

# XXXIX. BRNĚNSKÉ ONKOLOGICKÉ DNY

XXIX. KONFERENCE PRO NELÉKAŘSKÉ ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY

8. – 10. dubna 2015 | Veletrhy Brno



**MÚO**  
1935-2015  
**LET**



# XXXIX. BRNĚNSKÉ ONKOLOGICKÉ DNY

## XXIX. KONFERENCE PRO NELÉKAŘSKÉ ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY

se v roce 2015 těší na Vaši účast!

### Přihlaste Vaše sdělení do těchto sekcí:

Onkologická prevence a screening  
Epidemiologie nádorů, klinické registry, zdravotnická informatika  
Vzdělávání, kvalita a bezpečnost v onkologické praxi  
Diagnostické metody v onkologii  
Radioterapie  
Onkochirurgie  
Systémová protinádorová léčba  
Nežádoucí účinky protinádorové léčby  
Podpůrná a paliativní léčba  
Nutriční podpora v onkologii  
Ošetrovatelská péče  
Psychosociální péče  
Pacientské organizace a spolupráce s veřejností  
Základní a aplikovaný výzkum v onkologii  
Vývoj nových léčiv, farmakoekonomika, klinická farmacie v onkologii  
Nádory prsu

Nádory kůže a maligní melanom  
Nádory jícnu a žaludku  
Nádory tlustého střeva a konečníku  
Nádory slinivky, jater a žlučových cest  
Neuroendokrinní a endokrinní tumory  
Sarkomy  
Nádory hlavy a krku  
Nádory plic, průdušek a pleury  
Gynekologická onkologie  
Uroonkologie  
Nádory nervového systému  
Hematoonkologie  
Hereditární nádorové syndromy  
Nádory dětí, adolescentů a mladých dospělých  
Jiné malignity (ostatní, jinde nezařaditelné malignity)  
Varia (ostatní, jinde nezařaditelné příspěvky)

### Připravujeme pro Vás zajímavý odborný a doprovodný program, včetně několika soutěží!

Vyzvané přednášky – 10 edukačních bloků – Zasedání pracovních skupin pro tvorbu doporučených postupů  
Soutěž o nejlepší přednášku BOD – Soutěž o nejlepší přednášku KNZP – Soutěž o nejzajímavější kazuistiku –  
To nejlepší z onkologického výzkumu – Soutěž o nejlepší posterové sdělení

### Program BOD a KNZP si budete moci lépe naplánovat pomocí nové internetové verze mobilní aplikace SmartCongress BOD 2015

### Poznamenejte si!

Místo a datum konání: Veletrhy Brno, 8.–10. dubna 2015

Registrace k pasivní účasti bude možná pouze elektronicky od 1. 1. 2015 do 26. 3. 2015.

Poslední termín k registraci aktivní účasti a zaslání abstrakt příspěvků: 13. 2. 2015.

Další informace budou k dispozici od 1. 1. 2015 na [www.onkologickedny.cz](http://www.onkologickedny.cz) a [www.mou.cz](http://www.mou.cz).

Dotazy: [bod@mou.cz](mailto:bod@mou.cz)



## Editorial

*Motto:*

*Statistika nuda je, má však cenné údaje,...*  
*Zdeněk Svěrák: refrén písně Statistika*

Slova klasika citovaná v záhlaví se plně vztahují i na statistiku onkologickou a data Národního onkologického registru České republiky, která jsou základními stavebními kameny onkologické epidemiologie.

Za tradičně nezáživné se považuje získávání údajů (tj. sběr, validace a kompletace onkologických hlášení a související dokumentace Národního onkologického registru ČR), avšak ani samotné přehledy nasbíraných dat se až na výjimky nijak zvlášť výrazně atraktivitě netěší.

Zájemcům, kteří potřebují své publikace doplnit o aktuální údaje z onkologické statistiky, jsou průběžně k dispozici ročenky Novotvary ČR. Významné rozšíření možností prezentace údajů Národního onkologického registru ČR přináší webový portál SVOD (Systém pro

vizualizaci onkologických dat, [www.svod.cz](http://www.svod.cz)), který nabízí pestrou škálu interaktivních výstupů v grafické i tabulární podobě včetně časových trendů. Díky tomuto modernímu nástroji zájem o výstupy z našeho Národního onkologického registru postupně roste. Publikací, které se zabývají epidemiologií nádorových onemocnění v naší populaci, je však zatím stále poskrovnu.

Velmi rádi jsme proto do tohoto čísla zařadili článek věnovaný Incidenci a mortalitě nádorových onemocnění v ČR. Článek je dílem autorského kolektivu, který se již delší dobu snaží o využití bohatého publikačního potenciálu, který data Národního onkologického registru ČR představují. Při letmém pohledu na sérii tabulek si možná vybavíme verš v úvodu zmíněné populární písně. Pečlivějším studiem si však potvrdíme užitečnost prezentovaných dat. Třeba to, že řada informací stále platí – např. trvalý růst in-

cidence a stagnace, resp. klesající trend mortality. Nebo naopak skutečnost, že zhoubné nádory plic se nově posunuly mezi pětici nejčastějších malignit u žen, což potvrzuje, že i v epidemiologii dochází k rozpadu informací, byť ve značně delším poločase, než je tomu jinde.

Závěrem bych rád vyjádřil poděkování všem pracovníkům Národního onkologického registru ČR, kteří svou neviditelnou prací zajišťují existenci viditelných dat. Poděkování náleží rovněž pracovníkům Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity v Brně, kteří prostřednictvím SVOD, článků v tomto čísle Klinické onkologie a současně vydaném supplementu zpřístupňují širší tuzemské i zahraniční odborné veřejnosti epidemiologická fakta o zhoubných nádorových onemocněních v ČR.

MUDr. Jiří Novák  
 člen výkonné redakční rady

## KLINICKÁ ONKOLOGIE

Přejeme příjemné prožití vánočních svátků a v novém roce pevné zdraví, mnoho štěstí a spokojenosti.

# PF 2015

 ambit media



**NOVINKA V EU**  
registrováno v listopadu 2013

 **Xofigo**<sup>®</sup>  
radium Ra 223 dichloride  
SOLUTION FOR INJECTION

**Novinka v léčbě dospělých mužů s kastrálně rezistentním karcinomem prostaty, symptomatickými metastázami v kostech a bez známých viscerálních metastáz.**

#### **Zkrácený souhrn údajů o přípravku Xofigo<sup>®</sup>**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. **Obchodní název léčivého přípravku:** Xofigo 1000 kBq/ml injekční roztok. **Mezinárodní nechráněný název účinné látky:** Radium-223 dichloridum. **Schválené indikace pro použití:** Přípravek Xofigo je indikován k léčbě dospělých mužů s kastrálně rezistentním karcinomem prostaty, symptomatickými metastázami v kostech a bez známých viscerálních metastáz. **Kontraindikace:** Pro podání přípravku Xofigo neexistují žádné známé kontraindikace. **Klinicky významná varování a upozornění pro použití:** *Suprese kostní dřeně:* U pacientů léčených přípravkem Xofigo byla hlášena suprese kostní dřeně, proto musí být na počátku léčby a před každou dávkou přípravku Xofigo provedeno hematologické vyšetření pacientů. Před prvním podáním přípravku by měl být absolutní počet neutrofilů (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , počet trombocytů  $\geq 100 \times 10^9/l$  a hemoglobin  $\geq 10,0$  g/dl. Před následným podáním by měl být ANC  $\geq 1,0 \times 10^9/l$  a trombocyty  $\geq 50 \times 10^9/l$ . Pokud nedojde k obnovení těchto hodnot během 6 týdnů po posledním podání přípravku Xofigo i přes podávanou standardní péči, měla by další léčba přípravkem Xofigo pokračovat pouze po pečlivém vyhodnocení poměru přínos/riziko. Pacienti s prokázaným ohrožením rezervy kostní dřeně, např. po předchozí cytotoxické chemoterapii a/nebo ozařování (EBRT) nebo pacienti s karcinomem prostaty s pokročilou difúzní infiltrací kostí (EOD4; „superscan“), by měli být léčeni s opatrností. Účinnost a bezpečnost cytotoxické chemoterapie podané po léčbě přípravkem Xofigo nebyly stanoveny. *Crohnova choroba a ulcerózní kolitida:* Bezpečnost a účinnost přípravku Xofigo u pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou nebyly hodnoceny. Vzhledem k tomu, že se přípravek Xofigo vylučuje stolicí, může radiace způsobit zhoršení akutního zánětlivého střevního onemocnění. Pacientům s akutním onemocněním střev by měl být přípravek Xofigo podán pouze po pečlivém vyhodnocení poměru přínos/riziko. *Komprese míchy:* U pacientů s neléčenou hrozící nebo přítomnou kompresí míchy by měla být léčba pomocí standardní péče, jak je klinicky indikována, dokončena před zahájením nebo znovuzahájením léčby přípravkem Xofigo. *Fraktury kostí:* U pacientů s frakturami kostí by měla být před zahájením nebo znovuzahájením léčby přípravkem Xofigo provedena ortopedická stabilizace fraktur. *Osteonekróza čelisti:* U pacientů léčených bisfosfonáty a přípravkem Xofigo nelze vyloučit zvýšené riziko vzniku osteonekrózy čelisti. *Sekundární maligní nádory:* Přípravek Xofigo přispívá k celkové dlouhodobé kumulativní radiční expozici u pacienta, která může být spojena se

zvýšeným rizikem rakoviny a vrozených defektů. Zejména může být zvýšené riziko osteosarkomu, myelodysplastického syndromu a leukémie. V klinických studiích při sledování po dobu až tří let nebyly hlášeny žádné případy rakoviny vyvolané přípravkem Xofigo. *Pomocné látky se známým účinkem:* V závislosti na podaném objemu může tento léčivý přípravek obsahovat až 2,35 mmol (54 mg) sodíku v jedné dávce. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku. **Klinicky významné nežádoucí příhody a interakce:** Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky ( $\geq 10\%$ ) u pacientů léčených přípravkem Xofigo byly průjem, nevolnost, zvracení a trombocytopenie. Nejzávažnější nežádoucí účinky byly trombocytopenie a neutropenie. Protože nemůže být vyloučena interakce s vápníkem a fosfáty, podávání přípravků s těmito látkami a/nebo vitaminem D by mělo být několik dnů před zahájením léčby přípravkem Xofigo přerušeno. Souběžná chemoterapie s přípravkem Xofigo může mít aditivní účinky na supresi kostní dřeně. Úplnou informaci o bezpečnosti přípravku naleznete v SPC přípravku. **Dostupné lékové formy:** Injekční roztok. Jedna injekční lahvička obsahuje 6 ml roztoku (6,0 MBq radia-223 dichloridu k referenčnímu datu). **Dávkování a způsob podání:** Přípravek Xofigo je podáván v dávce o aktivitě 50 kBq na kilogram tělesné hmotnosti ve 4 týdenních intervalech. Je podáváno 6 injekcí přípravku Xofigo. Přípravek Xofigo je určen pro intravenózní podání. Musí být podán pomalou injekcí (obvykle do 1 minuty). Intravenózní sonda nebo kanyla musí být před a po aplikaci injekce přípravku Xofigo propláchnuta isotonickým roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) určeným pro injekční podání. **Klinicky významná možnost vzniku závislosti na léku:** Není známo, že by přípravek Xofigo vyvolával závislost na léku. **Odkaz na speciální skupiny pacientů:** Přípravek Xofigo není indikován u žen. Přípravek Xofigo nemá být používán u žen, které jsou nebo mohou být těhotné nebo u kojících žen. **Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním:** Manipulace s přípravkem Xofigo by měla být prováděna tak, aby odpovídala jak požadavkům na radiční bezpečnost, tak požadavkům na farmaceutickou kvalitu. Příjem, uchovávání, používání, manipulace a likvidace radiofarmak podléhají předpisům a/nebo příslušným povolením kompetentního úředního orgánu a měla být přijímána, používána a podávána pouze oprávněnými osobami v určených klinických podmínkách. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Bayer Pharma AG, D-13342 Berlín, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/13/873/001. **Podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávání přípravku Xofigo by mělo být v souladu s národními předpisy pro radioaktivní látky. **Poslední revize SPC:** listopad 2013 **Další informace získáte na adrese:** Bayer, s. r. o., Siemsenova 2717/4, 155 00 Praha 5, tel.: 266 101 111, fax: 266 101 957, [www.bayer.cz](http://www.bayer.cz). Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku. L.CZ.SM.07.2014.0195



