se smíšenými úspěchy. Publikované malé studie udávají počet léčebných odpovědí 50 % u CHOP a 67 % u CVAD [11]. Kortikosteroidy mají u některých nemocných sice potenciál navodit remisi onemocnění, jejich dlouhodobé užívání je však spojeno se zvýšeným rizikem bakteriální infekce, kdy bylo popsáno mnoho případů úmrtí na sepsi při terapii [22,23].

V současné době patří biologická léčba monoklonálními protilátkami (tocilizumab, siltuximab, rituximab) a imunomodulačními léky (zejména thalidomid) mezi klíčové terapeutické přístupy v péči o pacienty s multicentrickou CD. Zatím jen v Japonsku je v dávce 8 mg/kg i.v. každé 2 týdny schválen tocilizumab. První prospektivní studie popisuje zmenšení lymfadenomegalie a úpravu abnormálních laboratorních parametrů v souboru 28 pacientů, přičemž u 27 z nich byl tocilizumab podáván více než 3 roky, při vysazení se totiž projevy většinou vracejí [24]. Novinku v léčbě multicentrické CD představuje siltuximab, jehož protilátková specifi-



Obr. 4. Prokazatelný léčebný účinek imunomodulancií u případu 3 (vlevo, PET/CT axiální řezy nad úrovní stropu levého acetabula) a případu 5 (vpravo, PET axiální řezy v úrovni bráničního úhlu ventrálně). Při léčbě lenalidomidem došlo k postupnému poklesu hypermetabolizmu radiofarmaka v patologické lézi až pod hranici detekce (po 15 cyklech). Léčba režimem s thalidomidem vedla k prudkému poklesu metabolické aktivity uzlinového paketu již po aplikaci prvního cyklu (obrázkem vpravo uprostřed demonstrujeme nárůst aktivity ložiska v období bez léčby).

cita je namířena proti samotnému interleukinu-6 na rozdíl od tocilizumabu, který váže receptor pro tento cytokin. Předběžné výsledky studie fáze 1 popisují klinickou odpověď téměř u 80 % nemocných [25]. Rituximab, zacílený proti antigenu CD20, byl s úspěchem zvolen po selhání předchozí léčby pomocí kortikosteroidů [26], chemoterapie [27], ale např. i u HIV a HHV-8 negativního muže s asociovanou autoimunitní hemolytickou anémií a Raynaudovým fenoménem [28]. Pozornost zasluhuje především největší dosud publikovaná studie s rituximabem zahrnující 21 HIV a HHV-8 pozitivních pacientů, z nichž u 20 bylo dosaženo remise onemocnění a u 14 měla tato remise i radiologický korelát. Celkové dvouleté přežití bylo 95 %. Po léčbě rituximabem poklesla i HHV-8 virusová nálož v plazmě. Hlavním nežádoucím efektem byla reaktivace Kaposiho sarkomu [29]. V souvislosti s rituximabem se však popisují i léčebná selhání jak u HIV negativních [13 – náš případ 3], tak u HIV pozitivních pacientů [30,31].

Léčebné úspěchy byly zaznamenány u malých skupin pacientů s multicentrickou CD při použití imunomodulačních látek. V literatuře lze nalézt spo-

radické popisy případů, u nichž měla léčba interferonem alfa nebo all-trans retinovou kyselinou výborný terapeutický efekt [11]. Největší pozornost však vzbudil thalidomid, který snižuje produkci interleukinu-6 a má rovněž antiangiogenní vlastnosti. Výhoda podávání thalidomidu spočívá v dobrém bezpečnostním profilu léku, absenci významné myelotoxicity, a to i při několikaletém podávání, jak dokládá případ pacienta s Crohnovou chorobou, který toleroval tento lék po dobu 5 let při zachování dobré terapeutické účinnosti [32]. V jiných případech však může být limitující rozvoj periferní neuropatie [33]. Vynikající účinky thalidomidu jsou doloženy několika kazuistikami. U jedné pacientky došlo ke kompletní remisi cytopenie, ascitu a perikardiálního výpotku po dobu 40 měsíců na monoterapii thalidomidem, přetrvávala pouze lymfadenopatie (iniciální dávka 300 mg byla redukována na 200 mg pro rozvoj mírné periferní neuropatie). Po tuto dobu byla pacientka asymptomatická, začala opět pracovat, aniž by ji neuropatie omezovala [34,35]. Ke zlepšení klinického i laboratorního statusu s regresí lymfadenomegalie a hepatosplenomegalie

došlo dále u pacientky s POEMS syndromem asociovaným s hyalinně-vaskulární CD, u které byla popsána 20měsíční léčba 200 mg thalidomidu denně doplněná v prvních 8 měsících o dexametazon [36]. Podobně zareagoval na kombinaci podání bortezomibu s thalidomidem (100 mg denně, celkem 24 týdnů) muž, u něhož byl POEMS syndrom sdružen se smíšenou variantou CD. Důležité bylo zjištění, že 2 roky po ukončení léčby zůstává stav pacienta stabilní [37]. Thalidomidem bylo rovněž dosaženo remise asociovaných projevů zahrnujících nefrotický syndrom, paraneoplastický pemfigus či difuzní hyperpigmentované kožní plaky [38–40].

Lenalidomid je funkční a strukturální analog thalidomidu s protizánětlivými, antiangiogenními a imunomodulačními účinky. Stejně jako thalidomid snižuje produkci interleukinu-6. Je schválen pro léčbu mnohočetného myelomu a myelodysplastického syndromu, navíc byly popsány jeho pozitivní účinky u pacientů s rezistentní chronickou lymfatickou leukémií, folikulárním lymfomem, lymfomem z pláštěvých buněk, difuzním velkobuněčným B lymfomem, ale i u solidních tumorů. Na rozdíl od thalidomidu je hlavním nežádoucím účinkem lenalidomidu jeho myelotoxická [41]. V medicínské databázi MEDLINE jsme kromě námi popsaného případu našli jen jeden popis blíže nespecifikovaného případu CD v rámci série pacientů s POEMS syndromem postihujícího měkké pleny mozkové, kdy byla pozorována jasná léčebná odpověď po 5 cyklech režimu s lenalidomidem (25 mg) posíleným o dexametazon [42].

U HIV pozitivních pacientů je další medikamentózní potlačení imunity s ohledem na preexistující těžkou imunosupresi rizikové. Podání vysoce účinné antiretrovirové terapie (HAART) k regresi většinou nevede, na rozdíl od vynikajících výsledků této modality u Kaposiho sarkomu. Některá antivirotika (foscarnet, ganciklovir, cidofovir) mají sice *in vitro* potenciál přerušit replikaci viru HHV-8, jehož přítomnost je u HIV pozitivních pacientů téměř konstatně potvrzována, úspěchy v klinické praxi byly ale smíšené [11]. Zřejmě nejlepší léčebné odpovědi souvisejí s použitím protokolů

obsahujících rituximab a thalidomid. Některé úspěchy rituximabu u HIV pozitivní CD byly již zmíněny výše. V dosud největší retrospektivní analýze 11 dominantně HIV a HHV-8 pozitivních případů bylo dosaženo kombinací rituximabu s thalidomidem (100 mg denně) 91 % kompletních remisí s dvouletou dobou bez progresu choroby u 60 % sledovaných [43]. Stary et al dosáhli kombinovaným režimem s thalidomidem (200 mg denně, později přechod na 100 mg) a rituximabem kompletní klinické a radiologické remise plazmocelulární multicentrické CD u HIV a HHV-8 pozitivního muže [44]. U jednoho HIV a HHV-8 pozitivního muže s Kaposiho sarkomem došlo ke zlepšení celkového stavu, zvýšení počtu destiček a negativnímu restagingovému vyšetření z kostní dřeně po 38 týdnech léčby s 200 mg thalidomidu denně, která byla na začátku doplněna o etoposid [45].

V našem souboru bylo dosaženo 50 % remisí, ve 40 % případů bylo onemocnění stabilní, u jedné pacientky (10 %) došlo k rychlé progresi asociovaného POEMS syndromu. Tyto výsledky jsou do značné míry ovlivněny dominantním zastoupením multicentrické formy CD, která je obecně spojována s horší prognózou. Převahu tohoto klinického typu vysvětlujeme spíše tím, že na naše pracoviště bývají odesíláni pacienti komplikovaní, vyžadující systémovou léčbu, než tím, že by v našem kraji byla skutečně vyšší prevalence multicentrické CD. Při volbě terapie unicentrické formy jsme plně spoléhali na chirurgické odstranění, u multicentrické formy jsme preferovali léky ze skupiny imunomodulačních látek před monoklonálními protilátkami. Významnou nevýhodou monoklonálních protilátek totiž představuje ekonomická nákladnost, nezářka omezená dostupnost a v případech inhibitorů interleukinu-6 popisovaná recidiva nemoci po jejich vysazení. Na druhé straně ve prospěch thalidomidu hovoří především narůstající počet publikovaných pozitivních zkušeností, možnost dlouhodobého podávání s pružnou individualizovanou úpravou dávkování, přetrvávající terapeutický efekt i několik let po přerušení medikace a neméně významná je i nízká cenová kalkulace léčby

a účinek u rituximab-rezistentní multicentrické CD.

Thalidomid jsme využili celkem u 3 pacientů, celková léčebná odpověď byla 67 %. V případě 3 došlo k signifikantnímu zmenšení patologické masy s poklesem hypermetabolizmu fluoro-deoxyglukózy a v případě 5 k metabolické remisi již po prvním aplikovaném cyklu. Přesná kritéria hodnocení léčebné odpovědi u CD dosud stanovená nebyla, proto se zde omezujeme na takto popisné závěry. Neurotoxická thalidomidu, která se u některých pacientů může po několika cyklech objevit, sice jistou nevýhodu představuje, řešení se však nabízí v podobě jeho derivátu lenalidomidu s minimem nežádoucích účinků a vynikající účinností. Navíc, jak dokládá případ 3 z naší kohorty, léčba lenalidomidem může být velmi dobře tolerována bez jakýchkoli závažných myelotoxických či tromboembolických příhod.

Závěr

CD představuje důležitou součást diferenciální diagnostiky lymfadenopatie, anémie, horečky nejasného původu a dalších B symptomů (hubnutí, noční poty, patologická únava). Významnou pozici ve vstupním stagingovém hodnocení rozsahu onemocnění hraje PET/CT vyšetření, které poskytne definitivní rozhodnutí stran klinické klasifikace nemoci. Rozdělení na unicentrickou a multicentrickou formu má totiž řadu důležitých diagnosticko-terapeutických implikací. Na rozdíl od lokalizované varianty, kde úplné operační odstranění bývá konečným řešením, v případě multicentrické CD spoléháme na účinky léčby systémové (glukokortikoidy, cytostatika, biologická terapie). S ohledem na vysokou nákladovou efektivnost a tolerabilitu upřednostňujeme na našem pracovišti thalidomid ze skupiny imunomodulancií. U všech pacientů s CD, včetně pacientů s unicentrickou hyalinně-vaskulární variantou po kurativní resekci, je nezbytná dlouhodobá dispenzarizace pro zvýšené riziko rozvoje maligní lymfoproliferace. Testování na HIV a HHV-8 status by mělo zůstat vyhrazeno pro pacienty s multicentrickou CD, kde případná sérologická pozitivita oznamuje obzvláště agresivní průběh

onemocnění, a tedy i nutnost včasné terapeutické intervence.

Literatura

1. Castleman B, Towne VW. Case records of the Massachusetts General Hospital; weekly clinicopathological exercises; founded by Richard C. Cabot. *N Engl J Med* 1954; 251(10): 396–400.
2. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956; 9(4): 822–830.
3. Cronin DM, Warnke RA. Castleman disease: an update on classification and the spectrum of associated lesions. *Adv Anat Pathol* 2009; 16(4): 236–246.
4. Dispenzieri A. Castleman disease. In: Ansell SM (ed.). *Rare Hematological Malignancies*. Boston MA: Springer Science + Business Media, LLC 2008: 293–330.
5. Bonekamp D, Horton KM, Hruban RH et al. Castleman disease: the great mimic. *Radiographics* 2011; 31(6): 1793–1807.
6. Ye B, Gao SG, Li W et al. A retrospective study of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 52 patients. *Med Oncol* 2010; 27(4): 1171–1178.
7. Moore DF, Preti A, Tran SM. Prognostic implications following an indeterminate diagnostic work-up of lymphoma. *Blood* 1996; 88 (Suppl 1): 229a.
8. Mehra M, Cossrow N, Stelhorn RA et al. Use of a Claims Database to Characterize and Estimate the Incidence of Castleman's Disease (abstract 4253). Available from: <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/Paper51578.html>.
9. Yabuhara A, Yanagisawa M, Murata T et al. Giant lymph node hyperplasia (Castleman's disease) with spontaneous production of high levels of B-cell differentiation factor activity. *Cancer* 1989; 63(2): 260–265.
10. Dossier A, Meignin V, Fieschi C et al. Human Herpesvirus 8-Related Castleman Disease in the Absence of HIV Infection. *Clin Infect Dis* 2013; 56(6): 833–842.
11. Szturcz P, Moulis M, Adam Z et al. Castlemanova choroba. *Klin Onkol* 2011; 24(6): 424–434.
12. Dispenzieri A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2012; 87(8): 804–814.
13. Szturcz P, Adam Z, Moulis M et al. Naše zkušenosti s léčbou multicentrické plazmocelulární Castlemanovy choroby s projevy vaskulitidy: popis případu a přehled literatury. *Vnitř Lek* 2012; 58(9): 679–690.
14. Chronowski GM, Ha CS, Wilder RB et al. Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy. *Cancer* 2001; 92(3): 670–676.
15. Estephan FF, Elghetany MT, Berry M et al. Complete remission with anti-CD20 therapy for unicentric, non-HIV-associated, hyaline-vascular type, Castleman's disease. *Cancer Invest* 2005; 23(2): 191.
16. Bandera B, Ainsworth C, Shikle J et al. Treatment of unicentric Castleman disease with neoadjuvant rituximab. *Chest* 2010; 138(5): 1239–1241.
17. Lachmann HJ, Gilbertson JA, Gillmore JD et al. Unicentric Castleman's disease complicated by systemic AA amyloidosis: a curable disease. *QJM* 2002; 95(4): 211–218.
18. Herrada J, Cabanillas F, Rice L et al. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med* 1998; 128(8): 657–662.
19. Shin DY, Jeon YK, Hong YS et al. Clinical dissection of multicentric Castleman disease. *Leuk Lymphoma* 2011; 52(8): 1517–1522.
20. Marti S, Pahissa A, Guardia J et al. Multicentric giant follicular lymph node hyperplasia. Favorable response to radiotherapy. *Cancer* 1983; 51(5): 808–810.
21. Sethi T, Joshi K, Sharma SC et al. Radiation therapy in the management of giant lymph node hyperplasia. *Br J Radiol* 1990; 63(752): 648–650.
22. Frizzera G, Peterson BA, Bayrd ED et al. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease: clinical findings and clinicopathologic correlations in 15 patients. *J Clin Oncol* 1985; 3(9): 1202–1216.
23. Bowne WB, Lewis JJ, Filippa DA et al. The management of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 16 cases and a review of the literature. *Cancer* 1999; 85(3): 706–717.
24. Nishimoto N. Clinical studies in patients with Castleman's disease, Crohn's disease, and rheumatoid arthritis in Japan. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005; 28(3): 221–230.
25. van Rhee F, Fayad L, Voorhees P et al. Siltuximab, a novel anti-interleukin-6 monoclonal antibody, for Castleman's disease. *J Clin Oncol* 2010; 28(23): 3701–3708.
26. Ide M, Ogawa E, Kasagi K et al. Successful treatment of multicentric Castleman's disease with bilateral orbital tumour using rituximab. *Br J Haematol* 2003; 121(5): 818–819.
27. Gholam D, Vantelon JM, Al-Jiakli A et al. A case of multicentric Castleman's disease associated with advanced systemic amyloidosis treated with chemotherapy and anti-CD20 monoclonal antibody. *Ann Hematol* 2003; 82(12): 766–768.
28. Ocio EM, Sanchez-Guijo FM, Diez-Campelo M et al. Efficacy of rituximab in an aggressive form of multicentric Castleman disease associated with immune phenomena. *Am J Hematol* 2005; 78(4): 302–305.
29. Bower M, Powles T, Williams S et al. Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med* 2007; 147(12): 836–839.
30. Neuville S, Agbalika F, Rabian C et al. Failure of rituximab in human immunodeficiency virus-associated multicentric Castleman disease. *Am J Hematol* 2005; 79(4): 337–339.
31. Buchler T, Dubash S, Lee V et al. Rituximab failure in fulminant multicentric HIV/human herpesvirus 8-associated Castleman's disease with multiorgan failure: report of two cases. *AIDS* 2008; 22(13): 1685–1687.
32. Fishman SJ, Feins NR, D'Amato RJ et al. Long-term remission of Crohn's disease treated with thalidomide: a seminal case report. *Angiogenesis* 1999; 3(3): 201–204.
33. Špička I, Hájek R, Gregora E et al. První zkušenosti s léčbou mnohočetného myelomu v České republice. *Klin Onkol* 2002; 15 (Suppl): 42–43.
34. Lee FC, Merchant SH. Alleviation of systemic manifestations of multicentric Castleman's disease by thalidomide. *Am J Hematol* 2003; 73(1): 48–53.
35. Starkey CR, Joste NE, Lee FC. Near-total resolution of multicentric Castleman disease by prolonged treatment with thalidomide. *Am J Hematol* 2006; 81(4): 303–304.
36. Kim SY, Lee SA, Ryoo HM et al. Thalidomide for POEMS syndrome. *Ann Hematol* 2006; 85(8): 545–546.
37. Wang X, Ye S, Xiong C et al. Successful treatment with bortezomib and thalidomide for POEMS syndrome associated with multicentric mixed-type Castleman's disease. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41(10): 1221–1224.
38. Menegato MA, Canelles MF, Tonutti E et al. Remission of nephrotic syndrome after thalidomide therapy in a patient with Castleman's disease. *Clin Nephrol* 2004; 61(5): 352–356.
39. Miltenyi Z, Toth J, Gonda A et al. Successful immunomodulatory therapy in castleman disease with paraneoplastic pemphigus vulgaris. *Pathol Oncol Res* 2009; 15(3): 375–381.
40. Zhao X, Shi R, Jin X et al. Diffuse hyperpigmented plaques as cutaneous manifestation of multicentric Castleman disease and treatment with thalidomide: report of three cases. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(2): 430–432.
41. Vallet S, Palumbo A, Raje N et al. Thalidomide and lenalidomide: Mechanism-based potential drug combinations. *Leuk Lymphoma* 2008; 49(7): 1238–1245.
42. Briani C, Manara R, Lessi F et al. Pachymeningeal involvement in POEMS syndrome: dramatic cerebral MRI improvement after lenalidomide therapy. *Am J Hematol* 2012; 87(5): 539–541.
43. Ramasamy K, Gandhi S, Tenant-Flowers M et al. Rituximab and thalidomide combination therapy for Castleman disease. *Br J Haematol* 2012; 158(3): 421–423.
44. Stary G, Kohrgruber N, Herneth AM et al. Complete regression of HIV-associated multicentric Castleman disease treated with rituximab and thalidomide. *AIDS* 2008; 22(10): 1232–1234.
45. Jung CP, Emmerich B, Goebel FD et al. Successful treatment of a patient with HIV-associated multicentric Castleman disease (MCD) with thalidomide. *Am J Hematol* 2004; 75(3): 176–177.
46. Weisenburger DD, Nathwani BN, Winberg CD et al. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia: a clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol* 1985; 16(2): 162–172.
47. Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS* 1996; 10(1): 61–67.
48. Talat N, Schulte KM. Castleman's disease: systematic analysis of 416 patients from the literature. *Oncologist* 2011; 16(9): 1316–1324.
49. Peterson BA, Frizzera G. Multicentric Castleman's disease. *Semin Oncol* 1993; 20(6): 636–647.

Kazuistika: Výskyt grade IV neutropenie a febrilní neutropenie u pacientky s generalizovaným karcinomem prsu léčené paliativní chemoterapií cyklofosfamid/Myocet

A Case Report: Neutropenia Grade IV and Febrile Neutropenia in a Metastatic Breast Cancer Patient Treated With Palliative Chemotherapy Cyclophosphamide/Myocet

Kubeček O.

Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Východiska: Febrilní neutropenie patří k nejzávažnějším komplikacím protinádorové léčby. Jedná se o život ohrožující stav, který vede k nárůstu morbidity, mortality a finančních nákladů spojených s podpůrnou léčbou. Růstové faktory myeloidní řady (colony-stimulating factors – CSF) představují účinnou prevenci u pacientů léčených chemoterapií s vysokým rizikem vzniku febrilní neutropenie, a to jak u pacientů léčených s kurativním záměrem, tak u paliativní léčby, pokud ta prokazatelně prodlužuje celkové přežití nebo dobu do progresu onemocnění. **Popis případu:** Následující kazuistika popisuje případ 45leté pacientky s metastatickým karcinomem prsu léčené paliativní chemoterapií cyklofosfamid/Myocet, u které se opakovaně vyskytly epizody závažné neutropenie, vč. febrilní neutropenie po 2. cyklu. Neutropenie grade IV po prvním cyklu byla úspěšně zvládnuta kombinovanou antibiotickou a antimykotickou léčbu podávanou společně s filgrastimem. Po druhém cyklu došlo přes předchozí profylaktické podání pegfilgrastimu k rozvoji febrilní neutropenie. Po deseti dnech parenterální antibiotické a anti-mykotické léčby (bez dalšího podání CSF) došlo k normalizaci krevního obrazu. Chemoterapie byla od 3. cyklu redukována o 25 % a od 4. cyklu byl podáván pouze Myocet v monoterapii. 5. a 6. cyklus se při profylaktickém podání filgrastimu obešel bez komplikací ve smyslu myelotoxicity. **Závěr:** Případ demonstruje problematiku rozvoje hematotoxických komplikací při podání chemoterapie a využití růstových faktorů myelopoézy v prevenci a terapii neutropenie. Přes jejich použití bylo v rámci paliativní léčby nutno redukovat dávku chemoterapie.

Klíčová slova

neutropenie – faktory stimulující kolonie – filgrastim – pegfilgrastim

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

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

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

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



MUDr. Ondřej Kubeček
Klinika onkologie a radioterapie
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: okubec@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 28. 3. 2013

Přijato/Accepted: 4. 4. 2013

Summary

Background: Febrile neutropenia is a major toxicity of myelosuppressive chemotherapy. It is a potentially fatal complication which leads to increase in morbidity, mortality and treatment costs. Myeloid growth factors (colony-stimulating factors – CSFs) can effectively reduce the incidence of severe neutropenia in patients treated with high-risk chemotherapy regimens in both curative and palliative therapy. **Case:** We present a case of the 45-year-old metastatic breast cancer patient treated with palliative chemotherapy cyclophosphamide/Myocet who repeatedly presented with severe neutropenia, including febrile neutropenia after the second cycle of chemotherapy. Grade IV neutropenia was successfully managed with the combination of antibiotic and antimycotic drugs administered together with filgrastim. The second cycle of chemotherapy was complicated with a febrile neutropenia episode despite previous prophylactic use of pegfilgrastim. There was a complete restitution in white blood count after ten days of antibiotic and antimycotic therapy (without additional use of CSF). However, the chemotherapy had to be reduced by 25% since the third cycle and Myocet monotherapy was used since the fourth cycle. With the prophylactic use of five doses of filgrastim there was no adverse event of myelotoxicity in the fifth and sixth cycle. **Conclusion:** This case demonstrates the development of myelotoxicity in chemotherapy treated patient and the use of myeloid growth factors for the prevention and treatment of febrile neutropenia. A dose reduction was required despite the use of GSF.