**Science For A Better Life**



# Obsah | Contents

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Editorial</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>385</b> |
| <b>PŘEHLEDY   REVIEWS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |
| <b>Nežádoucí účinky novodobé léčby maligního melanomu a jejich léčba/management</b><br>Adverse Effects of Modern Treatment of Malignant Melanoma and their Treatment/Management<br>Kopecký J., Kubeček O., Trojanova P., Kubala E., Kopecky O.                                                                                                                 | <b>393</b> |
| <b>Subependymální obrovskobuněčný astrocytom u pacientů s tuberózní sklerózou – farmakologická léčba mTOR inhibitory</b><br>Subependymal Giant Cell Astrocytoma Associated with Tuberous Sclerosis Complex – Pharmacological Treatment using mTOR Inhibitors<br>Zitterbart K.                                                                                  | <b>401</b> |
| <b>PŮVODNÍ PRÁCE   ORIGINAL ARTICLES</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |            |
| <b>Cancer Incidence and Mortality in the Czech Republic</b><br>Incidence a mortalita nádorových onemocnění v České republice<br>Dusek L., Muzik J., Maluskova D., Majek O., Pavlik T., Koptikova J., Melichar B., Büchler T., Finek J., Cibula D., Babjuk M., Svoboda M., Vyzula R., Ryska A., Ryska M., Petera J., Abrahamova J.                              | <b>406</b> |
| <b>Léčba a prognóza pacientů s relabovaným nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem nevhodných k transplantaci kmenových buněk</b><br>Treatment and Prognosis of Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma Patients Ineligible for Stem Cell Transplantation<br>Móciaková H., Sýkorová A., Štěpánková P., Marková J., Michalka J., Král Z., Burešová L., Belada D. | <b>424</b> |
| <b>The First Slovak Experience with Second-line Vinflunine in Advanced Urothelial Carcinomas</b><br>Prvá slovenská skúsenosť s použitím vinflunínu v druhej línii liečby pokročilých urotelových karcinómov<br>Palacka P., Mego M., Obertova J., Chovanec M., Sycova-Mila Z., Madiak J.                                                                        | <b>429</b> |
| <b>KAZUISTIKY   CASE REPORTS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |            |
| <b>Spinocelulárny karcinóm v ložisku cirkumskriptnej sklerodermie</b><br>Squamous Cell Carcinoma in Localized Scleroderma<br>Ďurčanská V., Jedličková H., Sláma O., Velecký L., Březinová E., Vašků V.                                                                                                                                                         | <b>434</b> |
| <b>Multiple Metachronous Malignant Fibrous Histiocytomas of the Upper Limbs – a Case Report</b><br>Mnohopočetný metachrónný malígný fibrózný histiocytóm na horných končatinách – kazuistika<br>Scepanovic D., Masarykova A., Pobijakova M., Hanicova A., Fekete M.                                                                                            | <b>438</b> |
| <b>AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU   REPORTS FROM THE LITERATURE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>443</b> |
| <b>PERSONALIA   PERSONAL NEWS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |            |
| <b>Jiří Vorlíček, žijící, bdící aneb Jak ubíhaly mé roky s jubilantem!</b><br>Svoboda M.                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>447</b> |

**RECENZE KNIHY | BOOK REVIEW**

**Recenze knihy „Molekulární genetika v onkologii“**

**451**

autoři Lenka Foretová, Marek Svoboda, Ondřej Slabý a kol., Mladá fronta  
Büchler T.

**RŮZNÉ | VARIOUS**

**Onkologie v obrazech**

**452**

Příznivý efekt paliativní radioterapie u maligního melanomu vlasaté části hlavy  
Pospíšil P., Kazda T., Procházka T.

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





**FASLODEX™** v dávce  
**500mg**  
fulvestrant

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



AstraZeneca 

#### ZKRÁCENÁ INFORMACE 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 CYP3A4, není nutné upravovat dávku. **Těhotenství a kojení:** Faslodex je kontraindikován v těhotenství a v době kojení. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou reakce v místě vpichu, slabost, nucení na zvracení a zvýšené jaterní enzymy (ALT, AST, ALP). Dále byly hlášeny infekce močových cest, reakce z přecitlivělosti, anorexie, bolesti hlavy, žilní tromboembolismus, návaly horka, zvracení, průjem, zvýšená hladina bilirubinu, vyrážka a bolest v zádech. **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 SPC:** 18. 12. 2013. **Referenční číslo dokumentu:** 18122013API

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Přípravek 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](http://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 2014

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

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 publikované v roce 2014.
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 1/2015.

**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](http://www.linkos.cz) nebo na stránkách [www.klinickaonkologie.cz](http://www.klinickaonkologie.cz).  
Dotazy můžete zasílat na adresu [klinickaonkologie@mou.cz](mailto:klinickaonkologie@mou.cz) a své příspěvky vkládat do redakčního systému časopisu Klinická onkologie <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>.

## 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:

**AstraZeneca** 

## LÉČBA, KTERÁ JDE DO HLOUBKY...<sup>2</sup> ... PRODLUŽUJE PŘEŽITÍ<sup>1,2,3</sup>



Merck Serono Oncology | *Combination is key™*

## Erbitux® – Vaše volba při léčbě 1. linie metastazujícího kolorektálního karcinomu vykazujícího geny RAS divokého typu

### Reference

1. SPC přípravku Erbitux
2. Heinemann V, et al. Ann Oncol 2014; 25 (2): ii105–ii117 (abstr. O-0030)
3. Heinemann V, et al. J Clin Oncol 2013; 31 Suppl. (abstr. LBA3506)

### 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 geny RAS 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 relabujícího a/ nebo metastazujícího onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** ERBITUX® je podáván 1x týdně. Úvodní dávka je 400 mg/m<sup>2</sup>, následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m<sup>2</sup>. Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy nejméně 1 hodinu před podáním cetuximabu. **Kontraindikace:** U pacientů se známou těžkou hypersenzitivní reakcí na cetuximab. Kombinace s chemoterapií zahrnující oxaliplatinu je u metastazujícího kolorektálního karcinomu kontraindikována u pacientů s mutovanými geny RAS nebo u pacientů, u nichž není mutační stav genů RAS znám. Nutno vzít v úvahu i kontraindikace pro současně užívané chemoterapeutické látky nebo radiační terapii. **Zvláštní upozornění:** Často se mohou objevit těžké reakce spojené s infuzí, včetně anafylaktických reakcí,

které mohou ve vzácných případech vést až k úmrtí. Výskyt těžké reakce spojené s infuzí vyžaduje okamžité a trvalé přerušení léčby cetuximabem a může být nutná pohotovostní léčba. Příznaky se mohou objevit v průběhu první infuze a až několik hodin poté. Mezi příznaky patří bronchospasmus, kopřivka, zvýšení nebo snížení krevního tlaku, ztráta vědomí nebo šok. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (≥ 1/10): hypomagnesemie, zvýšení hladin jaterních enzymů, reakce spojené s infuzí. 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 (paronychia). **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. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 – 8°C). **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck KGaA, Darmstadt, Německo. Registrační číslo: EU/1/04/281/003. **Datum poslední revize textu:** 06/2014. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

#### 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



**Přípravek YERVOY™ je indikován k léčbě pokročilého melanomu (neresekovatelného nebo metastazujícího) u dospělých<sup>1</sup>**



**Monoterapie přípravkem YERVOY™ vykázala u předléčených pacientů přežití: \*\***

**46% po 1. roce<sup>2</sup>**

**24% po 2 letech<sup>2</sup>**

**Téměř dvojnásobná  
doba přežití  
po 1. a 2. roce<sup>2</sup>**

**Část pacientů přežívá i po 4,5 letech<sup>2</sup>**

\* Přípravek je hrazen pouze u předléčených pacientů a dle preskripčních omezení zdravotních pojišťoven.

\*\* Nejednalo se o předem definovaný cílový parametr studie. Primárním cílovým parametrem bylo celkové přežití (OS) ve skupině YERVOY™ 3mg/kg + gp100 vs. skupina gp100.

1. Souhrn údajů o přípravku YERVOY™, 2. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711-23.

#### ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

**Název:** YERVOY 5 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jeden ml koncentrátu obsahuje 5 mg ipilimumabu. Ipilimumab je lidská monoklonální protilátka anti-CTLA-4 (IgG1k) produkovaná ovariálními buňkami čínského křečka rekombinantní DNA technologií.

**Terapeutické indikace:** léčba pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Doporučený indukční režim jsou 3 mg/kg intravenózně po dobu 90 minut každé 3 týdny, celkem 4 dávky. Pacienti by měli dostat celý indukční režim (4 dávky) dle tolerance, bez ohledu na vzhled nových lézí nebo růst existujících lézí. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které mohou být závažné nebo život ohrožující, se mohou týkat gastrointestinálního traktu, jater, kůže, nervové, endokrinní nebo jiné orgánové soustavy. Pokud není identifikována jiná etiologie, je nutno průjem, zvýšenou frekvenci stolic, krvavou stolicí, zvýšení jaterních testů, vyrážku a endokrinopatii považovat za zánětlivé a související s přípravkem YERVOY. U pacientů se závažnou aktivní autoimunitní chorobou, kde je další imunitní aktivace potenciálně bezprostředně život ohrožující, se přípravek nemá podávat. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Ipilimumab je lidská monoklonální protilátka, která není metabolizována cytochromem P450 (CYP) ani jinými enzymy metabolizujícími léky. Použití systémových kortikosteroidů před zahájením podávání přípravku YERVOY je třeba se vyhnout kvůli jejich potenciální interferenci s farmakodynamickou aktivitou a účinností přípravku. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva je však možné používat po zahájení podávání přípravku YERVOY za účelem léčby imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Použití antikoagulantů zvyšuje riziko gastrointestinálního krvácení, což je nežádoucí účinek přípravku YERVOY, a proto musejí být pacienti se souběžnou léčbou antikoagulancí pečlivě monitorováni. **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku YERVOY se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, nedoporučuje. Není známo, zda se ipilimumab vylučuje do lidského mléka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Kvůli nežádoucímu účinku - únava - je třeba opatrnosti při řízení nebo obsluze strojů.