Key words

neutropenia – colony-stimulating factors – filgrastim – pegfilgrastim

Úvod

Febrilní neutropenie patří k nejzávažnějším komplikacím protinádorové léčby. Jedná se o život ohrožující stav, který vede k nárůstu morbidity, mortality a finančních nákladů spojených s podpůrnou léčbou. Zvládnutí febrilní neutropenie často vyžaduje prodloužení hospitalizace. To má mj. negativní vliv na kvalitu života nemocných. Výskyt febrilní neutropenie navíc nezřídka vede k nutnosti odložení cyklu chemoterapie nebo redukci dávek, což může nepříznivě ovlivnit celkový výsledek léčby. Na významu tudíž nabývá využití stimulačních faktorů myelopoézy, které prokazatelně snižují incidenci chemoterapií indukované neutropenie [1]. Faktory stimulující granulocytární kolonie (G-CSF) jsou růstové faktory myeloidní řady, které stimulují proliferaci, diferenciaci a aktivaci neutrofilů v kostní dřeni [2]. Jejich rutinní použití v primární profylaxi febrilní neutropenie je poměrně nákladné. Jsou proto indikovány jen u vysoce myelotoxických chemoterapeutických režimů, při nichž riziko febrilní neutropenie přesahuje 20 % [3]. Vzhledem k tomu, že v současnosti jsou k dispozici tzv. biosimilars (nové verze existujících biofarmaceutických přípravků, u kterých vypršela patentová ochrana), náklady na léčbu se snižují. V České republice jsou v současné době registrovány tyto preparáty: originální přípravek Neupogen (filgrastim) a jeho biosimilars (Biograftim, Filgrastim Hexal, Nivestim, Ratiograftim, Tevagrastim a Zarzio) a dále pegylované

přípravky Neulasta (pegfilgrastim) s prodlouženou dobou působení.

Kazuistika

Následující kazuistika popisuje případ 45leté pacientky s metastatickým karcinomem prsu léčené paliativní chemoterapií cyklofosfamid/Myocet, u které se opakovaně vyskytly epizody závažné neutropenie, včetně febrilní neutropenie po druhém cyklu chemoterapie. Pacientka byla pro karcinom prsu léčena od roku 2003. Histologicky se jednalo o duktální adenokarcinom (G2, ER 80 %, PR 2 %, Ki-67 15 %, Her-2/neu neg.) v rozsahu cT3N1M0. Absolvovala 6 cyklů neo-adjuvantní chemoterapie docetaxel/epirubicin. Následovala parciální mastektomie a exenterace axily vpravo s adjuvantní radioterapií pravého prsu (LD 48,7 Gy/27 frakcí s boostem na lůžko tumoru do 35 frakcí) komplikovaná postiradiačními změnami v oblasti pravé plíce. O dva roky později došlo k biochemickému relapsu onemocnění. Ve 2. linii chemoterapie byla použita kombinace MMM (mitomycin/mitoxantron/metotrexát), celkem 7 cyklů s následnou normalizací onkomarkerů. Dále byla pacientka léčena hormonální terapií – goserelinem (do listopadu 2006) a následně letrozolem. V roce 2008 pacientka podstoupila hysterektomii s bilaterální adnexektomií pro leiomyom dělohy. V resekátu byla však vedle typického leiomyomu zastižena metastáza duktálního karcinomu (G2, ER 70 %, PR neg., Ki-67 15 %, p53 neg., Her-2/neu

neg.). Pro další linii léčby byla zvolena kombinace AC-T (doxorubicin/cyklofosfamid – 4 cykly následované 4 cykly docetaxelu v monoterapii). Pacientka dále pokračovala v hormonální léčbě letrozolem. V únoru 2012 došlo k relapsu onemocnění v játrech. Byla podávána paliativní chemoterapie XENA (kapecitabin/vinorelbin). Následně byla provedena biopsie metastatického procesu v játrech (histologicky trabekulárně uspořádaný adenokarcinom s tvorbou ojedinelých tubulárních formací, ER neg., PR 80 %, Ki-67 20 %, p53 10 %, Her-2/neu 1+ bez amplifikace). Pro paliativní léčbu byla nyní zvolena kombinace cyklofosfamid/Myocet. Vedle základního onkologického onemocnění měla pacientka v osobní anamnéze dilataci dutého systému levé ledviny řešenou zavedením ureterálního stentu v září 2012, sníženou EF levé komory: 45–50 % zjištěnou sonograficky v září 2012, úzkostný stav se somatickými projevy, klaustrofobií a již zmiňovanou hysterektomií s bilaterální adnexektomií pro leiomyom dělohy. Užívala Oxazepam 10 mg tbl. 1–0–1, Citalopram 10 mg 1–0–0, Codein 15 mg tbl. při kašli a Algifen gtt. 30–30–30 kapek.

Neutropenie grade IV se vyskytla již po 1. cyklu paliativní chemoterapie cyklofosfamid/Myocet ve složení cyklofosfamid 1 020 mg (600 mg/m²) a Myocet 102 mg (60 mg/m²). Tehdy byla pacientka přijata pro nespecifické obtíže (bolesti hlavy, slabost, únava a dyspepsie) za 13 dnů po podání chemoterapie. Pacientka byla po celou dobu afebrilní.

Vyšetření krevního obrazu odhalilo neutropenii grade IV (WBC: $0,5 \times 10^9/l$, ANC: $0,07 \times 10^9/l$). Na ultrazvuku břicha bylo zachyceno již známé mnohočetné metastatické postižení jater a vícečetná lymfadenopatie v epigastriu. Dále stacionární nález dilatace dutého systému levé ledviny a lehce obleněná střevní peristaltika. Na RTG hrudníku stacionární nález konsolidace ve středním laloku pravé plicе v.s. postiradiační etiologie. Empiricky byla zahájena parenterální antibiotická a antimykotická léčba (Augmentin 1,2 g nitrožilně po 8 hod, Flukonazol 200 mg nitrožilně po 24 hod). Současně bylo zahájeno podávání filgrastimu (Zarzio 48 MU/den) a parenterální hydratace (1 000 ml fyziologického roztoku/den). Dle kontrolního krevního obrazu po 5 dávkách filgrastimu došlo k normalizaci bílé krevní řady (WBC: $6,02 \times 10^9/l$, ANC: $4,33 \times 10^9/l$). Pacientka byla propuštěna afebrilní, bez klinických známek infekčního onemocnění. Tato komplikace vedla k tomu, že podání 2. cyklu chemoterapie bylo odloženo o 7 dnů. Dávkové schéma zůstalo beze změny, avšak po dokončení 2. cyklu chemoterapie byl pacientce profylakticky aplikován pegfilgrastim (Neulasta 6 mg inj. sol., 24 hod po dokončení chemoterapie). Ani to však nezabránilo vzniku febrilní neutropenie.

Pacientka byla přijata na Kliniku onkologie a radioterapie FN HK za 7 dnů po aplikaci 2. cyklu paliativní chemoterapie cyklofosamid/Myocet, po kterém byla vzhledem k anamnéze neutropenie grade IV po 1. cyklu chemoterapie pacientce aplikována podkožní injekce pegfilgrastimu (Neulasta 6 mg inj. sol., 24 hod po dokončení chemoterapie). Hlavním symptomem při přijetí byla febrilie (38°C anamnesticky), která se objevila náhle v ranních hodinách a byla doprovázena zimnicí. Pacientka si při přijetí stěžovala na dysurické obtíže a pocit tlaku v oblasti pravého močového. Dále byl přítomen persistující kašel. Pacientka užívala Codein a Stop-tussin, avšak bez většího efektu. Objektivní nález byl kromě oslabeného dýchání bazálně vpravo a hypohdratace bez pozoruhodností. Hmotnost: 61 kg, výška: 170 cm, TK 96/82, TF: 96/min. Tělesná teplota při příjmu byla $38,2^\circ\text{C}$.

V krevním obraze byla výrazná leukopenie (WBC: $0,27 \times 10^9/l$) a neutropenie grade IV (ANC: $0,01 \times 10^9/l$). Parametry červené krevní řady a trombocytů byly v mezích normy (HB: 125 g/l, Htc: 0,367, PLT: $162 \times 10^9/l$). V biochemii kromě elevace jaterních obstrukčních enzymů (GMT: 4,06, ALP: 1,73) při známém metastatickém onemocnění jater byla signifikantní elevace CRP (218,4 mg/l), bez přítomnosti dalších abnormalit. Bezprostředně po přijetí byla odebrána hemokultura na aerobní a anaerobní kultivaci a odběr moči ke kultivačnímu vyšetření. Byl zahájen izolační režim a empiricky parenterální antibiotická terapie kombinací Augmentin 1,2 g nitrožilně po 8 hod, Ciprofloxacin 200 mg nitrožilně po 12 hod a Flukonazol 200 mg nitrožilně po 24 hod. V odpoledních hodinách se ještě vyskytla febrilie $38,6^\circ\text{C}$, která ustoupila po 500 mg intravenózně podaného paracetamolu. Následující den byla při febrilní špičce ($38,6^\circ\text{C}$) znovu odebrána hemokultura. Obě hemokultury i kultivace moči však byly negativní. Na provedeném RTG hrudníku byl obraz atelektázy pravého středního laloku v.s. postiradiační etiologie (stacionární nález v porovnání s 3 týdny starým RTG), bez známek čerstvé zánětlivé infiltrace. Ultrazvukové vyšetření ledvin a vývodných cest močových vyloučilo dilataci dutého systému a morfologické změny ledvinového parenchymu. Z chronické medikace byl ponechán citalopram 20 mg tbl. 1–0–0 a codein 15 mg tbl. 1–0–1. V kombinované antibiotické a antimykotické terapii bylo pokračováno celkem 10 dní. Současně byla prováděna parenterální hydratace – Hartmannův roztok 1 000 ml/den. Další epizody febrilie se u pacientky již nevyskytly. Dle kontrolního krevního obrazu provedeného sedmý den hospitalizace došlo k normalizaci nálezu (WBC: $5,27 \times 10^9/l$, ANC: $3,63 \times 10^9/l$), rovněž hodnota CRP signifikantně poklesla (13,8 mg/l). Pacientka byla po dokončení ATB terapie propuštěna afebrilní, bez výraznějších subjektivních potíží.

Při podání 3. cyklu bylo rozhodnuto o redukci dávky o 25 % (Myocet 78 mg, tzn. 45 mg/m^2 , Endoxan 780 mg, tzn. 450 mg/m^2). Pro profylaxi febrilní neutropenie byl tentokrát zvolen fil-

grastim (Zarzio 48 MU/den). Po 7 dávkách byla provedena kontrola krevního obrazu, kde byla zaznamenána neutropenie (WBC: $2,20 \times 10^9/l$, ANC: $0,95 \times 10^9/l$). Z tohoto důvodu bylo rozhodnuto o podání dalších pěti dávek filgrastimu. Pacientka byla propuštěna domů s tím, že si dalších pět dávek Zarzia aplikuje sama a za 6 dnů se dostaví na ambulanci ke kontrole krevního obrazu. Při dimisi byla ještě profylakticky zajištěna ATB/antimykotickou clonou (Ofloxin 200 mg tbl. à 12 hod, Mycomax 100 mg tbl. à 24 hod). Následující kontrolní krevní obraz provedený cestou ambulance pak zachytil už korelát aktivované myelopoézy (WBC: $31,32 \times 10^9/l$, ANC: $26,66 \times 10^9/l$) a pacientka byla naplánována na přijetí k 4. cyklu chemoterapie. Při přijetí k 4. cyklu chemoterapie byl však v krevním obraze zaznamenán opětovný pokles leukocytů (WBC: $3,39 \times 10^9/l$, ANC: $1,34 \times 10^9/l$). Vzhledem k anamnéze opakovaných epizod neutropenie byl v rámci 4. cyklu chemoterapie po normalizaci krevního obrazu podán pouze Myocet v monoterapii (redukována dávka 75 %, tzn. 78 mg, resp. 45 mg/m^2). Následně bylo podáno 7 dávek Zarzia s dostatečnou odpovědí kostní dřeně (WBC: $6,38 \times 10^9/l$, ANC: $4,79 \times 10^9/l$). Pacientce bylo vydáno dalších pět dávek Zarzia, které si aplikovala doma.