**Nežádoucí účinky:** Velmi časté: snížená chuť k jídlu, průjem, zvracení, nevolnost, vyrážka, pruritus, únava, reakce v místě injekce, pyrexie. Časté: nádorová bolest, anémie, lymfopenie, hypopituitarismus (včetně hypofyzitidy), hypotyreóza, dehydratace, hypokalemie, zmatenost, periferní senzorytická neuropatie, závrat, bolest hlavy, letargie, rozmazané vidění, bolesti oka, hypotenze, zčervenání, návaly horka, dušnost, kašel, gastrointestinální krvácení, kolitida, zácpa, gastroezofageální refluxní choroba, bolesti břicha, abnormální jaterní funkce, dermatitida, erytém, vitiligo, kopřivka, alopecie, noční pocení, suchá kůže, artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest, svalové spazmy, třesavka, asténie, otok, bolest, zvýšená hladina alanin aminotransferázy, zvýšená hladina aspartát aminotransferázy, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, snížení hmotnosti. **Další nežádoucí účinky** – viz úplná informace o přípravku. **Předávkování:** V případě předávkování se doporučuje pacienta důkladně monitorovat s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájit odpovídající symptomatickou léčbu. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Druh obalu a velikost balení:** injekční lahvička (sklo typu I) s uzávěrem (potaženým butylovou gumou) a odklápecím uzávěrem (aluminium). Velikost balení: 1 lahvička 10 ml nebo 1 lahvička 40 ml. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 1DH, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/11/698/001-2. Datum první registrace: 13.07.2011. **Datum poslední revize textu:** září 2014. **Výdej léčivého přípravku** je vázán na lékařský předpis. Přípravek je od 1. 8. 2013 hrazen z veřejného zdravotního pojištění u předléčených pacientů a dle preskripčního omezení zdravotních pojišťoven.

Dříve než předepíšete tento lék, přečtěte si prosím úplné znění Souhrnu údajů o přípravku. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo jsou dostupné na adresách zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r. o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, tel.: +420 221 016 111, [www.b-ms.cz](http://www.b-ms.cz). **URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.**

\* Všímejte si prosím změn v Souhrnu údajů o přípravku



**Bristol-Myers Squibb**

# Nežádoucí účinky novodobé léčby maligního melanomu a jejich léčba/management

## Adverse Effects of Modern Treatment of Malignant Melanoma and their Treatment/Management

Kopecký J.<sup>1</sup>, Kubeček O.<sup>1</sup>, Trojanova P.<sup>1</sup>, Kubala E.<sup>1</sup>, Kopecký O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

<sup>2</sup> Oddělení klinické onkologie, Oblastní nemocnice Náchod a.s.

### Souhrn

**Východiska:** Maligní melanom patří mezi nejzhoubnější nádory a navzdory všem preventivním programům jeho incidence nadále stoupá. Do roku 2011 byla v ČR k dispozici pro léčbu metastatického nebo inoperabilního onemocnění pouze chemoterapie. V nedávné době došlo k zavedení nových léčebných možností. **Cíl:** Vzhledem k tomu, že většina preparátů je stále dostupná pouze v rámci klinických studií, je cílem tohoto článku podat stručný a ucelený pohled na současné možnosti léčby generalizovaného onemocnění. Pozornost je zaměřena především na jejich možné nežádoucí účinky, a to tak, aby i lékaři, kteří s těmito léky běžně nepřicházejí do kontaktu, byli s možnými nežádoucími účinky obeznámeni a mohli je předvídat, řešit nebo postiženého pacienta zavčas odeslat do příslušného klinického centra.

### Klíčová slova

melanom – imunoterapie – cílená léčba – vedlejší účinky – BRAF inhibitor – anti-CTLA-4 – anti-PD-1 – MEK inhibitor

### Summary

**Background:** Malignant melanoma belongs to the most deadly human tumours and despite all preventive programs its incidence continues to rise. Until 2011, chemotherapy was the only therapeutic option for inoperable or metastatic disease in the Czech Republic. However, new treatment modalities (e.g. targeted therapy) have been introduced recently. **Aim:** Since most of the modern drugs are still available only in clinical trials, the aim of this article is to provide a brief and comprehensive review of current treatment options for metastatic disease. The attention is focused on their potential side effects, so that doctors who do not usually deal with these drugs would get acquainted with them. This could contribute to a prompt management of associated symptoms or an early referral of the patient to an appropriate clinical centre without undue delay.

### Key words

melanoma – immunotherapy – targeted therapy – side effects – BRAF inhibitor – anti-CTLA-4 – anti-PD-1 – MEK inhibitor

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. Jindřich Kopecký, Ph.D.

Klinika onkologie a radioterapie

LF UK a FN Hradec Králové

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

e-mail: kopeckjin@fnhk.cz

Obdrženo/Submitted: 30. 9. 2014

Přijato/Accepted: 8. 10. 2014

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2014393>

## Úvod

Maligní melanom patří mezi nejzhoubnější nádory a navzdory všem preventivním programům jeho incidence nadále stoupá. Ačkoliv mortalita zůstává v čase víceméně konstantní, patří generalizované onemocnění mezi nádory s nejvyšší mortalitou s omezenými terapeutickými možnostmi.

Do roku 2011 byla v ČR k dispozici pro léčbu metastatického nebo inoperabilního onemocnění pouze chemoterapie, kdy zlatým standardem byla aplikace dakarbazinu. V nedávné době však došlo k zavedení nových léčebných možností [1]. Některé z nich jako ipilimumab (Yervoy<sup>TM</sup>) či vemurafenib (Zelboraf<sup>®</sup>) mají již schválenou úhradu a jsou implementovány do léčebných protokolů. Další léky jako dabrafenib (Tafinlar<sup>®</sup>) či trametinib (Mekinist<sup>®</sup>) je možné aplikovat v rámci specifického léčebného programu a řadu dalších léků (např. cobimetinib, selumetinib, anti-PD-1 apod.) je možné aplikovat v rámci probíhajících klinických studií.

Vzhledem k tomu, že většina preparátů je stále dostupná pouze v rámci klinických studií, je cílem tohoto článku podat stručný a ucelený pohled na současné možnosti léčby generalizovaného onemocnění. Pozornost je zaměřena především na jejich možné nežádoucí účinky a to tak, aby i lékaři, kteří s těmito přípravky běžně nepřicházejí do kontaktu, byli s možnými nežádoucími účinky obeznámeni a mohli je předvídat, řešit nebo postiženého pacienta závčas odeslat do příslušného klinického centra.

Účelem tohoto článku není detailní popis mechanismu účinků jednotlivých léků až na molekulární úroveň, nicméně k pochopení některých nežádoucích účinků a jejich zvládání je znalost alespoň základních molekulárních mechanismů nezbytná. V následujícím textu popisujeme účinky ipilimumabu, léků ze skupiny BRAF inhibitorů a MEK inhibitorů a léků cílených proti PD-1. Doporučení pro zvládání jednotlivých nežádoucích účinků vycházejí z našich vlastních zkušeností získaných v rámci klinických studií, specifických léčebných programů či v průběhu standardní léčby.

## Anti-CTLA-4 (ipilimumab)

Jedním z prvních „moderních“ léků schválených k léčbě generalizovaného

melanomu byl ipilimumab, plně humánní IgG1 monoklonální protilátka namířená proti CTLA-4 (antigenu 4 aktivovaných cytotoxických T lymfocytů). Jeho účinek spočívá v inhibici deprese imunity, která za normálních podmínek (v nepřítomnosti ipilimumabu) usnadňuje nádorovým buňkám uniknout protinádorové aktivitě imunitního systému [2].

Ipilimumab prokázal i zlepšení parametru celkového přežití [3,4]. Pozornost odborné veřejnosti si však získal zejména dosažením kompletních trvalých remisí, což byl jev do této doby ojedinělý a který do jisté míry přispěl k renesanci imunoterapie jako léčebné modalitě.

V ČR je ipilimumab indikován v monoterapii k léčbě pokročilého melanomu (neresekovatelného – stadia III nebo metastatického – stadia IV) u pacientů, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí linii léčby, a to ze skupiny chemoterapeutik či cytokinů schválených v této indikaci. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazeno podání maximálně čtyř samostatných dávek ipilimumabu 3 mg/kg hmotnosti pacienta. Opakovaný (reindukční) režim není ze zdravotního pojištění hrazen, přestože pacienti, kteří dosáhnou tři měsíce od poslední dávky ipilimumabu alespoň stabilizace onemocnění, mohou mít z opětovného podání při progresi benefit [3].

Při léčbě ipilimumabem se nejčastěji objevují nežádoucí účinky zapříčiněné zvýšenou až excesivní imunitní alterací (immune related adverse events – irAEs). Nejčastějším bývá poškození trávicího traktu (jako např. průjemovitá onemocnění a kolitida) a kůže (svědění, vyrážka). Méně často dochází k poškození jater (elevarce jaterních enzymů, autoimunitní hepatitida), endokrinní žlázy (hypotyreoidismus, hypofyzitida s hypopituitarizmem) a nervového systému (motorická neuropatie se senzickou neuropatií či bez ní) (tab. 1).

Základním předpokladem úspěšné léčby nežádoucích účinků ipilimumabu je důkladné vstupní vyšetření nejen před zahájením léčby, ale i v jejím průběhu. Jde především o zhodnocení jaterních enzymů, provedení testů funkce štítné žlázy a krevního obrazu. Většina imunitně podmíněných nežádou-

**Tab. 1. Nežádoucí účinky ipilimumabu, které byly hlášeny alespoň u 15 % pacientů [3].**

| Ipilimumab (n = 131)       |       |       |
|----------------------------|-------|-------|
| Nežádoucí účinek (%)       | ALL G | G 3/4 |
| jakýkoliv nežádoucí účinek | 97    | 45    |
| endokrinopatie             | 8     | 4     |
| hepatopatie                | 4     | 0     |
| průjem                     | 27    | 5     |
| kolitida                   | 7     | 5     |
| vyrážka                    | 19    | ≤ 1   |
| svědění                    | 24    | 0     |
| únava                      | 42    | 7     |
| horečka                    | 12    | 0     |
| bolest hlavy               | 14    | 2     |
| zvracení                   | 24    | 2     |

G – stupeň, ALL G – všechny stupně

cích účinků se objevuje již během indukčního období, ale mohou se projevit i v několikaměsíčním odstupu od ukončení léčby a na tuto skutečnost je proto nutno myslet.

Doba nástupu a kulminace se u různých nežádoucích účinků liší, u jednotlivých nežádoucích účinků však bývá konzistentní.

Prvním krokem v léčbě nežádoucích účinků by mělo být zhodnocení jejich závažnosti, např. pomocí Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). V případě závažnosti 3. a 4. stupně (tedy nežádoucího účinku vedoucího k hospitalizaci nebo ohrožujícího život pacienta) je další podávání ipilimumabu kontraindikováno. V případě mírně až středně těžkých nežádoucích účinků je na místě přerušení léčby do doby, dokud nežádoucí účinek neustoupí na stupeň 1 nebo stupeň 0 (nebo se nevrátí na výchozí úroveň).

Kožní poškození indukované ipilimumabem (vyrážka, svědění) bývají nižšího stupně a obvykle dobře reagují na symptomatickou terapii a aplikaci ipilimumabu není zpravidla nutné přerušovat. U pacientů s vyjádřenou kožní



toxicitou je vhodné podávat např. antihistaminika či topicky působící kortikosteroidy. Pokud nedochází k zlepšení do dvou týdnů, je na zvážení dle závažnosti zahájení podávání perorálních kortikosteroidů (např. prednisolon v dávce 1 mg/kg jednou denně nebo jeho ekvivalent). U kožního postižení vyšších stupňů bývá nutné podávání intravenózních kortikosteroidů (např. methylprednisolon v dávce 2 mg/kg/den) a přechodné či definitivní vysazení ipilimumabu.