Podání 5. a 6. cyklu chemoterapie pak proběhlo v monoterapii Myocet (78 mg, resp. 45 mg/m^2) s podporou filgrastimu (Zarzio 48 MU/den, celkem 5 dávek) po každém cyklu chemoterapie. K dalším komplikacím ve smyslu myelotoxicity již nedošlo. Pacientka dokončila 6 původně plánovaných cyklů paliativní chemoterapie, avšak za cenu redukce dávky chemoterapie o 25 % od 3. cyklu a přechodu na monoterapii Myocet od 4. cyklu.

Výsledky

Neutropenie grade IV a febrilní neutropenie se u pacientky projevy již po prvním, resp. druhém cyklu chemoterapie. To je v souladu se známým faktem, že ke vzniku epizody závažné neutropenie dochází nejčastěji během prvních dvou cyklů chemoterapie [3]. První epizoda neutropenie byla zvládnuta kombinací antibiotické a antimykotické terapie. Ve snaze

zkrátit hospitalizaci a umožnit včasné podání 2. cyklu chemoterapie bylo současně zahájeno podání filgrastimu v dávce 48 MU/den. Po 5 dnech podávání filgrastimu došlo k normalizaci krevního obrazu a pacientka mohla být propuštěna. Druhý cyklus byl podán ve stejném složení, avšak pacientce byl 24 hod po ukončení chemoterapie podán pegfilgrastim v jedné dávce. Ani to však nezabránilo vzniku febrilní neutropenie. Epizoda febrilní neutropenie byla úspěšně zvládnuta kombinovanou antibiotickou a antimykotickou léčbou během desetidenní hospitalizace. V souladu s platnými doporučeními nebyl při léčbě vzhledem k předchozí profylaktické aplikaci pegfilgrastimu použit znovu růstový faktor myeloidní řady (důvodem je dlouhodobé působení pegfilgrastimu). 3. cyklus byl podán s redukcí dávky o 25 % a se zajištěním pacientky celkem 12 dávkami filgrastimu. To mělo za následek akcentovanou stimulaci myelopoézy doprovázenou zvýšením bílé krevní řady v periferní krvi, po které však došlo k opětovnému poklesu leukocytů. Po normalizaci krevního obrazu byl podán 4. cyklus chemoterapie, tentokrát však již v monoterapii (Myocet 78 mg, resp. 45 mg/m²). Po něm bylo postupně aplikováno celkem 12 dávek filgrastimu s dostatečným efektem na myelopoézu. Podání 5. a 6. cyklu pak proběhlo ve stejném složení jako 4. cyklus. Po obou cyklech byla pacientka zajištěna 5 dávkami filgrastimu. K dalším projevům myelotoxicity již nedošlo. I přes profylaktické použití G-CSF jsme se tedy nevyhnuli nutnosti redukovat dávku a složení chemoterapie.

Diskuze

Primární profylaxe febrilní neutropenie by měla být rutinní praxí u režimů, při kterých riziko jejího vzniku přesahuje 20 %. Toto doporučení platí zejména pro protinádorovou léčbu podávanou s kurativním záměrem. U paliativní léčby je její užití racionální, pokud podávaná léčba prokazatelně prodlužuje celkové přežití nebo dobu do progresu onemocnění. Alternativou použití růstových faktorů v paliativní léčbě, zejména v případě, pokud je cílem pouze zmírnění symptomů, zůstává redukce dávky chemoterapie, podání chemoterapie až po

spontánní úpravě krevního obrazu či volba méně rizikového režimu [3].

Problematickou otázkou zůstává, kdy v profylaxi užít filgrastim a kdy pegfilgrastim, pegylovaný přípravek s prodlouženou dobou působení. Co se týče účinnosti obou preparátů, doposud není dostatek dat, která by jednoznačně podpořila nadřazenost pegfilgrastimu. Některé čerstvě provedené retrospektivní studie však naznačují nižší riziko hospitalizace při profylaktickém použití pegfilgrastimu [4]. Jisté tedy zatím je, že účinnost pegfilgrastimu není nižší než filgrastimu [2]. Nezanedbatelným faktorem je cena podpůrné léčby. Studie zkoumající cost-efektivitu režimů využívajících filgrastim (Neupogen) vč. jeho biosimilars (Zarzio) a pegfilgrastim (Neulasta) k profylaxi chemoterapií indukované febrilní neutropenie provedená v evropských státech G5 vedla k závěru, že použití Zarzia je ekonomicky výhodnější než použití Neulasty (pegfilgrastim) i originálního přípravku Neupogen [2]. V případě použití filgrastimu v mimonemocničním prostředí může vzhledem k nutnosti opakovaného podkožního podání představovat problém compliance. Tento problém odpadá u pegfilgrastimu, kde u pacientů s předpokladem horší compliance je možnost aplikovat jedinou podkožní injekci ještě za hospitalizace. Stále je však nutné dodržet podmínku odstavu 24 hod od dokončení chemoterapie.

Výsledků svědčících o jednoznačné efektivitě G-CSF v terapii febrilní neutropenie je méně, než je tomu v případě profylaxe. Použití filgrastimu vede ke zkrácení délky hospitalizace a času nutného k normalizaci počtu neutrofilů. Nesnižuje však úmrtnost na febrilní neutropenii [5]. Z tohoto důvodu je použití G-CSF v léčbě febrilní neutropenie vyhrazeno zejména pro stavy, kde zkrácení doby trvání neutropenie i v řádu jednoho dne může hrát pro pacienta zásadní roli. Pacienti, u kterých byl použit filgrastim v profylaxi, by měli v jeho užívání dále pokračovat i po vzniku febrilní neutropenie. U pacientů, kteří při profylaxi obdrželi pegfilgrastim, se však pro jeho delší biologickou aktivitu další podání G-CSF nedoporučuje [6]. Vzhledem k tomu, že doposud není dostatek

důkazů k použití pegfilgrastimu v terapii febrilní neutropenie, měl by v této indikaci být použit přednostně filgrastim [7]. V případě pacientů, u kterých nebyla profylaxe G-CSF provedena, se doporučuje při její indikaci zvážit přítomnost rizikových faktorů, kterými jsou např. věk nad 65 let, těžká neutropenie nebo předpoklad jejího protrahovaného průběhu, pneumonie, invazivní mykotická infekce, vznik febrilní neutropenie za hospitalizace nebo anamnéza již proběhlé febrilní neutropenie. Přítomnost uvedených rizikových faktorů by měla vést k použití G-CSF.

Kombinace cyklofosfamid/Myocet patří k režimům s poměrně značným rizikem myelotoxicity. Ve studii porovnávající účinnost režimů cyklofosfamid/Myocet a cyklofosfamid/epirubicin v první linii léčby metastatického karcinomu prsu se neutropenie grade IV vyskytla u 67 % pacientek léčených kombinací cyklofosfamid/Myocet (cyklofosfamid 600 mg/m², Myocet 75 mg/m²). Protrahovaná neutropenie grade IV byla zaznamenána u 26 % pacientek léčených tímto režimem [8]. Jiná, tentokrát retrospektivní studie shrnující výsledky léčby metastatického karcinomu prsu kombinací cyklofosfamid/Myocet (cyklofosfamid 600 mg/m², Myocet 60 mg/m²) uvádí výskyt grade I–II neutropenie u 71 % pacientek. K výskytu grade III–IV leukopenie v této studii nedošlo [9].

Závěr

Pacientka dokončila 6 původně plánovaných cyklů paliativní chemoterapie, avšak za cenu redukce dávky chemoterapie o 25 % od 3. cyklu a přechod na monoterapii Myocet od 4. cyklu. Podání filgrastimu při vzniku neutropenie grade IV po 1. cyklu chemoterapie vedlo k rychlejší normalizaci krevního obrazu, a tím ke zkrácení časové prodlevy potřebné k bezpečnému podání 2. cyklu. Podání pegfilgrastimu nezabránilo vzniku febrilní neutropenie po 2. cyklu chemoterapie. Vzhledem k opakovaným projevům myelotoxicity byl 3. cyklus chemoterapie podán s redukcí dávky o 25 % a po jeho dokončení byl aplikován filgrastim. Celkem bylo podáno 12 dávek filgrastimu, které vedly k přechodné stimulaci myelopoézy, po které

však došlo k opětovnému poklesu leukocytů. V rámci 4. cyklu byl proto podán pouze Myocet v monoterapii s následným podáním filgrastimu. Stejně bylo postupováno i při podání 5. a 6. cyklu. K dalším komplikacím ve smyslu myelotoxicity již nedošlo. Podávání G-CSF bylo dobře tolerováno. Během léčby jsme se u pacientky nesetkali s žádným z nežádoucích účinků běžně popisovaných v souvislosti s podáváním G-CSF.

Je zřejmé, že podání faktorů stimulujících myelopoézu snižuje incidenci febrilní neutropenie a dobu jejího trvání. Ne vždy se však při jejich použití vyhneme nutnosti redukovat dávku a složení původně zamýšlené chemoterapie. K tomuto postupu se budeme patrně přiklánět častěji v případech paliativní léčby.

Literatura

1. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011; 47(1): 8–32.
2. Aapro M, Cornes P, Abraham I. Comparative cost-efficiency across the European G5 countries of various regimens of filgrastim, biosimilar filgrastim, and pegfilgrastim to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Oncol Pharm Pract* 2012; 18(2): 171–179.
3. Doporučení pro léčbu hematologických toxicit. In: Modrá kniha České onkologické společnosti. linkos.cz [online]. Česká onkologická společnost ČLS JEP. 16. vyd. platnost od 1. 2. 2013. Brno: Masarykův onkologický ústav 2013: 184–192. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/files/modra-kniha/8.pdf>.
4. Naeim A, Henk HJ, Becker L et al. Pegfilgrastim prophylaxis is associated with a lower risk of hospitalization of cancer patients than filgrastimprophylaxis: a retrospective United States claims analysis of granulocyte

colony-stimulating factors (G-CSF). *BMC Cancer* 2013; 13: 11.

5. Clark OA, Lyman GH, Castro AA et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005; 23(18): 4198–4214.

6. Johnston E, Crawford J, Blackwell S et al. Randomized, dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18(13): 2522–2528.

7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloid Growth Factors Version 1.2013. 2013. National Comprehensive Cancer Network. Dostupné z: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf.

8. Chan S, Davidson N, Juozaityte E et al. Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15(10): 1527–1534.

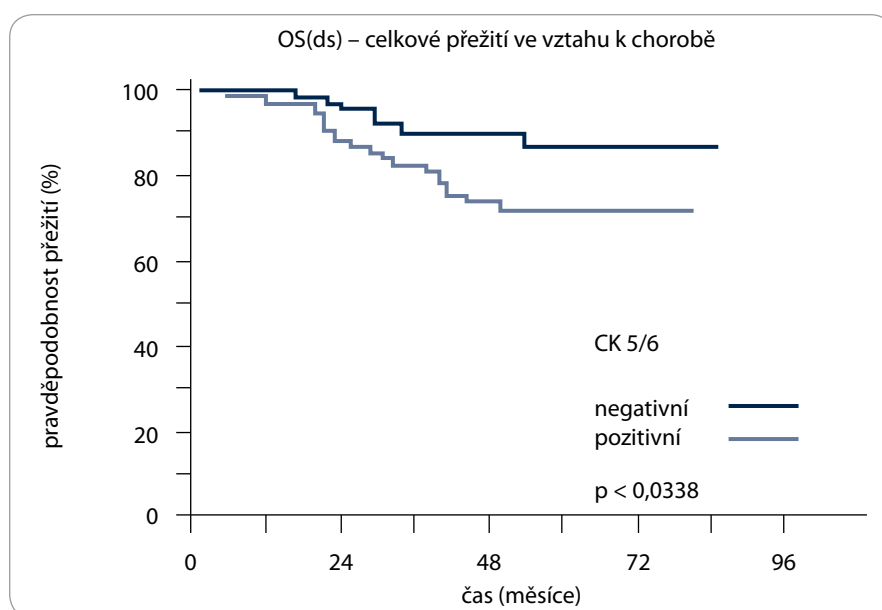
9. Livi L, Meattini I, Cardillo Cde L et al. Non-pegylated liposomal doxorubicin in combination with cyclophosphamide or docetaxel as first-line therapy in metastatic breast cancer: a retrospective analysis. *Tumori* 2009; 95(4): 422–426.

ERRATUM

Erratum

V *Klin Onkol* 2012; 25(3) byla ve článku „Svoboda M. et al. Triple-negativní karcinom prsu: analýza souboru pacientek diagnostikovaných a/nebo léčených v Masarykově onkologickém ústavu v letech 2004 až 2009“ chybně vytištěna legenda u grafu č. 4. Autorům se omlouváme a níže přikládáme opravenou verzi grafu č. 4.

An incorrect legend for the Graph 4 was published in „Svoboda M, Navrátil J, Fabian P et al. Triple-Negative Breast Cancer: Analysis of Patients Diagnosed and/or Treated at the Masaryk Memorial Cancer Institute between 2004 and 2009“, *Klin Onkol* 2012; 25(3). We apologize to all the authors and enclose the corrected version of the Graph 4.



Graf 4. Křivka celkového přežití ve vztahu k chorobě OS(ds) u pacientek s TNBC v závislosti na nádorové expresi CK5/6.

Spontánní remise akutní myeloidní leukemie – klinické případy jednoho centra

Spontaneous Remission of Acute Myeloid Leukemia – a Single Center Case Reports

Pachner M., Vokurka S., Koza V., Svoboda T., Hrabětová M., Jindra P., Lysák D., Vozobulová V., Schützová M., Karas M.

Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň

Souhrn

Východiska: Akutní myeloidní leukemie je maligní onemocnění charakterizované klonální expanzí nezralých buněk krvetvorby – myeloblastů – v kostní dřeni. Léčba s využitím intenzivní chemoterapie u pacientů ve vyšším věku (nad 60 let) má však neuspokojivé výsledky. Do popředí zde vystupuje léčba konzervativní zahrnující náhradu deficitu trombocytů a erytrocytů transfuzemi a léčbu infekčních komplikací. Může být zvažována také léčba hypometylujícími látkami (azacytidine, decitabine). **Cíl:** Cílem tohoto sdělení je popis fenoménu „spontánní remise“, o kterém v české literatuře dosud nebylo pojednáváno. Uvádíme dvě kazuistiky z našeho centra, kdy pacienti splnili kritéria diagnózy akutní myeloidní leukemie, nebyli léčeni chemoterapií, a přesto došlo k remisi, resp. přechodné regresi základního onemocnění. **Závěr:** Základní mechanismy spontánní remise akutní myeloidní leukemie zůstávají nejasné, ale předpokládá se vztah k předchozím aplikacím krevních transfuzí nebo proběhlé těžké systémové infekci, kdy podíl na efektu mohou mít protilátky dárce obsažené v podávaných transfuzích nebo indukovaná silná imunitní odpověď, např. po sepsi.

Klíčová slova

remise spontánní – leukemie myeloidní akutní – seps – infekce – cytologie – erytrocyty – transfuze – cytogenetika

Summary

Background: Acute myeloid leukemia is a malignant disease characterized by clonal expansion of immature hematopoietic cells – myeloblasts – in the bone marrow. Intensive chemotherapy treatment in elderly patients (over 60) has disappointing results. In these patients, conservative treatment, including compensation of deficiency of red blood cells and platelets by transfusions and treatment of infectious complications is recommended. Also, relatively new treatment with hypomethyl agents (azacytidine, decitabine) could be used. **Design:** The idea of this article is to present a 'spontaneous remission' phenomenon, which has not been published in Czech literature yet. In this article, we present 2 case studies of our patients who were diagnosed with acute myeloid leukemia, were not treated with chemotherapy and spontaneously reached remission of acute myeloid leukemia. **Conclusion:** The mechanisms of the spontaneous remission remain unclear, but we assume positive effect of a severe systemic infection or previous applications of blood transfusions. Antibodies in blood transfusions and a strong immune response to sepsis may have contributed to spontaneous remission.

Key words

spontaneous remission – acute myeloid leukemia – sepsis – infection – cytology – erythrocyte transfusion – cytogenetics

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

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

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

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



MUDr. Martin Pachner

Hematologicko-onkologické oddělení

FN Plzeň

Alej Svobody 80

304 60 Plzeň

e-mail: pachnerm@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 3. 2012

Přijato/Accepted: 20. 2. 2013

Úvod

Akutní myeloidní leukemie (AML) je maligní onemocnění krvetvorby, které vzniká maligní transformací hematopoetické buňky. Vytváří se klonální nezralé elementy – blasty, které již nejsou schopné další diferenciace a jejich proliferace se zcela vymyká autoregulačním mechanismům. Dochází tak ke kumulaci těchto elementů v kostní dřeni a k jejich vyplavování do periferní krve. Zásadní význam pro patogenезu AML mají genetické změny, chromozomální aberace (prokazatelné cytogenetickým vyšetřením), na jejichž podkladě vznikají fúzní geny, které jsou součástí transkripčních faktorů. Výsledkem je deregulace vývoje krvetvorné buňky a vznik leukemie. Diagnostická kritéria AML a jednotlivých podskupin včetně prognostických znaků jsou definována podle kritérií aktuální WHO klasifikace nádorů hematopoézy [1,2].

Intenzivní léčba AML zahrnuje ve svém úvodu indukční chemoterapii využívající kombinaci cytosinarabiosidu (Ara-C) a antracyklinů s cílem navodit kompletní remisi nemoci, tj. potlačit leukemickou populaci pod hranici morfologické detekce a dosáhnout regenerace fyziologické krvetvorby. Další fázi léčby pak představuje doplnění několika cyklů chemoterapie s vysokými dávkami Ara-C a v řadě případů pak podle individuální rizikovosti také alogenní transplantace krvetvorných buněk. Takto intenzivní léčba pacientů ve vyšším věku (nad 60 let) je však poměrně riziková a má neuspokojivé výsledky z důvodu nižší tolerance intenzivní chemoterapie a současně také z důvodů vyšší rezistence AML na podávaná cytostatika [2]. Pro starší pacienty s AML s myelodysplastickými změnami, pro které není vhodná léčba intenzivní vysokodávkovanou chemoterapií, existuje poměrně nová léčba hypometylačními látkami (azacitidine, decitabine). Paliativní terapie pak sestává z nízkých dávek cytarabinu, cytoredukční léčby hydroxyureou a komplexní podpůrné péče [3].

V dostupné zahraniční literatuře byl již opakovaně popsán fenomén tzv. spontánní remise (SR) AML, kdy u pacientů, kteří nebyli léčeni chemoterapií (např. z důvodu věku, přidružených nemocí, celkově nepříznivého stavu), došlo

k spontánní regresi a vymizení blastů z periferní krve i kostní dřeni. SR má obvykle krátké trvání (v průměru 7,7 měsíce) a byly zdokumentovány dokonce i kompletní cytogenetické remise [4].

Z důvodu zajímavosti tématu a jeho absence v české literatuře jsme se rozhodli ověřit případy výskytu spontánních remisí AML u pacientů našeho pracoviště během posledních pěti let. V období 2006–2010 bylo na našem pracovišti diagnostikováno 268 pacientů s AML, z nichž 61 nepodstoupilo intenzivní léčbu chemoterapií. Ze skupiny těchto 61 konzervativně léčených pacientů popisujeme následující případy.

Případ 1

66letá pacientka M. H. po parciální resekci levého prsu s exenterací axily pro karcinom v roce 2005, s následně podstoupenou aktinoterapií a hormonální léčbou (anastrozol, pak exemestan pro suspektní metastázy do skeletu, které se však nepotvrdily, pacientka od operace v kompletní remisi karcinomu prsu), léčená pro arteriální hypertenzi a stav po infarktu myokardu s nestabilní anginou pectoris, byla odeslána na naše pracoviště v květnu 2009 pro leukopenii – leukocyty $1,8 \times 10^9/l$ (10 % blasty), mírnou anémii – hemoglobin 114 g/l, trombocyty $230 \times 10^9/l$. V aspirátu kostní dřeni byla zastižena 75% infiltrace myeloidními blasty (peroxidáza pozitivní) s expresí antigenů CD 34, 71, 117. Cytogeneticky byly prokázány komplexní změny s klonálním vývojem, metodikou FISH v 80 % interfázních jader trizomie *MLL* (Mixed-Lineage Leukemia) genu. Vyšetření molekulárně genetické nebylo provedeno (biologický materiál pro vyšetření již není k dispozici). S ohledem na věk, celkový stav a přidružená onemocnění byla indikována symptomatická léčba. V následném období pěti měsíců v 6–10/2009 docházela pacientka na pravidelné kontroly a hodnoty krevního obrazu se pohybovaly v rozmezí: leukocyty $1,0\text{--}3,4 \times 10^9/l$, hemoglobin 85–115 g/l, trombocyty $187\text{--}200 \times 10^9/l$ a ke korekcím anémie bylo podáno postupně celkem 8 transfuzních jednotek erytrocytární resuspenze. V říjnu 2009 byla pacientka pět měsíců od diagnózy komplikována frakturou kotníku, rozvo-

jem flebotrombózy dolní končetiny, stafylokokovou pneumonií a pancytopenií: leukocyty $0,3 \times 10^9/l$, hemoglobin 86 g/l, trombocyty $20 \times 10^9/l$. Byla zajištěna dlouhodobá kombinovaná intenzivní antimikrobiální léčba (postupně použit ciprofloxacin, ceftriaxon, imipenem, teikoplanin, klarithromycin, vancomycin, amphotericin B) a opakovaně aplikovány transfuze erytrocytů. Stav se postupně stabilizoval a byla možná opět domácí a ambulantní péče. V lednu 2010 dosahovaly parametry krevního obrazu hodnot: leukocyty $10,0 \times 10^9/l$, hemoglobin 80 g/l, trombocyty $370 \times 10^9/l$ a v aspirátu kostní dřeni byla zastižena populace jen 4 % blastů a dle cytogenetického vyšetření jen ve 3 mitózách z 20 nalezeny komplexní změny popisované při zachytu. Dle FISH analýzy byla přítomna jen 4 % jader s trizomií *MLL* genu. Další průběh byl komplikován periprotektálním abscesem s nutností chirurgického řešení. Pacientka zemřela v květnu 2010, dvanáct měsíců od stanovení diagnózy AML, na progresi AML a přidružené infekční komplikace s hodnotami krevního obrazu: leukocyty $96 \times 10^9/l$ (80 % blasty), hemoglobin 107 g/l, trombocyty $130 \times 10^9/l$.

Případ 2

66letá pacientka J. D. byla původně hospitalizována v červenci 2006 pro tachykardii, bolesti na hrudi a dekompenzaci diabetu. Z důvodu změn v krevním obraze – leukocyty $16,0 \times 10^9/l$ (posun doleva bez přítomnosti blastů), hemoglobin 93 g/l, trombocyty $54 \times 10^9/l$ – byla provedena sternální punkce a v aspirátu dřeni zastižena 70% infiltrace myeloidními blasty (peroxidáza pozitivní) s přítomností Auerových tyčí, s expresí antigenů CD 11, 13, 14, 15, 33, 56, 71, se zvýšenou expresí P-glykoproteinu a s průkazem komplexních aberací karyotypu. Zpětně bylo provedeno vyšetření molekulárně genetické, kde *NPM1* pozit., *FLT3/ITD* negat., *FLT 3* mutace neprokázána, *MLL-PTD* negat., *BAALC* nízká exprese. S ohledem na celkový stav, věk a přidružená onemocnění byla indikována symptomatická léčba. V období 7–9/2006 byly opakovaně aplikovány transfuze erytrocytů a trombocyty. V říjnu 2006, tři měsíce od diagnózy,

byla pacientka hospitalizována pro kardiální dekompenzaci, uroinfekt (Enterococcus faecalis), pneumonii (ve sputu Enterococcus faecalis a Stenotrophomonas maltophilia), flebotrombózou dolní končetiny a následně přechodnou těžkou pancytopenií: leukocyty $0,5 \times 10^9/l$, hemoglobin 65 g/l, trombocyty $1 \times 10^9/l$. Při zajištěné antimikrobiální léčbě (ceftriaxon, ketokonazol, trimethoprim-sulfamethoxazol) a po opakovaných transfuzích erytrocytů a trombocytů se krevní obraz stabilizoval: leukocyty $25,0 \times 10^9/l$ s posunem doleva a bez přítomnosti blastů, hemoglobin 115 g/l, trombocyty $203 \times 10^9/l$. Kontrolní vyšetření kostní dřeně nebylo provedeno. V období následných dvanácti měsíců v 11/2006–11/2007 byly pacientce ke korekci anémie opakovaně podávány transfuze erytrocytů a hodnoty krevního obrazu kolísaly v hodnotách: leukocyty $15–30 \times 10^9/l$ bez průkazu blastů v diferenciálním rozpočtu, hemoglobin 50–80 g/l, trombocyty $60–80 \times 10^9/l$. V prosinci 2007, 17 měsíců od diagnózy, pacientka zemřela na prudkou progresi AML se vzestupem leukocytů o $330 \times 10^9/l$ během deseti dní (vzestup leukocytů z $13,1 \times 10^9/l$ na hodnotu $343,6 \times 10^9/l$).