Klinický obraz gastrointestinálních nežádoucích účinků se může projevovat průjemem, zvýšenou frekvencí stolic nebo bolestmi břicha. Autoimunitně podmíněné kolitidy mohou vést až k perforaci trávicí trubice a v těžších případech skončit smrtí pacienta. Jsou tak vůbec nejzávažnějšími možnými nežádoucími účinky léčby ipilimumabem. Pokud se objeví průjem nebo kolitida, je nutné nejprve vyloučit jinou etiologii obtíží, zejm. infekční. Má to své klinické konsekvence, především pokud plánujeme zahájení imunosupresivní terapie. Léčebná doporučení se odvíjejí od závažnosti příznaků. Mírný až středně těžký průjem (stupeň 1 nebo 2, tedy zvýšení až na šest stolic denně) nebo podezření na mírnou až středně těžkou kolitidu (např. bolesti břicha nebo krev ve stolici) nejsou důvodem k přerušení léčby ipilimumabem. Pokud se znovu objeví mírné až středně těžké příznaky nebo příznaky přetrvávající 5–7 dnů, je třeba plánovanou dávku ipilimumabu vynechat a zahájit léčbu kortikosteroidy (např. prednisolon 1 mg/kg perorálně jednou denně nebo jeho ekvivalent). Terapie vysokými dávkami nitrožilních systémových kortikosteroidů (methylprednisolon v dávce 2 mg/kg/den) je indikována při výskytu nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4. Zahájení snižování dávky kortikosteroidů by mělo být provedeno na základě klinického stavu. Rychlé snížení dávek kortikosteroidů (během < 1 měsíce) vede často k recidivě průjmu nebo kolitidy. Při dlouhodobém podávání kortikoidů je nutné pamatovat také na útlum hypotalamo-hypofyzární osy s rizikem rozvoje akutní adrenální insuficience při náhlém vysazení léčby.

V případě refrakterních průjmů či jako reakce na léčbu kortikoidy je možné

zvážit podání jedné dávky infliximabu v dávce 5 mg/kg (nutné předem vyloučit perforaci či sepsi).

Méně častým, zato závažným nežádoucím účinkem ipilimumabu jsou endokrinopatie (hypofyzitida, nedostatečnost nadledvin a hypotyreóza). Na rozdíl od ostatních účinků se jedná o trvalý následek léčby vyžadující následně dlouhodobou, někdy i doživotní hormonální substituci. Právě ipilimumabem indukované endokrinopatie představují jednu z kontroverzí jeho možného využití v adjuvantní léčbě, a to zejm. u mladých pacientů, kdy doživotní hormonální substituce představuje citelný zásah do kvality života.

Osobně jsme se setkali i s příznaky hematologické toxicity – ipilimumabem indukované idiopatické trombocytopennické purpury –, ke které došlo již po první dávce ipilimumabu a která si vyžádala ukončení léčby.

Další postupy jednotlivých méně častých vedlejších účinků jsou detailněji a obsáhleji popsány v článku od autorů Weber et al [5].

### **BRAF inhibitory (vemurafenib, dabrafenib)**

Cílovým proteinem pro tuto skupinu léků je proteinkináza BRAF, která je součástí signální dráhy RAS-RAF-MEK-ERK [6]. Mutace této proteinkinázy se vyskytuje přibližně u 40 % pacientů s maligním melanomem, přičemž až v 90 % se jedná o mutaci V600E, při které je glutamát na pozici 600 nahrazen valinem [7]. Právě proti molekulám BRAF nesoucím tuto konkrétní mutaci je cílena léčba vemurafenibem. Léčba těmito léky vede nejen k prodloužení doby přežití bez progresu (progression free survival – PFS), ale i zlepšení celkového přežití (overall survival – OS) [8].

Výhodou této skupiny léků je poměrně velmi rychlý nástup účinku, který představuje benefit zejm. u pacientů ohrožených objemnými viscerálními metastázami. Terapeutickým úskalím však zůstává fakt, že po relativně krátkém období kontroly onemocnění (které u vemurafenibu trvá přibližně sedm měsíců) dochází k opětovné progresi na podkladě sekundární rezistence [9]. Mechanismus rezistence je způsoben

nejčastěji reaktivací RAF-ERK signální dráhy a ve většině případů je spojen s mutačním stavem RAS genu [10].

Dle úhradové vyhlášky je vemurafenib indikován v monoterapii k léčbě pacientů starších 18 let s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s pozitivní mutací V600 genu *BRAF* (potvrzenou validním testem), kteří nebyli v minulosti léčeni paliativní chemo(imuno)terapií. Terapie je hrazena do progresu onemocnění. Dávkovací schéma pro vemurafenib je 960 mg 2krát denně.

Léčba dabrafenibem nemá doposud v ČR stanovenou úhradu a zatím se s ním můžeme setkat pouze v rámci klinických studií nebo specifického léčebného programu. Standardním dávkovacím schématem je 150 mg 2krát denně.

Všeobecně platí, že pokud dojde k nežádoucímu účinku stupně dle CTCAE 4, musí být léčba BRAF inhibitorem ukončena. V případě nežádoucího účinku 3 nebo netolerovaného stupně 2 je indikováno přerušení léčby do úpravy stavu či poklesu tíže projevů na stupeň 1, s možností opětovného zahájení v redukované dávce.

Jedním z nežádoucích účinků, na který je potřeba pacienty upozornit předem, je fotosenzitivita v průběhu léčby. Pacientům je třeba doporučit, aby se nevystavovali přímému slunečnímu záření a používali ochranné krémy se širokým spektrem ochrany v pásmu UVA/UVB záření.

V průběhu léčby může docházet k snížení chuti k jídlu, bolestem svalů či hlavy, může se objevovat nevolnost, průjem či zvracení (tab. 2, 3). Tyto nežádoucí účinky je potřeba řešit vždy dle aktuálního průběhu a tíže a léčba by měla probíhat v rámci podpůrné péče o onkologického pacienta (např. antiemetika, analgetika, obstipancia apod.).

Dalším nepříliš častým, avšak v případě pozdní intervence nebezpečným nežádoucím účinkem jsou febrilie, se kterými se můžeme setkat především u dabrafenibu. Nástup febrilií můžeme očekávat nejčastěji v průběhu prvního měsíce léčby. Pokud se vyskytnou, je nutné nejprve vyloučit jinou možnou etiologii horeček. V malém procentu případů se může vyskytovat horečka doprovázená těžkou ztuhlostí, dehydratací, hypotenzí a/nebo

**Tab. 2. Nežádoucí účinky vemurafenibu hlášených u  $\geq 10\%$  (všechny stupně) nebo  $\geq 2\%$  (stupně 3/4) pacientů [33].**

| Nežádoucí účinek (%)     | Vemurafenib (n = 337) |          | Dakarbazin (n = 287) |          |
|--------------------------|-----------------------|----------|----------------------|----------|
|                          | ALL G                 | G 3/4    | ALL G                | G 3/4    |
| vyrážka                  | 32                    | 9        | 2                    | 0        |
| makulopapulární exantém  | 9                     | 2        | $\leq 1$             | 0        |
| fotosenzitivita          | 37                    | 4        | 5                    | 0        |
| svědění                  | 23                    | 1        | 1                    | 0        |
| únava                    | 43                    | 3        | 33                   | 2        |
| horečky                  | 19                    | $\leq 1$ | 9                    | $\leq 1$ |
| nauzea                   | 36                    | 2        | 43                   | 2        |
| zvracení                 | 18                    | 1        | 26                   | 1        |
| cuSSC                    | 24                    | 22       | $\leq 1$             | $\leq 1$ |
| elevace jaterních enzymů | 36                    | 11       | 7                    | 2        |

G – stupeň, ALL G – všechny stupně, cuSSC – kožní dlaždicobuněčný karcinom

**Tab. 3. Nežádoucí účinky dabrafenibu hlášených u  $\geq 10\%$  (všechny stupně) nebo  $\geq 2\%$  (stupně 3/4) pacientů [32].**

| Nežádoucí účinek (%) | Dabrafenib (n = 187) |          | Dakarbazin (n = 59) |       |
|----------------------|----------------------|----------|---------------------|-------|
|                      | ALL G                | G 3/4    | ALL G               | G 3/4 |
| hyperkeratóza        | 39                   | 2        | 3                   | 0     |
| vyrážka              | 18                   | 0        | 0                   | 0     |
| cuSSC                | 9                    | 7        | 0                   | 0     |
| kožní papilomy       | 25                   | 0        | 2                   | 0     |
| alopecie             | 29                   | $\leq 1$ | 3                   | 0     |
| hand-foot syndrom    | 20                   | 2        | 2                   | 0     |
| únava                | 22                   | 1        | 24                  | 0     |
| horečnaté stavy      | 31                   | 3        | 14                  | 0     |
| astenie              | 19                   | $\leq 1$ | 15                  | 2     |
| nauzea               | 27                   | $\leq 1$ | 53                  | 0     |
| zvracení             | 18                   | 1        | 25                  | 0     |
| průjmy               | 14                   | $\leq 1$ | 12                  | 0     |
| zácpa                | 13                   | 2        | 15                  | 0     |
| bolest kloubů        | 32                   | 2        | 2                   | 0     |
| bolest hlavy         | 34                   | 0        | 8                   | 0     |

G – stupeň, ALL G – všechny stupně, cuSSC – kožní dlaždicobuněčný karcinom

U pacientů se můžeme setkat také s tzv. hand-foot syndromem, jehož léčba spočívá především v preventivních opatřeních, jako je pedikúra, vyhovující obuv apod. Je možné rovněž doporučit péči o kůži krémy s hydratačním účinkem po koupeli a před spaním. Lokálně mohou pomáhat kortikosteroidy, vitamin A nebo 10% urea.

V souvislosti s léčbou BRAF inhibitory je nutné upozornit na riziko indukce nových melanomů, keratoakantomů či spinocelulárních karcinomů v různých lokalizacích. Medián času výskytu těchto sekundárních lézí je 7–8 týdnů od zahájení léčby. Mechanismus této neoplazie spočívá v reaktivaci MEK-ERK dráhy s následnou zvýšenou sekrecí IL-8 a indukci invaze pomocí proteáz [11]. Nejčastěji k těmto sekundárním neoplaziím dochází u pacientů s RAS mutovanou formou, avšak může se vyskytovat i u pacientů s vyvinutou rezistencí vůči BRAF inhibitorům. Je proto nesmírně důležité na tuto komplikaci myslet a provádět u pacientů pravidelné kontroly u dermatologa a jakékoliv podezřelé léze odstranit. Metodou volby při léčbě spinocelulárních karcinomů (squamous cell carcinoma – SCC) a keratoakantomů je chirurgická excize, recentně byl však popsán i případ kompletní klinické odpovědi vemurafenibem indukovaného SCC na topickou léčbu 5-FU (Efudix) [12,13]. V rámci prevence vzniku sekundárních malignit je vhodné provádět i pravidelné kontroly u ORL lékaře a v případech žen i u gynekologa.