Přehled popsanych příčin spontánní remise dle literárních údajů ukazuje tab. 1.

Diskuze

Základní mechanismy SR AML zůstávají nejasné, ale předpokládá se vztah k předchozím aplikacím krevních transfuzí nebo proběhlé těžké systémové infekci [5]. Existuje však i řada případů bez těchto souvislostí [6–8]. Při transfuzích krve se může na efektu podílet přímý cytotoxický vliv protilátek v séru dárce, stejně jako např. zvýšené množství NK (natural killers) buněk a alogenních lymfocytů indukujících reakci štěpu proti leukemii (graft versus leukemia – GVL). V souvislosti s proběhlou těžkou systémovou infekcí a sepsí může významnou roli sehrát indukce silné imunitní odpovědi vedoucí ke zvýšení hladiny TNF-alfa (tumor necrosis factor-alfa), INF-gama (interferon-gama), gamaglobulinů, IL-2 (interleukin-2) a zvýšení aktivity NK buněk, cytotoxických T lymfocytů a makrofágů [5].

Tab. 1. Přehled popsanych příčin spontánní remise dle literárních údajů.

Příčina	Mechanismy
infekční (seps)	TNF-alfa, IL-2, INF-gama hypergamaglobulinemie (spojená s lepším imunitním rozpoznáním nádorových buněk) faktory vedoucí k proliferaci NK buněk zvýšení aktivity NK buněk, cytotoxických T lymfocytů a makrofágů
polytransfuze	protilátky v transfuzních přípravcích přímé cytotoxické protilátky v séru dárce allogenní lymfocyty s efektem podobným GVL zvýšené množství NK buněk obsažené v transfuzích

Spontánní remise AML jsou vzácným fenoménem a např. v období od prvního popisu případu v roce 1878 [9] do roku 1955 bylo referováno okolo stovky pacientů, od roku 1955 pak okolo padesáti [10]. Ze skupiny našich 61 pacientů, u kterých jsme v období let 2006–2010 indikovali konzervativní symptomatický postup, jsme vysledovali celkem dva případy, u kterých byla jasně diagnostikována nesporná AML. U prvního případu, kdy šlo o prognosticky nepříznivou AML (cytogeneticky komplexní aberace, trizomie *MLL* genu), došlo jistě ke spontánní remisi onemocnění (dle cytologie z kontrolní sternální punkce včetně provedení cytogenetického vyšetření kostní dřeně). Předchozí karcinom prsu léčený hormonální terapií nemohl korelovat s množstvím blastů v kostní dřeni, jelikož od stanovení diagnózy AML byla pacientka po této stránce zcela v remisi (bez průkazu metastáz dle PET CT). Lze tedy v tomto smyslu uvažovat pouze o vlivu předchozí aktinoterapie na vznik AML (sekundární AML). U případu 2 šlo o nepříznivou AML dle cytogenetického vyšetření (komplexní aberace), dle molekulární genetiky byla prokázána *NPM1* mutace a negat. FLT3/ITD, což je spojeno s dobrou prognózou v případě, že cytogeneticky nebyly prokázány komplexní aberace. Kontrolní vyšetření kostní dřeně nebylo provedeno, proto lze hovořit pouze o přechodném zlepšení parametrů krevního obrazu s poměrně dlouhotrvající (17 měsíců) přechodnou regresí AML. Remise, resp. regrese AML, následovaly po období infekčních komplikací, s nutností podávání transfuzí. U obou případů byla remise, resp. regrese AML provázena alespoň přechodnou pancytopenií.

V literatuře [4] dále existuje úvaha o vlivu hypergamaglobulinemie, která může hrát roli v mechanismech spontánní remise – vzrůst protilátek, které produkují NK buňky, cytotoxické T lymfocyty a aktivované makrofágy s lepším „rozpoznáním“ patologických buněk, opsonizací a adhezí. Elfo séra však nebylo v obou případech provedeno.

Závěr

Přesné poznání mechanismů spontánní remise u AML by mohlo být přínosem pro vývoj nových způsobů léčby této malignity, např. s využitím buněčné terapie. Vzhledem k nízké frekvenci výskytu tohoto fenoménu však nelze cílit prospektivní studie.

Literatura

1. Swerdlow SH, Campo E, Lee Harris NL et al (eds). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Lyon, France: IARC 2008: 111–147.
2. Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J et al (eds). Hematologie, přehled maligních hematologických nemocí. 2. vyd. Praha: Grada 2008: 29–37.
3. Češka R, Tesářík V, Dítě P et al (eds). Interna. 1. vyd. Praha: Triton 2010.
4. Fozza C, Bellizzi S, Bonfigli S et al. Cytogenetic and hematological spontaneous remission in a case of acute myelogenous leukemia. Eur J Haematol 2004; 73(3): 219–222.
5. Trof RJ, Beishuizen A, Wondergem MJ et al. Spontaneous remission of acute myeloid leukaemia after recovery from sepsis. Neth J Med 2007; 65(7): 259–261.
6. Tsukada T, Kobayashi K, Otsuji N et al. Spontaneous transient remission in adult acute myeloid leukemia. Rinsho Ketsueki 1989; 30(2): 227–231.
7. Spadea A, Latagliata R, Martinelli E et al. Transient spontaneous remission in a case of adult acute myelogenous leukemia. Br J Haematol 1990; 76(1): 154.
8. Paul R, Remes K, Lakkala T et al. Spontaneous remission in acute myeloid leukemia. Br J Haematol 1994; 86(1): 210–212.
9. Eisenlohr C. Leukaemia lientis: Lymphatic and medullary mit multiplen Gehirnervenlähmungen. Virchows Arch A 1878; 73: 56–73.
10. Maywald O, Buchheidt D, Bergman J et al. Spontaneous remission in adult acute myeloid leukemia in association with systemic bacterial infection – case report and review of the literature. Ann Hematol 2004; 83(3): 189–193.

Adjuvatní radioterapie karcinomu prsu s využitím Active breathing control – moderate inspiration breath-hold – kazuistika

Breast Cancer Adjuvant Radiotherapy Using Active Breathing Control-Moderate Inspiration Breath-Hold – a Case Report

Vrána D.^{1,2}, Čwierotka K.¹, Lukešová L.¹

¹ Onkologická klinika LF UP v Olomouci, Olomouc

² Oddělení toxikogenomiky, Centrum toxikologie a zdravotní bezpečnosti, Státní zdravotní ústav, Praha

Souhrn

Východiska: Dýchací pohyby během dechového cyklu představují signifikantní problém v průběhu radioterapie v oblasti hrudníku. Existuje několik možných metod, jak tuto situaci vyřešit. **Případ:** Použili jsme metodu aktivní kontroly dýchání se zadržením dechu ve středně hlubokém nádechu v případě adjuvantní radioterapie pacientky s karcinomem prsu. **Výsledky:** Při srovnání DVH (dose-volume histogram) bez použití ABC zařízení byla dávka na srdce $V_{25} = 6,95\% = 34 \text{ cm}^3$, $V_{30} = 5,36\%$, $V_{45} = 1,71\%$, D mean 6,2 Gy, avšak v případě použití ABC zařízení $V_{25} = 1,96\% = 8,77 \text{ cm}^3$, $V_{30} = 1,26\%$, $V_{45} = 0\%$, D mean = 2,58 Gy. Dávka na levou plicí byla v prvním případě $V_{20} = 31,2\%$, D mean = 15,9 Gy a s ABC zařízením $V_{20} = 26,99\%$ a D mean 13,6 Gy. Dávka na pravou plicí, míchu a pokrytí cílového objemu byla v obou případech srovnatelná. **Závěr:** Dle našich zkušeností ABC zařízení představuje jednoduchou metodu, jak vyřešit problém s dýchacími pohyby v průběhu radioterapie.

Klíčová slova

radioterapie – adjuvantní léčba – active breathing control – karcinom prsu – reprodukovatelnost záření

Summary

Background: Chest movements during the breathing cycle represent a significant problem during radiotherapy of target volumes in the chest. There are several methods how to solve this problem. **Case:** We have used Active breathing control-moderate inspiration breath-hold device in the case of adjuvant treatment of breast cancer. **Results:** Comparing the DVH (dose-volume histograms) without ABC the heart dose is $V_{25} = 6,95\% = 34 \text{ cm}^3$, $V_{30} = 5,36\%$, $V_{45} = 1,71\%$, D mean 6,2 Gy, however in the case of using ABC device $V_{25} = 1,96\% = 8,77 \text{ cm}^3$, $V_{30} = 1,26\%$, $V_{45} = 0\%$, D mean = 2,58 Gy. The dose delivered to left lung was in the first case $V_{20} = 31,2\%$, D mean = 15,9 Gy and with ABC device $V_{20} = 26,99\%$ a D mean 13,6 Gy. Doses delivered to right lung, cord and target volume coverage were similar in both situations. **Conclusion:** According to our experience ABC device represents simple technique how to solve problems with chest movements during radiotherapy.

Key words

radiotherapy – adjuvant therapy – active breathing control – breast cancer – radiotherapy reproducibility

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. David Vrána, Ph.D.

Onkologická klinika LF UP v Olomouci

I. P. Pavlova 6

775 20 Olomouc

e-mail: davvrana@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 24. 1. 2013

Přijato/Accepted: 13. 2. 2013

Úvod

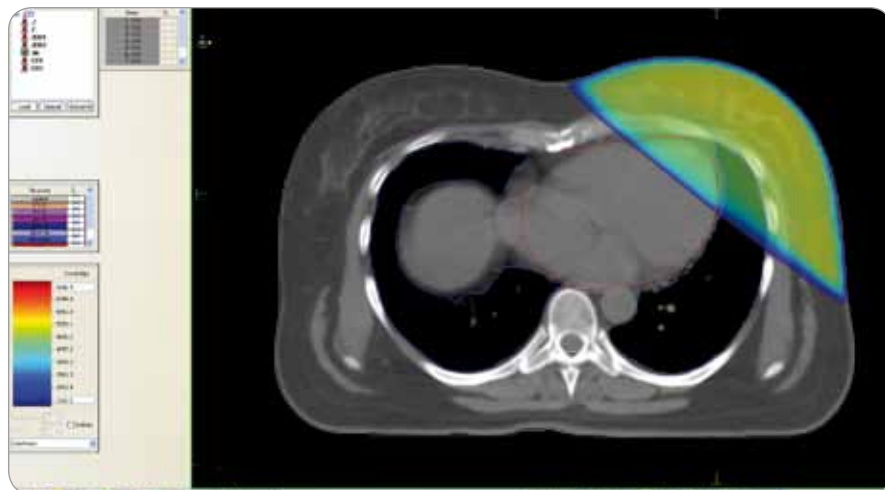
Adjuvantní radioterapie karcinomu prsu po prs zachovném výkonu hraje spolu s adekvátním chirurgickým výkonem zásadní roli v lokální kontrole časného karcinomu prsu. Značným problémem pro plánování radioterapie jsou dýchací pohyby hrudníku, které snižují inter-frakcionální a intra-frakcionální reprodukovatelnost radioterapie. Řada studií poukazuje na zvýšenou kardiální morbiditu při radioterapii levostranného prsu. Aktivní kontrola dýchání (active breathing control – ABC) s použitím zadržení dechu ve středně hlubokém nádechu (moderate inspiration breath-hold) představuje jednu z možností, jak redukovat ozáření zdravých tkání (organs at risk – OAR) během radioterapie cílových orgánů (target volume – TV) v ob-

lasti hrudníku a současně zlepšit reprodukovatelnost radioterapie [1]. Zařízení pro ABC umožňuje dočasné znehybnění hrudníku, a tím omezení dýchacích pohybů, což dovoluje redukcii velikosti cílového objemu (planning target volume – PTV), a tím i redukcii dávky na OAR za současného dodržení a eventuální eskalace dávky na cílové struktury.