Mezi méně časté, ale závažné vedlejší účinky, na které je nutno pomyslet v průběhu léčby, patří uveitida, iritida, pankreatitida. Kardiotoxicita se projevuje jednak poklesem ejekční frakce levé komory, která je však často asymptomatická a reverzibilní, ale také prodloužením QT intervalu. Na to je nutné myslet především v rámci lékové interakce s jinými léky jako např. amiodaron, haloperidol, klarithromycin, granisetron aj. Je tedy vhodné, aby pacienti, kteří podstupují tuto léčbu, podstoupili kromě základních vstupních vyšetření také UZ srdce a EKG. Tato vyšetření by měla proběhnout znova po jednom měsíci od zahájení léčby a následně v pravidelných intervalech 3–6 měsíců. V případech pro-

akutním renálním selháním prerenálního původu. U takovýchto pacientů je nutné přerušit podávání léku a zahájit podpůrnou léčbu (antipyretika, hydratace apod.). Po odeznění epizody je možné znovuza-

hájení léčby v plné dávce s podáním vhodné profylaxe ve formě nesteroidních antiflogistik nebo paracetamolu. V případě závažných horeček je vhodné zahájit léčbu v redukované dávce.

dlouženého korigovaného QT intervalu nad hodnotu 500 ms na začátku léčby či v jejím průběhu je nutné léčbu vysadit. Dále je nutné v rámci pravidelných kontrol provádět kontrolu vnitřního prostředí (mineralogram, jaterní testy) a alespoň vstupní kontrolu u očního lékaře k vyloučení eventuální preexistující patologie. V neposlední řadě je nutné pamatovat na to, že nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i až šest měsíců po ukončení léčby, a je tedy vhodné i po tuto dobu pacienty sledovat.

### MEK inhibitor (trametinib, cobimetinib, binimetinib)

MEK protein je součástí RAS-RAF-MEK-ERK signální dráhy, která reguluje proliferaci a přežití nádorových buněk [14]. Je prokázáno, že inhibice MEK proteinu vede k zlepšení PFS a OS u pacientů s mutovanou formou BRAF proteinu [15]. Kromě toho se ukazuje, že inhibice MEK proteinu hraje svou roli i u *NRAS* mutovaných forem maligního melanomu. Kombinovaná léčba s BRAF inhibitory může navíc zvýšit účinnost terapie a vést k redukci nežádoucích účinků spojených s BRAF inhibitory [16].

V ČR se můžeme setkat s trametinibem v kombinaci s dabrafenibem v rámci klinických studií nebo specifického léčebného programu. Jeho úhrada v ČR doposud nebyla stanovena. Trametinib se podává v dávce 2 mg jednou denně do progrese onemocnění. Druhým MEK inhibitorem, který je v současné době dostupný pouze v rámci klinických studií v kombinaci s vemurafenibem, je cobimetinib.

Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s léčbou MEK inhibitory jsou vyrážka, průjem, únava, periferní edém, nauzea a akneiformní dermatitida (tab. 4).

V případě vzniku lokalizovaného kožního exantému souvisejícího s léčbou MEK inhibitory, který se projevuje jen minimálními příznaky, je vhodné pacientům doporučit vyvarovat se pobytu na přímém slunci. Užitečná může být profylaktická aplikace opalovacího krému se širokým spektrem a hydratační vyživující krémy bez alkoholu. V případě generalizované vyrážky je možné aplikovat slabé topické steroidy. Pokud nedochází ke zlepšení nebo se jedná o vy-

Tab. 4. Nežádoucí účinky trametinibu hlášených u  $\geq 15$  % pacientů [15].

| Nežádoucí účinek (%)   | Trametinib (n = 211) |          | Chemoterapie (n = 99) |       |
|------------------------|----------------------|----------|-----------------------|-------|
|                        | ALL G                | G 3/4    | ALL G                 | G 3/4 |
| vyrážka                | 57                   | 8        | 10                    | 0     |
| průjem                 | 43                   | 0        | 16                    | 2     |
| periferní edém         | 26                   | 1        | 3                     | 0     |
| akneiformní dermatitis | 19                   | 1        | 1                     | 0     |
| únava                  | 26                   | 4        | 27                    | 3     |
| alopecie               | 17                   | $\leq 1$ | 9                     | 0     |
| nauzea                 | 18                   | 1        | 37                    | 1     |
| zvracení               | 13                   | 1        | 19                    | 2     |
| hypertenze             | 15                   | 12       | 7                     | 3     |
| zácpa                  | 14                   | 0        | 19                    | 2     |

G – stupeň, ALL G – všechny stupně

rážku spojenou s příznaky ovlivňujícími negativně kvalitu života, je vhodné k lokálním steroidům přidat i systémové kortikoidy. Pokud je důvodné podezření na vznik superinfekce, je na místě podávání antibiotik (lokálně např. erytromycin, systémově např. doxycyklin). V případě těžkého stupně vyrážky je léčbu MEK inhibitorem nutné přerušit. MEK inhibitory mohou také vyvolat vznik akneiformního exantému, který se podobá exantému při léčbě EGFR inhibitory. Obdobná je i léčba – aplikace topicky působících kortikosteroidů v kombinaci s lokálními nebo systémově podanými antibiotiky [17].

V průběhu léčby MEK inhibitory musí být zvýšená pozornost věnována očním komplikacím, zejm. nově vzniklým poruchám vizu. Jejich příčinou může totiž být okluze retinální žíly či odchlípení sítnice. Před zahájením léčby by měl proto každý pacient podstoupit vstupní oftalmologické vyšetření. V případě vzniku očních obtíží v průběhu léčby je nutné pacienta neprodleně odeslat k očnímu lékaři. Základním opatřením v případě potvrzené oční komplikace související s léčbou je přerušení a dle vývoje i ukončení léčby.

Mezi méně časté, avšak klinicky závažné nežádoucí účinky patří kardiotoxická projevující se poklesem ejekční frakce levé komory nebo její dysfunkci.

Opět je proto nutné mít k dispozici vstupní vyšetření – UZ srdce a po jednom měsíci léčby vyšetření zopakovat. Další vyšetření by měla následovat v pravidelných intervalech. Pokles ejekční frakce levé komory o 10 % od vstupního vyšetření nebo pokles pod hladinu normy je indikací k ukončení léčby. V průběhu léčby se mohou vyskytnout další vedlejší účinky, jako např. intersticiální pneumonitida, vznik či dekompenzace arteriální hypertenze, rhabdomyolýza nebo hemoragické projevy. Přístup k těmto vedlejším účinkům závisí na jejich závažnosti. Pokud nedochází k zlepšení stavu, mohou být důvodem k ukončení léčby.

### Anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab)

Program death 1 (PD-1) receptor je vedle CTLA-4 dalším inhibičním receptorem na aktivovaných T buňkách. Na rozdíl od CTLA-4, který inhibuje aktivaci T lymfocytů v časném stadiu, přispívá PD-1 svou aktivitou k inhibici již aktivovaných T lymfocytů v periferní tkáni [18]. Fyziologickou úlohou této inhibice je zabránění autoimunitní reakci v průběhu imunitní odpovědi na infekci [19]. Pokud však dochází k chronické antigenní stimulaci, např. vlivem perzistence nádorových buněk v organismu, vede trvalá aktivace receptoru PD-1 k vyčerpání až anergii antigen specifických T lym-



**Tab. 5. Nežádoucí účinky anti-PD-1 protilátky (v rámci různého dávkovacího schématu a různých nádorových onemocnění) s výskytem  $\geq 1\%$  u všech pacientů [24].**

| Ipilimumab (n = 296)      |       |          |
|---------------------------|-------|----------|
| Nežádoucí účinek (%)      | ALL G | G 3/4    |
| jákovliv nežádoucí účinek | 41    | 6        |
| pneumonitida              | 3     | 1        |
| průjem                    | 11    | 1        |
| vyrážka                   | 12    | 0        |
| svědění                   | 9     | $\leq 1$ |
| ALT elevace               | 4     | 1        |
| AST elevace               | 3     | 1        |
| hypotyroidismus           | 2     | $\leq 1$ |

G – stupeň, ALL G – všechny stupně

focytů [20]. To je považováno za jeden z tzv. únikových (escape) mechanismů, kterým nádorové buňky unikají kontrole imunitního systému [21]. PD-1 receptor má v současnosti dva známé ligandy. PD-L1 se nachází na široké škále nádorových buněk a na buňkách, které se vyskytují v nádorovém mikroprostředí jako důsledek odpovědi na inflamatorní stimul. PD-L2 má až 6krát vyšší vazebnou afinitu k PD-1 receptoru než PD-L1 a je exprimován na dendritických buňkách, makrofázích a nádorových buňkách [22,23]. Princip aktivity látek blokuje receptor PD-1 spočívá v přerušení negativní regulace ve výkonné fázi T lymfocytů. Ukazuje se, že touto inhibicí může docházet ke zvýšení cytotoxické aktivity T lymfocytů s méně vyjádřenou toxicitou systémovou odpovědí. Hlavní příčinu lze spatřit v tom, že PD-1 se na rozdíl od CTLA-4 podílí na inhibici efektorových T lymfocytů, které již byly aktivovány konkrétním antigenním stimulem [19].

V současnosti jsou látky z této skupiny, jako např. pidilizumab, dostupné pouze v rámci klinických studií, a to většinou v rámci časných klinických fází.

Nivolumab je plně humánní IgG4 protilátka, která dosáhla dlouhodobé objektivní odpovědi u mnohých nádorů

včetně maligního melanomu [24]. V současné době je dostupný pouze v rámci klinických studií, kde je podáván nejčastěji v dávce 3mg/kg každých 14 dní.

Prvním a doposud jediným lékem ze skupiny anti-PD-1 schváleným FDA (americkým úřadem pro kontrolu potravin a léčiv) je pembrolizumab – selektivní, plně humánní IgG4 protilátka. Pembrolizumab prokázal svoji účinnost u pokročilého maligního melanomu po progresi na jiné léčbě v rámci klinické studie fáze Ib a vykazuje stejně tak jako ostatní léky této skupiny dlouhotrvající léčebnou odpověď. Dávkovací schéma je 2 mg/kg jednou za tři týdny [25].

Přístup ke zvládnutí nežádoucích účinků indukovaných touto skupinou léků je obdobný jako v případech nežádoucích projevů vyvolaných protilátkami proti CTLA-4, které mají obdobnou etiopatogenezi. Prvním krokem je opět vyloučení jiné možné etiologie obtíží, ať už infekčních, či neinfekčních. Nejčastější nežádoucí účinky doprovázející léčbu anti-PD-1 jsou únava, kožní vyrážka, průjemy, nevolnost, snížená chuť k jídlu (tab. 5). Imunitně podmíněné nežádoucí účinky (irAEs) jsou obdobné jako u léčby anti-CTLA-4, ačkoliv se vyskytují v menší míře (průjemy, kožní vyrážky, endokrinopatie, hepatitidy apod.). Základním přístupem v managementu nežádoucích účinků vyššího stupně je přerušení podávání léku s pravidelnou monitorací vývoje stavu, při které často dochází k spontánní úpravě stavu s možností pokračování v léčbě.

Závažnou komplikací této skupiny látek je léčbou indukovaná pneumonitida. Ta může mít mírný nebo asymptomatický průběh diagnostikovatelný pouze na základě RTG vyšetření nebo se může jednat o život ohrožující pneumonitidu. Je proto nutné stav pacienta vždy konzultovat s pneumologem a event. zvážit bronchoskopické vyšetření k vyloučení jiné etiologie obtíží. V případě toxicity stupně 2 a vyšší je vhodné zvážit hospitalizaci pacienta k monitoraci plicních a životních funkcí. Lékem volby jsou opět kortikoidy.

#### Kombinace BRAF inhibice + MEK inhibice

Rezistence k terapii BRAF inhibitory je spojena s reaktivací RAS-RAF-MEK-ERK

signální dráhy [10]. Byly proto zahájeny studie kombinující podání BRAF a MEK inhibitoru. Tato dvojkombinace prokázala svou účinnost oddálením vzniku rezistence s přijatelným profilem toxicity [15,26].

V ČR je v současnosti dostupná léčba dvojkombinací dabrafenib (150 mg 2krát denně) + trametinib (2 mg jednou denně) v rámci specifického léčebného programu. Probíhají však i další studie zkoumající kombinaci těchto dvou skupin léků, jako např. vemurafenib + cobimetinib [27].

Oproti monoterapii BRAF či MEK inhibitory byl u této kombinace léčiv zaznamenán nižší výskyt kožní toxicity (vyrážka, hyperkeratóza, keratoakantomy, spinocelulární karcinomy kůže), hypertenze a průjmů. Častější byl naopak výskyt teplot (tab. 6) [26].

Přístup a zvládnutí nežádoucích účinků při léčbě touto dvojkombinací je stejný jako v případě monoterapie jednotlivými léky. Před zahájením léčby je vždy nutné mít k dispozici výsledky očního vyšetření, kožního vyšetření, UZ srdce, EKG a znát stav vnitřního prostředí (mineralogram, jaterní enzymy, ledvinné funkce) a krevní obraz. U žen je rovněž vhodné provést gynekologické vyšetření. Nutné jsou pravidelné klinické kontroly alespoň jednou za měsíc a pravidelné EKG a UZ srdce (jedna měsíc po zahájení léčby a dále každé tři měsíce), krevní obraz a biochemie séra (jednou za měsíc), kožní vyšetření a oční vyšetření (alespoň jednou za 3–6 měsíců).

#### Kombinace anti-CTLA-4 a anti-PD-1

Vzhledem k účinnosti jednotlivých léků ze skupin anti-CTLA4 a anti-PD-1, cílených na zvýšení aktivity především cytotoxických T lymfocytů, se jeví kombináční terapie těchto skupin léků jako opodstatněná [18,28]. V současné době probíhají klinické studie touto dvojkombinací nejen v terapii maligního melanomu, ale i dalších solidních tumorů. Přináší slibné výsledky nejen co se týče redukce nádorové hmoty, ale i vlivu na přežití, a to bez ohledu na BRAF status či přítomnost/absenci PD-L1 [29,30,31].

Kombinovaná léčba je však kromě vyšší účinnosti doprovázena také vyšší toxicitou. Můžeme se tak setkat i s nežá-

**Tab. 6. Nežádoucí účinky dabrafenibu ± trametinibu hlášených u ≥ 20 % pacientů v jakékoliv skupině (dávkovací schéma kombinační léčby dabrafenib 150 mg, trametinib 2 mg) [26].**

| Nežádoucí účinek (%)       | Dabrafenib (n = 53) |       | Combi 150/2 (n = 55) |       |
|----------------------------|---------------------|-------|----------------------|-------|
|                            | ALL G               | G 3/4 | ALL G                | G 3/4 |
| jakákoliv nežádoucí účinek | 100                 | 43    | 100                  | 58    |
| horečka                    | 26                  | 0     | 71                   | 5     |
| únava                      | 40                  | 6     | 53                   | 4     |
| nauzea                     | 21                  | 0     | 44                   | 2     |
| zvracení                   | 15                  | 0     | 40                   | 2     |
| průjem                     | 28                  | 0     | 36                   | 2     |
| bolest hlavy               | 28                  | 0     | 29                   | 0     |
| periferní edém             | 9                   | 0     | 29                   | 0     |
| vyrážka                    | 36                  | 0     | 27                   | 0     |
| nechutenství               | 19                  | 0     | 22                   | 0     |
| alopecie                   | 34                  | 0     | 5                    | 0     |
| cuSCC                      | 19                  | 17    | 7                    | 5     |
| kožní papiloma             | 15                  | 0     | 4                    | 0     |
| hyperkeratóza              | 30                  | 0     | 9                    | 0     |
| snížení EFLK               | 0                   | 0     | 9                    | 0     |
| hypertenze                 | 4                   | 0     | 9                    | 2     |
| chorioretinopathie         | 0                   | 0     | 2                    | 2     |

G – stupeň, ALL G – všechny stupně, cuSCC – kožní dlaždicobuněčný karcinom

**Tab. 7. Nežádoucí účinky ipilimumabu + nivolumabu (v různém dávkovacím schématu) které se vyskytly alespoň u jednoho pacienta [29].**

| Ipilimumab (n = 131)       |       |       |
|----------------------------|-------|-------|
| Nežádoucí účinek (%)       | ALL G | G 3/4 |
| jakýkoliv nežádoucí účinek | 93    | 53    |
| pneumonitida               | 6     | 2     |
| endokrinopatie             | 13    | 2     |
| hepatopatie                | 23    | 15    |
| průjem                     | 14    | 6     |
| kolitida                   | 9     | 4     |
| renální selhání            | 4     | 4     |
| vyrážka                    | 55    | 4     |
| svědění                    | 47    | 0     |
| únava                      | 38    | 0     |
| horečka                    | 21    | 0     |
| bolest hlavy               | 11    | 0     |
| zvracení                   | 11    | 2     |

G – stupeň, ALL G – všechny stupně

doucími účinky vyšších stupňů (tab. 7). Jedná se především o hepatopatie, gastrointestinální potíže a renální postižení. Tyto, ale i méně závažné nežádoucí účinky jako kožní vyrážka apod. jsou však zvládnutelné pomocí standardních postupů pro irAEs zmíněných u terapie anti-CTLA4 a anti-PD-1. Bude nutné vyčkat na konečné výsledky probíhajících studií, abychom mohli posoudit, zda benefit z této kombinované léčby převyší rizika nežádoucích účinků.

## Literatura

- Lakomý R, Poprach A, Koukalová R. Současné možnosti léčby pokročilého a metastatického maligního melanomu. *Onkologie* 2013; 7(2): 65–68.
- Peggs KS, Quezada SA, Korman AJ et al. Principles and use of anti-CTLA4 antibody in human cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 2006; 18(2): 206–213.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(8): 711–723. doi: 10.1056/NEJMoa1003466.
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic

- melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2517–2526. doi: 10.1056/NEJMoa1104621.
- Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012; 30(21): 2691–2697. doi: 10.1200/JCO.2012.41.6750.
- Arenbergova M, Puzanov I. Mutace BRAF: nový přístup k léčbě melanomu. *Klin Onkol* 2012; 25(5): 323–328.
- Davies H, Bignell GR, Cox C et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417(6892): 949–954.
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2507–2516. doi: 10.1056/NEJMoa1103782.
- Sosman JA, Kim KB, Schuchter L et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012; 366(8): 707–714. doi: 10.1056/NEJMoa1112302.
- Chapman PB. Mechanisms of resistance to RAF inhibition in melanomas harboring a BRAF mutation. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013. doi: 10.1200/EdBook\_AM.2013.33.e80.
- Sanchez-Laorden B, Viros A, Girotti MR et al. BRAF inhibitors induce metastasis in RAS mutant or inhibitor-resistant melanoma cells by reactivating MEK and ERK signaling. *Sci Signal* 2014; 7(318): ra30. doi: 10.1126/scisignal.2004815.
- Sinha R, Edmonds K, Newton-Bishop JA. Cutaneous adverse events associated with vemurafenib in patients with metastatic melanoma: practical advice on diagnosis, prevention and management of the main treatment-re-

lated skin toxicities. *Br J Dermatol* 2012; 167(5): 987–994. doi: 10.1111/bjd.12010.

- Sinha R, Larkin J, Fearfield L. Clinical resolution of vemurafenib-induced squamous cell carcinoma with topical 5-fluorouracil. *Br J Dermatol* 2014. In press 2014. doi: 10.1111/bjd.13415.
- Montagut C, Settleman J. Targeting the RAF-MEK-ERK pathway in cancer therapy. *Cancer Lett* 2009; 283(2): 125–134. doi: 10.1016/j.canlet.2009.01.022.
- Flaherty KT, Robert C, Hersey P et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012; 367(2): 107–114. doi: 10.1056/NEJMoa1203421.
- Grimaldi AM, Simeone E, Ascierto PA. The role of MEK inhibitors in the treatment of metastatic melanoma. *Curr Opin Oncol* 2014; 26(2): 196–203. doi: 10.1097/CCO.0000000000000050.
- Melosky B, Burkes R, Rayson D et al. Management of skin rash during EGFR-targeted monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies: Canadian recommendations. *Curr Oncol* 2009; 16(1): 16–26.
- Curran MA, Montalvo W, Yagita H et al. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(9): 4275–4280. doi: 10.1073/pnas.0915174107.
- Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med* 2012; 366(26): 2517–2519. doi: 10.1056/NEJMMe1205943.
- Barber DL, Wherry EJ, Masopust D et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature* 2006; 439(7077): 682–687.
- Taube JM, Anders RA, Young GD et al. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human

melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Sci Transl Med* 2012; 4(127): 127–137. doi: 10.1126/scitranslmed.3003689.

22. Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol* 2007; 19(7): 813–824.

23. Latchman Y, Wood CR, Chernova T et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol* 2001; 2(3): 261–268.

24. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(26): 2443–2454. doi: 10.1056/NEJMoa1200690.

25. Ribas A, Hodi S, Kefford R et al. Efficacy and safety of the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475 in 411 patients (pts) with melanoma (MEL). *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl): abstr. LBA 9000.

26. Flaherty KT, Infante JR, Daud A et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mu-

tations. *N Engl J Med* 2012; 367(18): 1694–1703. doi: 10.1056/NEJMoa1210093.

27. ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. coBRIM: a phase 3 study comparing GDC-0973 (cobimetinib), a MEK inhibitor, in combination with vemurafenib vs vemurafenib alone in patients with metastatic melanoma. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01689519?term=cobimetinib&rank=3>.

28. Selby M, Engelhardt J, Lu L-S et al. Antitumor activity of concurrent blockade of immune checkpoint molecules CTLA-4 and PD-1 in preclinical models. *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl): abstr. 3061.

29. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369(2): 122–133. doi: 10.1056/NEJMoa1302369.

30. Mskcc.org [homepage on the Internet]. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. A phase I/II study of nivolumab alone and with ipilimumab in patients with

advanced or metastatic solid tumors. Available from: <http://www.mskcc.org/cancer-care/trial/13-187>.

31. ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Study of nivolumab (BMS-936558) in combination with gemcitabine/cisplatin, pemetrexed/cisplatin, carboplatin/paclitaxel, bevacizumab maintenance, erlotinib, ipilimumab or as monotherapy in subjects with stage iiib/iv non-small cell lung cancer (NSCLC). Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01454102>.

32. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9839): 358–365. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60868-X.

33. McArthur GA, Chapman PB, Robert C et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2014; 15(3): 323–332. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70012-9.



# Subependymální obrovskobuněčný astrocytom u pacientů s tuberózní sklerózou – farmakologická léčba mTOR inhibitory

## Subependymal Giant Cell Astrocytoma Associated with Tuberous Sclerosis Complex – Pharmacological Treatment using mTOR Inhibitors

Zitterbart K.