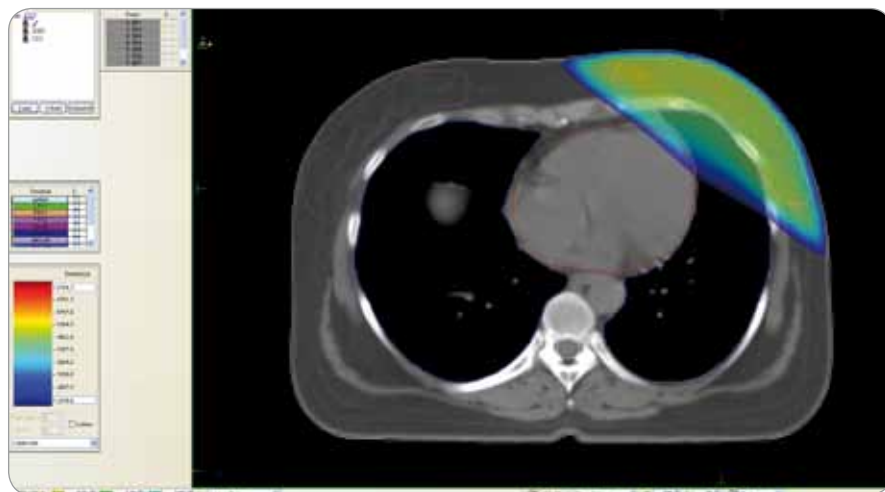
Popis případu

V naší kazuistice jde o 41letou pacientku s invazivním ductálním karcinomem prsu s mutací BRCA1, GII, triple-negativním, Ki67 90 %, bez závažných interních komorbidit po neoadjuvantní chemoterapii 4krát AC v třítydenním podání + 12krát Paclitaxel + CBDCA v týdenním režimu, po prs zachovném výkonu s exenterací axily s pooperačním

stagingem ypT0ypN0cM0. Následovat měla v souladu s běžným standardem [2] radioterapie 50 Gy s boostem na oblast lůžka tumoru do 66 Gy, s denní frakcionací 2 Gy. Lůžko tumoru bylo lokalizováno na základě peroperačně umístěných klipů. Technika dosycení formou zevní radioterapie byla provedena na základě přání pacientky, která nesouhlasila s nabízenou brachyterapií. Po provedení obvyklého plánovacího CT po 5 mm a spočtení plánu jsme konstatovali neakceptovatelnou dávku na srdce (a to zejména levou komoru), proto jsme se rozhodli pro použití přístroje ABC. Po nacvičení procedury s pacientkou jsme opakovali plánovací CT. Pro plánování byla použita technika 7 polí s dalšími 2 poli k dosycení lůžka tumoru (Energie mix 6 MeV + 18 MeV), lineární urychlovač Elekta Synergy, plánovací systém XiO. Dávka byla normalizovaná tak, aby 95 % PTV bylo pokryto 95–107 % předepsané dávky. Pacientka byla před procedurou důsledně poučena o významu a mechanismu použití ABC přístroje. Byla instruována, aby klidně dýchala a aby zadržela dech v momentě, kdy je přístrojem omezen proud vzduchu (80 % objemu maximálního nádechu). V tomto momentě byla zahájena radioterapie po dobu 25–30 s. Následně byla radioterapie přerušena a pacientce bylo umožněno volně dýchat. Celý postup se opakoval až do aplikace plné frakce radioterapie. Pro aplikaci jedné frakce radioterapie (2 Gy) je nutno 15–20krát zadržet dech, tedy 1–2krát na každé ozařované pole. Tento postup je s pacientem edukační sestrou opakovaně nacvičen. Radioterapie tedy probíhá vždy pouze ve stejné fázi dechového cyklu. Kazuistika pacientky s karcinomem prsu, kdy první plánovací CT bylo pořízeno bez použití ABC přístroje, následující CT bylo provedeno s použitím ABC zařízení. I z běžného pohledu na CT byl zřejmý rozdíl ve vzdálenosti srdce (a to zejména levé komory) od hrudní stěny v prvním a druhém případě (obr. 1, 2), což umožnilo zásadně redukovat dávku na rizikové orgány za současného dodržení dávky na cílové struktury. Rozdíl byl dále ještě markantnější při pohledu na DVH (dose-volume histogramy), viz obr. 3, 4. V prvním případě byla dávka na srdce V25 = 6,95 % = 34 cm³,



Obr. 1. Plán bez použití ABC zařízení.

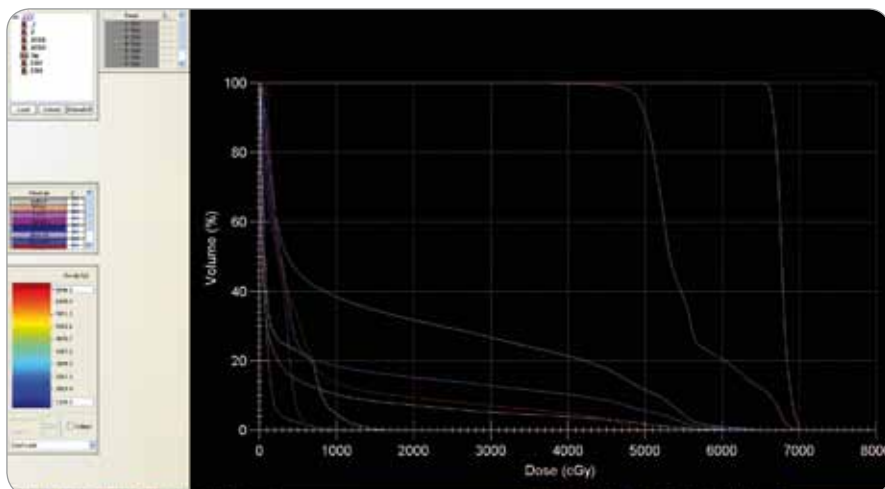


Obr. 2. Plán s použitím ABC zařízení.

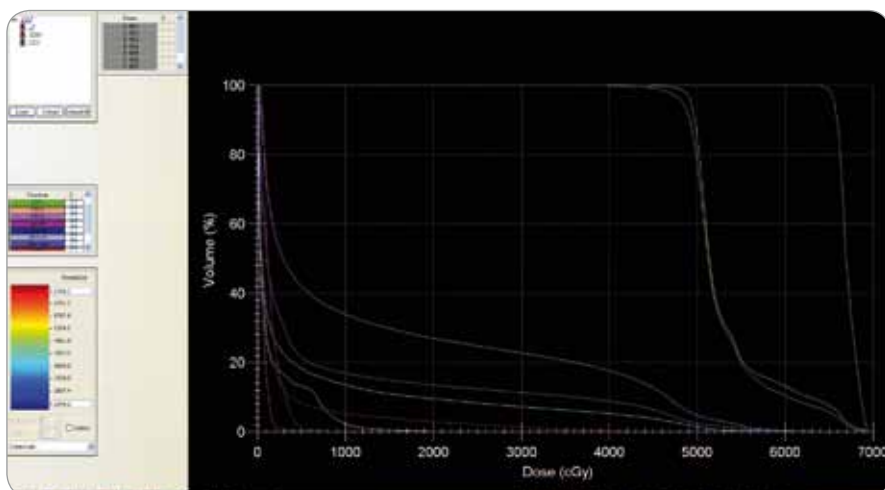
V30 = 5,36 %, V45 = 1,71 %, D mean 6,2 Gy, kdežto v případě použití ABC byla V25 = 1,96 %, V30 = 1,26 %, V45 = 0 %, D mean = 2,58 Gy. Dávka na levou plíci byla v prvním případě V20 = 31,2 %, D mean = 15,9 Gy a při použití ABC přístroje V20 = 26,99 % a D mean 13,6 Gy. Dávka na pravou plíci, míchu a pokrytí cílových struktur byla v obou případech srovnatelná. Stejně tak je možno očekávat zlepšení inter-frakcionální a intra-frakcionální reprodukovatelnosti radioterapie.

Diskuze

Adjuvantní radioterapie prsu do 50 Gy s dosycením lůžka tumoru, a to formou zevní radioterapie, eventuálně formou brachyterapie do 10–20 Gy dle stavu resekcčního okraje tumoru, představuje obvyklý postup po prs zachovném výkonu [3]. Značným problémem při radioterapii v oblasti hrudníku jsou dýchací pohyby hrudníku, které snižují inter-frakcionální a intra-frakcionální reprodukovatelnost radioterapie a nutí nás k adekvátnímu zvětšení lemu PTV ke korekci těchto nepřesností. Při zvětšování objemu PTV se ovšem nevyhneme obtížím při dodržení optimální distribuce dávky na cílové struktury a současně dodržení limitu dávky na rizikové orgány (v případě karcinomu prsu: srdce, druhostranný prs, plíce, mícha, brachiální plexus). Ještě markantnější je tento problém v případě nutnosti ozáření vnitřních mamárních uzlin, i když jejich ozáření samotné v nepřítomnosti klinických známek postižení je dalším často diskutovaným problémem [4–6]. Řada studií poukazuje na zvýšenou kardiální morbiditu při radioterapii levostranného prsu, která zahrnuje ischemickou chorobu srdeční [7], myokarditidu, dilatační kardiomyopatii, perikarditidu a snad i snížené přežívání u levostranných karcinomů prsů ve srovnání s pravostrannými [8,9]. Jednou z možností, jak částečně vyřešit tento problém, je ABC (active breathing control), která využívá jednoduchého přístroje k omezení dýchacích pohybů hrudníku. Tento postup byl ověřen na nádorech plic [10–12], prsu [13–15], jater [16], Hodgkinově chorobě [17] a dalších. Existují studie, které poukazují na skutečnost, že ABC



Obr. 3. Dose-volume histogram bez použití ABC zařízení.



Obr. 4. Dose-volume histogram s použitím ABC zařízení.

může dále zvýšit lokální kontrolu onemocnění z důvodu možnosti eskalace dávky radioterapie [18]. Jinými možnostmi jsou povrchní dýchání (shallow breathing), respiratory gating nebo respiratory tracking. Dalším důvodem pro snahu o omezení dávky na rizikové orgány je fakt, že naše znalosti o pozdních nežádoucích účincích radioterapie jsou omezené a dnes platné dávkové limity budou v budoucnu zřejmě dále revidovány. S postupně rostoucím přežíváním pacientek po adjuvantní léčbě karcinomu prsu a současně prodlužující se střední délkou života související s rostoucími možnostmi léčby inter-ních chorob bude stále důležitější nejen kontrola vlastního onkologického onemocnění, ale také pozdních nežádoucích účinků radioterapie, zejména na

kardiovaskulární systém, které se projevují zpravidla s odstupem 10–15 let po ukončené radioterapii [19]. Nevýhodou ABC přístroje je nutnost zadržení dechu po dobu radioterapie, což může představovat značný problém zejména pro pacienty s karcinomem plic.