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

Ústav experimentální biologie, PřF MU, Brno

Regionální centrum aplikované molekulární onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

### Souhrn

Tuberózní skleróza je neurokutánní syndrom vznikající na podkladě zárodečné mutace genu *TSC1* nebo *TSC2*. Patologická aktivace proteinového komplexu mTORC1 má u pacientů s tuberózní sklerózou klíčovou úlohu v tumorigenezi subependymálního obrovskobuněčného astrocytomy. Blokáda deregulované signální dráhy užitím mTOR inhibitorů má potenciál vést ke zmenšení objemu tohoto nádoru mozku o nízkém stupni malignity. V přehledném článku jsou shrnuty současné poznatky o farmakologické léčbě subependymálního obrovskobuněčného astrocytomy. Dlouhodobé sledování a včasná léčebná opatření snižují morbiditu a mortalitu a zlepšují kvalitu života pacientů s nádory spjatými s tuberózní sklerózou.

### Klíčová slova

subependymální obrovskobuněčný astrocytom – komplex tuberózní sklerózy – mTOR – everolimus

### Summary

Tuberous sclerosis complex is a neurocutaneous syndrome that results from a germline mutation in *TSC1* or *TSC2* genes. The pathogenic activation of mTORC1 leads to the development of subependymal giant cell astrocytomas in patients with tuberous sclerosis complex. Blocking of the dysregulated pathway with mTOR inhibitors has the potential to reduce the volume of this low-grade brain tumor. This article reviews the current knowledge on the pharmacological treatment of subependymal giant cell astrocytomas. A long-term follow-up and early therapeutic intervention should lead to mortality and morbidity reduction and quality of life improvement in patients with tuberous sclerosis complex associated tumors.

### Key words

subependymal giant cell astrocytoma – tuberous sclerosis complex – mTOR – everolimus

Práce byla podpořena Evropským fondem pro regionální rozvoj a státním rozpočtem České republiky: projekt RECAMO CZ.1.05/2.1.00/03.0101 a projekt CEB CZ.1.07/2.3.00/20.0183.

This study was supported by the European Regional Development Fund as well as by the State Budget of the Czech Republic: project RECAMO CZ.1.05/2.1.00/03.0101 and the project CEB CZ.1.07/2.3.00/20.0183.

V souvislosti s tématem článku obdržel autor v minulém roce honorarium za přednáškovou činnost od firmy Novartis.

The author has received honoraria from Novartis for the lecture with the article-related topic.

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. Karel Zitterbart, Ph.D.**

Klinika dětské onkologie

LF MU a FN Brno

Černopolská 9

613 00 Brno

e-mail: kzitter@med.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 18. 11. 2014

Přijato/Accepted: 20. 11. 2014

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2014401>

Tuberózní skleróza (tuberous sclerosis complex – TSC) je onemocnění ze skupiny **neurokutánních syndromů** (dříve fakomatóz), geneticky podmíněných systémových chorob postihujících typicky nervový systém a kůži. Tuberózní skleróza vzniká na podkladě zárodečné mutace genů *TSC1* nebo *TSC2*, odhadovaný výskyt TSC je přibližně 1 : 6 000 narozených dětí [1–7]. Pro TSC je charakteristický nález hamartogenních a benigních nádorových lézí v centrální nervové soustavě a dalších orgánových systémech. Klinické obtíže i míra jejich závažnosti je u jednotlivých pacientů s TSC velmi různorodá. Dnes platná diagnostická kritéria TSC (11 „velkých“ a 6 „malých“ znaků) byla revidována v roce 2012 [3]. Pro klinickou praxi je důležitý vývojový pohled, neboť jednotlivé orgánové manifestace TSC jsou věkově podmíněné, s typickým vzorcem nástupu obtíží v průběhu dětství, dospívání a dospělosti [3–7]. **Rabdomyomy srdce** mohou být nalezeny již při screeningovém ultrazvukovém vyšetření srdce plodu, nalezneme je přibližně u dvou třetin všech případů tuberózní sklerózy [5,8]. **Postižení kůže** je v průběhu života patrné téměř u všech nemocných, do obrazu TSC patří depigmentace (hypomelanotické makuly), typické kožní morfy v obličeji (angiofibromy, *adenoma sebaceum Pringle*), unguální fibromy, névy z pojivové tkáně a další [2,6]. **Neurologické projevy** mohou být u TSC dominující symptomatologií – u mnoha případů TSC jsou prvním projevem nemoci epileptické paroxysmy, typicky se objevují již v průběhu prvního roku života dítěte (infantilní spazmy, parciální paroxysmy, atypické absence). Vedle těchto projevů jsou u jedinců s TSC přítomny často neuropsychiatrické poruchy (postižení intelektu, poruchy autistického spektra, porucha pozornosti s hyperaktivitou, depresivní a úzkostná porucha a další) [9,10]. **Postižení ledvin** je během života přítomno až u 85 % všech osob s TSC a zahrnuje jak výskyt angiomyolipomů ledvin mezenchymálního původu, tak rovněž epiteliální patologii (epiteliální cysty, onkocytomy, renální karcinomy) [2,11–13]. Renální postižení souvisí s řadou předčasných úmrtí pacientů s TSC, proaktivní přístup vedoucí k ochraně reziduální

funkce zdravého ledvinového parenchymu vede k oddálení případného rozvoje chronické renální insuficience a terminálního selhání ledvin (profylaktická/preemptivní embolizace cestou a. renalis, především při průkazu významných aneurysmat) [14–16]. **Lymfangioleiomyomatóza plic** je primární plicní projev TSC, vyskytuje se téměř výhradně u žen. Až 40 % premenopauzálních žen s TSC má rentgenologické změny na plicích, ale jen u 5 % z nich jde o změny klinicky významné. V nejtěžších případech dochází ke kritické respirační nedostatečnosti vyžadující transplantaci plic. Pro lymfangioleiomyomatózu ledvin, stejně jako pro lymfangioleiomyomatózu plic je slibnou léčebnou možností mTOR inhibice [11,12,17]. U některých případů TSC byly popsány další vzácné klinické nádorové manifestace, např. chordomy [18].

### Subependymální obrovskobuněčný astrocytom

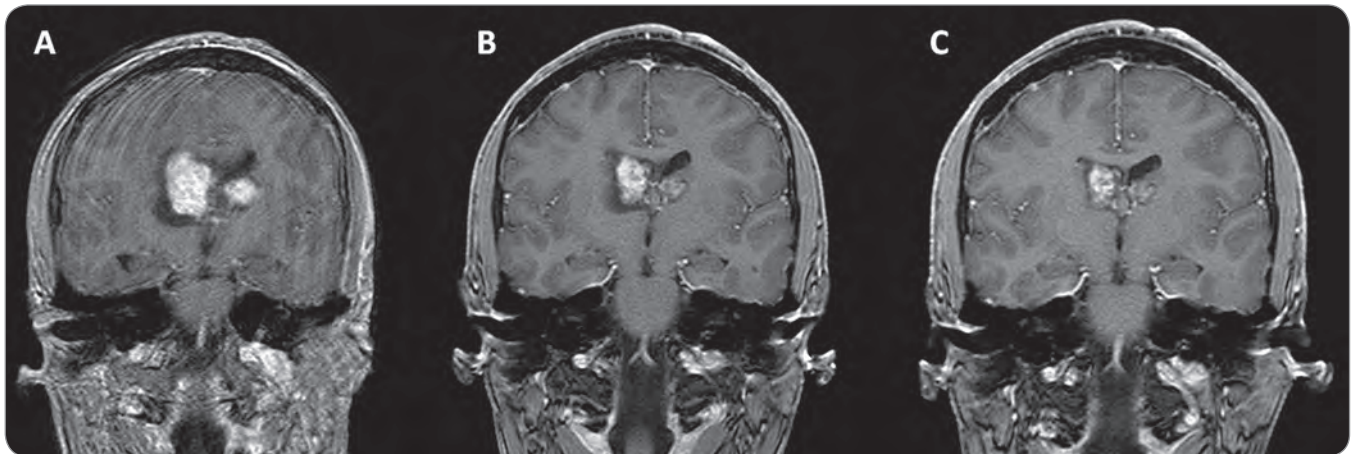
Subependymální obrovskobuněčný astrocytom (subependymal giant cell astrocytoma – SEGA) je nádor mozku nízkého stupně malignity (stupeň 1) spjatý s TSC. Jde o benigní nádor, přestože v mikroskopickém obraze mohou být u některých případů přítomny vaskulární proliferace, nekrózy a mitotické figury [2,19,20]. Typická je intraventriculární lokalizace SEGA v postranních a třetí mozkové komoře, nejčastěji při *foramen Monroi*. SEGA se v průběhu života vyskytne až u 20 % jedinců s TSC. Růst nádoru je typický pro první dvě dekády života pacientů s TSC, vede ke vzniku obstrukčního hydrocefalu a podmiňuje klinický obraz intrakraniální hypertenze. Postižení SEGA může být i vícečetné či bilaterální [2,19–22]. Subependymální noduly (SEN) jsou zcela obvyklým nálezem při zobrazovacím vyšetření mozku u pacientů s TSC, jsou přítomny v 80–90 % všech případů. SEN však nejsou na rozdíl od SEGA spojovány s klinickými obtížemi [22]. V odlišení SEN od SEGA doposud existují jisté kontroverze. Současný pohled na problematiku shrnují závěry konsenzuální konference z roku 2012 – pomocí zobrazovacích metod nelze spolehlivě odlišit, které ze SEN mají potenciál dalšího růstu v SEGA, rovněž histopatologický obraz

SEN i SEGA je považován za shodný, byť SEN jsou pravděpodobně pouze raritně operovány. Za hlavní kritérium odlišující SEN od SEGA je proto pokládána velikostní progresse při zobrazování magnetickou rezonancí (MRI). SEGA je tedy lézí v růstové progresi, typicky v lokalizaci kaudothalamické rýhy, většinou s postkontrastním syčením při MRI, o velikosti větší než 5–10 mm [22].

### Management SEGA

V rámci komplexního sledování pacientů s TSC je doporučeno provádět MRI vyšetření mozku v časových odstupech 1–3 let, a to od dětského věku až do třetí dekády života [2,4,9,21–22]. Typickým věkem, kdy rostoucí SEGA vyvolá klinické obtíže vyžadující léčebný zásah, je druhá dekáda [21–23]. Případy symptomatického SEGA jsou však popsány i u dětí mladších tří let [9]. U klinicky bezpříznakového pacienta a při stabilní velikosti subependymální patologie na MRI lze u jedinců starších 25 let zvažovat prodlužování časových intervalů MRI zobrazení. Naopak jakékoliv nové obtíže pacienta, které by mohly být podmíněny syndromem intrakraniální hypertenze, vyžadují akutní klinické a zobrazovací vyšetření s cílem vyloučit rostoucí SEGA [22].

Chirurgický resekční výkon je považován u benigních intrakraniálních nádorů za jedinou efektivní léčebnou možnost, zvláště přihlédneme-li k tomu, že u nádorových predispozičních syndromů, včetně případů TSC, mohou radioterapie a chemoterapie signifikantně zvyšovat riziko sekundárních malignit [24]. I přes rozvoj neurochirurgických technik (transkalózní přístup, neuroendoskopické techniky aj.) není ve všech případech radikální chirurgická resekce SEGA možná, a to především u rozsáhlých, bilaterálních či vícečetných lézí, u nichž existuje významné riziko pooperačního neurologického deficitu [22,23,25]. Z chirurgického řešení SEGA profitují pacienti, u nichž je dosaženo primárního cíle bezpečné radikální resekce, což jsou pacienti s jednoznačně rostoucí unilaterální lézí při *foramen Monroi* [23,25]. Recentní metaanalýza chirurgických výsledků léčby SEGA však ukazuje, že časný i pozdní pooperační stav je jednoznačně spjat se zhoršenou kvalitou



Obr. 1. Zmenšení velikosti SEGA u 15letého pacienta s bilaterálním postižením, léčeného everolimem.