Závěr

Aktivní kontrola dýchání se zadržením dechu ve středně hlubokém nádechu s využitím zařízení ABC představuje velmi jednoduchou a efektivní metodu, jak omezit pohyby hrudníku v průběhu dýchacího cyklu s možností redukce dávky na rizikové orgány za současného zlepšení inter-frakcionální a intra-frakcionální reprodukovatelnosti radioterapie. Z našich zkušeností jde o poměrně jednoduchý postup, jenž je možné

snadno s pacientem natrénovat a který bude zřejmě stále častěji využíván na našem pracovišti.

Literatura

- McNair HA, Brock J, Symonds-Taylor JR et al. Feasibility of the use of the Active Breathing Coordinator (ABC) in patients receiving radical radiotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Radiother Oncol* 2009; 93(3): 424–429. Epub 2009 Oct 23.
- Kubecová M. Radioterapie karcinomu prsu. *Onkologie* 2009; 3(1): 28–31.
- Clarke M, Collins R, Darby S et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 366(9503): 2087–2106.
- Stranzl H, Zurl B, Langsenlehner T et al. Wide tangential fields including the internal mammary lymph nodes in patients with left-sided breast cancer influence of respiratory-controlled radiotherapy (4D-CT) on cardiac exposure. *Strahlenther Onkol* 2009; 185(3): 155–160. doi: 10.1007/s00066-009-1939-2. Epub 2009 Mar 28.
- Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ et al. Locoregional radiotherapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(2): 116–126.
- Freedmann GM, Fowble BL, Nicolaou N et al. Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(4): 805–814.
- Nilsson G, Holmberg L, Garmo H et al. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(4): 380–386. doi: 10.1200/JCO.2011.34.5900. Epub 2011 Dec 27.
- Paszat LF, Vallis KA, Benk VM et al. A population-based case-cohort study of the risk of myocardial infarction following radiation therapy for breast cancer. *Radiother Oncol* 2007; 82(3): 294–300.
- Paszat LF, Vallis KA, Benk VM et al. A population-based case-cohort study of the risk of myocardial infarction following radiation therapy for breast cancer. *Radiother Oncol* 2007; 82(3): 294–300.
- Sager O, Beyzadeoglu M, Dincoglan F et al. Evaluation of active breathing control-moderate deep inspiration breath-hold in definitive non-small cell lung cancer radiotherapy. *Neoplasma* 2012; 59(3): 333–340.
- Panakis N, McNair HA, Christian JA et al. Defining the margins in the radical radiotherapy of non-small cell lung cancer (NSCLC) with active breathing control (ABC) and the effect on physical lung parameters. *Radiother Oncol* 2008; 87(1): 65–73.
- Yan J, Yu JM, Li BS et al. Application of active breathing control system to precise radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Ai Zheng* 2006; 25(10): 1311–1314.
- Zhang QS, Li JB, Xu M et al. Comparison of overlap ratios of the target volume in different respiratory states with active breathing control for external-beam partial breast irradiation. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2010; 32(12): 927–931.
- Moran JM, Balter JM, Ben-David MA et al. Short-term displacement and reproducibility of the breast and nodal targets under active breathing control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(2): 541–546.
- Krauss DJ, Kestin LL, Raff G et al. MRI-based volumetric assessment of cardiac anatomy and dose reduction via active breathing control during irradiation for left-sided breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(4): 1243–1250.
- Zhong R, Wang J, Jiang X et al. Hypofraction radiotherapy of liver tumor using cone beam computed tomography guidance combined with active breath control by long breath-holding. *Radiother Oncol* 2012; 104(3): 379–385.
- Claude L, Malet C, Pommier P et al. Active breathing control for Hodgkin's disease in childhood and adolescence: feasibility, advantages, and limits. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(5): 1470–1475. Epub 2007 Jan 8.
- Partridge M, Tree A, Brock J et al. Improvement in tumour control probability with active breathing control and dose escalation: a modelling study. *Radiother Oncol* 2009; 91(3): 325–329.
- Umlauf J, Petrakova K, Drbal J. Radioterapie a myokard. *Klin Onkol* 1997; 10(3): 77–79.

Informace z České onkologické společnosti

Zápisy ze schůzí výboru České onkologické společnosti konaných dne 26. 2. 2013 v Brně a 26. 3. 2013 v Plzni naleznete na www.linkos.cz.

Životní jubileum paní profesorky MUDr. Jitky Abrahámové, DrSc.

Büchler T.

V neděli 21. 4. oslaví životní jubileum paní profesorka MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc., přední česká onkoložka a primářka Onkologické kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Thomayerovy nemocnice v Praze.

Narodila se v Praze a vyrůstala na Letné. Její maminka celý život trpěla tuberkulózou a posléze jejími těžkými následky. Paní profesorka sama přiznává, že tato zkušenost ji později přivedla ke studiu medicíny. V roce 1966 absolvovala Fakultu všeobecného lékařství Univerzity Karlovy v Praze. O onkologii měla zájem už jako studentka – od 4. ročníku medicíny pracovala na Radiologické klinice a její první nesmělé prezentační a publikační krůčky se odehrály v rámci ŠVOČ.

Po promoci začínala jako sekundární lékařka na Onkologickém oddělení nemocnice v Trutnově, ale již za rok přešla na přední pražské pracoviště, Radiologickou kliniku Všeobecné fakultní nemocnice, kterou tehdy vedl profesor Šváb. Tato klinika se v roce 1973 transformovala na Onkologickou kliniku Fakulty všeobecného lékařství Univerzity Karlovy.

Jitka Abrahámová získala v roce 1974 pozici odborného asistenta a v roce 1988 se stala docentkou pro obor klinická onkologie. Od roku 1987 byla také zástupkyní (pro vědu a výzkum) přednosty Onkologické kliniky, jímž byl tehdy docent Václav Bek. Zajišťovala konziliární služby pro uroonkologii, gynekologii a dětskou onkologii a mezi jejími vědeckými zájmy dominovala léčba nádorů varlat, radioterapie dětského věku a vztah mezi histokompatibilitním systémem a solidními nádory, což je dodnes jedno z intenzivně zkoumaných témat ná-

dorové imunologie. Jako jedna z mála českých kliniků již od 70. let publikovala v mezinárodních odborných časopisech a byla v nich i citována. Doktorka Abrahámová si navzdory svým úspěchům (nebo kvůli nim) musela vytrpět mnohé ústrky, i když na tyto časy dnes vzpomíná spíše s humorem (například jak se dočasně stala nástěnkářkou kliniky).

V roce 1992 přijala nabídku vybudovat onkologické oddělení v Thomayerově nemocnici, kde tehdy existovala jen malá ambulantní onkologie a radioterapie. Díky paní docentce se zde otevřelo lůžkové oddělení včetně jednotky intenzivní onkologické péče a vytvořil se velmi kvalitní tým lékařů a sester. Krčské pracoviště se rychle pozvedlo na jedno z předních onkologických center s celorepublikovým významem. Pod vedením paní docentky Abrahámové byla těžištěm jeho činnosti vysoce specializovaná péče o muže s testikulárními nádory a ženy s karcinomem prsu, včetně programu autologních transplantací krvetvorných buněk pro nemocné s nejvyšším rizikem. Dnes je toto pracoviště součástí sítě komplexních onkologických center a poskytuje špičkovou péči pro pacienty s celým spektrem solidních nádorů. V roce 2012 se stala onkologie v Thomayerově nemocnici samostatnou klinikou 1. LF UK a paní profesorka (jmenována byla v roce 2006) její první přednostkou.

Paní profesorka Abrahámová věnovala a věnuje nesmírné úsilí popularizaci onkologie a hlavně propagaci preventivních programů. Je autorkou nespočtu knih, brožur, článků, přednášek i filmů, které se snaží narušit mýty kolem onkologických chorob



a přimět lidi, aby chodili se svými potížemi k lékaři včas, nebo – ještě lépe – aby se účastnili programů včasné detekce nádorů a prekanceróz. Stála za zrodem mammografického screeningu v České republice, vysoce účinného programu, který podle posledních statistik znatelně snížil mortalitu na karcinom prsu u nás. Mnoho aktiv směřovaných na pomoc onkologickým pacientům organizuje a podporuje Nadační fond onkologie pro 21. století, založený a vedený paní profesorkou.

Řadu let je členkou výboru České onkologické společnosti a předsed-

kyní rady Národního onkologického registru, na jehož zachování při nekoncepčním financování ze strany státu má velký podíl. Je neúnavnou organizátorkou odborných setkání, jako jsou každoroční urolo-

gicko-onkologické a mammologické sympozium, a řady dalších akcí, které mají vždy i značný společenský přesah.

Paní profesorka Abrahámová je opravdovou první dámou české onkologie

a do dalších let jí přejeme hodně zdraví, sil a trpělivosti.

*doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
a kolektiv Onkologické kliniky 1. LF UK
a Thomayerovy nemocnice*

PRVNÍ
KVALITNÍ
DOSTUPNÝ



EGIS Biologicals

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 podávají 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 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, 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

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 Feltl, Ph.D., Ostrava
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Ľudovít Jurga, DrSc., Trnava
doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha
prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava

doc. MUDr. Jozef Madiak, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno
doc. MUDr. Michal Mego, Ph.D., Bratislava
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Beata Mladosičová, CSc., Bratislava
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc., Brno
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. 4. 2013.

FASLODEXTM v dávce **500mg**
fulvestrant

**VYDRŽTE!
NA CHEMOTERAPII
MÁTE JEŠTĚ ČAS***



AstraZeneca 

ZKRÁCENÝ SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU FASLODEX® 250 mg/5 ml

Kvalitativní a kvantitativní složení: jedna předem naplněná injekční stříkačka obsahuje 250 mg fulvestrantu (fulvestrant) v 5 ml injekčního roztoku. **Terapeutické indikace:** FasloDEX je indikován k léčbě postmenopauzálních žen s hormonálně dependentním, lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu při relapsu onemocnění v průběhu nebo po adjuvantní antiestrogenové terapii nebo progresi onemocnění při léčbě antiestrogeny. **Dávkování a způsob podání:** doporučená dávka je 500 mg jednou měsíčně s dodatečnou dávkou 500 mg po dvou týdnech od první (zahajovací) dávky; FasloDEX má být podáván jako dvě 5 ml injekce a aplikován pomalu nitrosvaleově po jedné injekci do každé hýždě (1–2 minuty/injekce). **Kontraindikace:** FasloDEX je kontraindikován u pacientek se známou přecitlivělostí na účinnou látku nebo pomocné látky přípravku, v těhotenství, při kojení a při závažném poškození jater. FasloDEX se nedoporučuje používat u dětí a dospívajících. **Zvláštní upozornění:** u pacientek s mírným až středním poškozením jater, u pacientek se závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) a u pacientek s krvácející diatézou, trombocytopenií či léčených antikoagulancii je třeba užívat FasloDEX opatrně. **Interakce:** pacientkám, kterým je podáván fulvestrant současně s inhibitory nebo s induktory CYP 3A4, není nutné upravovat dávku. **Těhotenství a kojení:** FasloDEX je kontraindikován v těhotenství a v době kojení. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky, které jsou obvykle mírné, jsou návaly horka, nevolnost a reakce v místě injekce. Dále zvracení, průjem, nechutenství, zvýšené hladiny jaterních enzymů, vyrážka, infekce urogenitálního traktu, bolest hlavy a zad, astenie. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** uchovávejte při 2–8 °C (v chladničce). Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/03/269/001. **Datum revize textu:** 17. 2. 2012. **Referenční číslo dokumentu:** 17022012API. Výdej léčivého přípravku 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 nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Registrovaná ochranná známka FASLODEX je majetkem AstraZeneca plc. © AstraZeneca 2012

HR+ hormonálně pozitivní

* Fulvestrant v dávce 500 mg významně snižuje riziko progresi onemocnění o 20 % oproti dávce 250 mg (HR = 0,80; 95% CI 0,68–0,94; p = 0,006)

Reference: 1. DiLeo A. et al. J Clin Oncol 2010; 28: 4594–4600. 2. NCCN guidelines, Breast Cancer, V.2.2010.

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 přerušování 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 reaktive viru hepatitidy B. Některé z těchto infekcí byly závažné a občas fatální. Před zahájením léčby by měly být předcházející infekce zcela vyléčeny. V souvislosti s užíváním everolimu byly 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, chraňte 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