A. stav před léčbou; B, C: stav po 3 a 16 měsících léčby (zdroj: archiv autora, zobrazovací dokumentace: MUDr. Miloš Keřkovský, Ph.D., Radiologická klinika FN Brno).

života (statisticky signifikantní zhoršení některých symptomů jako epilepsie, bolesti hlavy, poruchy vize, poruchy autistického spektra a překvapivě i rekurence hydrocefalu) [26].

Farmakologická léčba SEGA mTOR inhibítorem (everolimus), jak bude diskutováno níže, může být alternativou chirurgické léčby a vést k signifikantnímu zmenšení SEGA, což dokumentují výsledky dvou recentních prospektivních studií [27,28].

### mTORC1 jako terapeutický cíl u nádorů spojených s TSC

mTOR (mammalian target of rapamycin) je proteinová kináza, která je hlavní složkou proteinového komplexu označovaného jako mTORC1. Buněčné signály integrující se prostřednictvím mTORC1 vedou fyziologicky k aktivaci anabolických drah, tedy k syntéze lipidů, proteinů a nukleových kyselin, a kontrole buněčného růstu a proliferace [29]. Mutace genů *TSC1* nebo *TSC2* u TSC je podkladem disrupce komplexu TSC1–TSC2 (tuberin-hamartin) a ve svém důsledku hyperaktivity mTORC1. mTORC1 je **farmakologicky ovlivnitelný molekulární terč** [29–32]. Sirolimus (rapamycin) je prototypem mTOR inhibitorů souhrnně označovaných jako rapaloga, která vedou k disociaci mTORC1, a tím inhibici mTOR signální dráhy. Dalšími rapalogy jsou everolimus (RAD001) a temsirolimus (CCI-779). Sirolimus byl izolován z půdní

bakterie *Streptomyces hygroscopicus* na ostrově Rapa Nui východní části Polynésie v roce 1975 a byl původně zkoumán jako účinné antimykotikum. Posléze byl odhalen jeho významný antiproliferační a imunosupresivní efekt a rapaloga se dnes užívají v transplantační medicíně. Jde o relativně lipofilní molekuly. Zvířecí modely naznačují, že v případě everolimu může docházet k lepší penetraci léčiva přes hematoencefalickou bariéru ve srovnání se sirolimem [29,31]. První desetiletí nového tisíciletí je érou výzkumu mTOR signální dráhy v patofyziologii orgánového postižení spojeného s TSC, včetně nádorového růstu. Preklinický a následně klinický výzkum potvrdily, že mTOR inhibice může vést k léčebné odpovědi u nádorů spojených s TSC a rapaloga jsou účinná u pacientů se SEGA, angiomyolipomy ledvin, lymfangiomyomatózou plic i kožními angiofibromy [12,29,33–35].

### Farmakologická léčba SEGA

První klinická pozorování o účinnosti sirolimu u SEGA dokumentovali Franz et al v roce 2006 – u všech čtyř pacientů léčených mTOR inhibítorem došlo k redukci objemu rostoucího SEGA [33]. První obdobná pediatrická zkušenost byla popsána kanadskými autory v roce 2010 na souboru tří dětských pacientů s TSC ve věku 9, 10 a 13 let, u nichž tříměsíční léčba sirolimem vedla k redukci objemu rostoucího SEGA o 50–65 % [34]. Ve stejném roce jsou publikovány výsledky

první prospektivní studie, v níž byl k mTOR inhibici v léčbě SEGA užit everolimus (open-label fáze I/II s označením C2485, NCT00411619). Léčba vedla v této studii u pacientů s TSC a SEGA v růstové fázi ke klinicky významnému zmenšení objemu SEGA a zlepšení kvality života nemocných. Medián věku pacientů byl 11 let (3–34 let,  $n = 28$ ), cílová koncentrace everolimu 5–15  $\mu\text{g/l}$ , 6měsíční léčba vedla u 75 % nemocných k redukci objemu SEGA o více než 30 % [27]. V letošním roce byly publikovány dlouhodobé výsledky – po čtyřech letech trvání studie C2485 byla léčebná odpověď (redukce objemu SEGA o více než 50 %) pozorována u 78 % pacientů [36]. Účinnost a bezpečnost everolimu k léčbě SEGA byla jednoznačně potvrzena v prospektivní mezinárodní multicentrické, placebem kontrolované studii fáze III (studie EXIST-1, NCT00789828), která zahrnila 117 pacientů. Do ramene s everolimem bylo randomizováno 78 nemocných, léčebná odpověď (nejméně 50% zmenšení objemu SEGA ve třech měsících léčby) byla pozorována u 35 % pacientů v experimentálním a u žádného v kontrolním rameni [28]. I zde dlouhodobé výsledky ukazují nárůst léčebných odpovědí s délkou trvání studie (response rate 49 % v 29. měsíci léčby everolimem) [37]. Na základě výše uvedených dat získal everolimus registraci k léčbě SEGA jak v USA, tak v Evropě (v letech 2010, resp. 2011) a je dle SPC indikován k léčbě pacientů se SEGA spo-



jeným TSC, kteří vyžadují terapeutický zásah, ale nejsou vhodné k chirurgickému zákroku (obr. 1) [38]. Akutní nežádoucí účinky léčby everolimem u SEGAs jsou dobře zvladatelné, převažují toxicity stupně 1–2, velmi časté jsou především stomatitida a infekce horního dýchacího traktu [27,28]. Mukoadhezivní pasta s dexamethazonem či triamcinolonem je v případě stomatitidy indukované mTOR inhibitorem velmi efektivním léčebným opatřením [39]. Mezi další časté pozorované nežádoucí účinky léčby everolimem patří porucha metabolismu lipidů (hypertriglyceridemie a hypercholesterolemie), zvladatelná mnohdy samotnými režimovými opatřeními, případně farmakologickou intervencí hypolipidemií [39,40]. Nejasný je dlouhodobý dopad sekundární amenorey pozorovaný u části žen užívajících mTOR inhibitor, stejně tak vliv mTOR inhibice na fertilitu mužů není jednoznačně určen a je doporučeno před zahájením léčby zvážit zamražení spermatu [41]. Optimální doba léčby nebyla doposud stanovena a je předmětem četných diskuzí na mezinárodních setkáních, konsenzu zatím nebylo dosaženo. Jsou pozorovány případy, kdy po vysazení dlouhodobé léčby mTOR inhibitorem došlo k opětovnému nárůstu velikosti SEGAs [33]. Lze shrnout, že u pacientů se SEGAs léčených mTOR inhibitorem je nutný dlouhodobý monitoring terapeutických hladin léku, akutní a pozdní toxicity léčby a léčebné odpovědi, s cílem vybalancovat efektivní dávku léčiva při akceptovatelných nežádoucích účincích a dobré kvalitě života nemocného [21,22,42].

## Závěr

Až pětina pacientů s TSC vyžaduje během svého života, typicky ve druhé dekádě, léčebný zásah pro rostoucí a/nebo již symptomatický SEGAs. Rizika radikálního resekčního chirurgického výkonu často přesahují očekávaný přínos operace. V těchto případech bychom měli jednoznačně zvažovat léčbu mTOR inhibitorem (everolimus), což dle publikovaných prospektivních studií vede k signifikantní redukci velikosti SEGAs a je efektivním způsobem kontroly onemocnění. Dlouhodobé sledování pacientů se SEGAs léčených mTOR inhibitorem při-

nese odpovědi na otázky chronické toxicity a nákladové efektivity léčby.

## Literatura

- Lagos JC, Gomez MR. Tuberous sclerosis: reappraisal of a clinical entity. *Mayo Clin Proc* 1967; 42(1): 26–49.
- Kwiatkowski DJ, Whittemore VH, Thiele EA (ed). *Tuberous sclerosis complex: genes, clinical features and therapeutics*. Weinheim: Wiley-VCH 2010.
- Northrup H, Krueger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49(4): 243–254. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.
- Vrtěl R, Filipová H, Vodička R et al. Tuberózní skleróza. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl): S50–S53.
- Petrák B, Gabera A, Filipová H et al. Tuberózní skleróza u dětí sledovaných od novorozeneckého věku pro prenatální nález rhabdomyomu srdce – dvě kazuistiky. *Cesk Slov Neurol N* 2013; 76/109(6): 763–768.
- Doležel Z, Ráčilová Z, Pavlovská D et al. Tuberózní skleróza. *Pediatr Prax* 2012; 13: 130.
- Zitterbart K. mTOR inhibice: nové možnosti farmakologické léčby nádorů u pacientů s tuberózní sklerózou. *Postgrad Med* 2014; 16: 880–886.
- Gusman M, Servaes S, Feygin T et al. Multimodal imaging in the prenatal diagnosis of tuberous sclerosis complex. *Case Rep Pediatr* 2012; 2012: 925646. doi: 10.1155/2012/925646.
- Kotulska K, Chmielewski D, Borkowska J et al. Long-term effect of everolimus on epilepsy and growth in children under 3 years of age treated for subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2013; 17(5): 479–485. doi: 10.1016/j.ejpn.2013.03.002.
- Hallett L, Foster T, Liu Z et al. Burden of disease and unmet needs in tuberous sclerosis complex with neurological manifestations: systematic review. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(8): 1571–1583. doi: 10.1185/03007995.2011.586687.
- Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381(9869): 817–824.
- Bissler JJ, McCormack FX, Young LR et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008; 358(2): 140–151. doi: 10.1056/NEJMoa063564.
- Úrge T, Hora M, Hes O et al. Renální angiomyolipom, histologie, diagnostika a terapie. *Urol Prax* 2005; 6: 270–272.
- Webb DW, Kabala J, Osborne JP. A population study of renal disease in patients with tuberous sclerosis. *Br J Urol* 1994; 74(2): 151–154.
- Schillinger F, Montagnac R. Chronic renal failure and its treatment in tuberous sclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(3): 481–485.
- Chatziioannou A, Gargas D, Malagari K et al. Transcatheter arterial embolization as therapy of renal angiomyolipomas: the evolution in 15 years of experience. *Eur J Radiol* 2012; 81(9): 2308–2312. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.06.003.
- McCormack FX, Travis WD et al. Lymphangioleiomyomatosis: calling it what it is: a low-grade, destructive, metastasizing neoplasm. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(12): 1210–1212. doi: 10.1164/rccm.201205-0848OE.
- McMaster ML, Goldstein AM, Parry DM. Clinical features distinguish childhood chordoma associated with tuberous sclerosis complex (TSC) from chordoma in the general paediatric population. *J Med Genet* 2011; 48(7): 444–449. doi: 10.1136/jmg.2010.085092.
- Chan JA, Zhang H, Roberts PS et al. Pathogenesis of tuberous sclerosis subependymal giant cell astrocytomas: biallelic inactivation of TSC1 or TSC2 leads to mTOR activation. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004; 63(12): 1236–1242.
- Svajdler M Jr, Deák L, Rychlý B et al. Subependymal giant cell astrocytoma with atypical clinical and pathological features: a diagnostic pitfall. *Cesk Patol* 2013; 49(2): 76–79.
- Józwiak S, Nabbout R, Curatolo P. Management of subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2013; 17(4): 348–352. doi: 10.1016/j.ejpn.2012.12.008.
- Roth J, Roach ES, Bartels U et al. Subependymal giant cell astrocytoma: diagnosis, screening, and treatment. Recommendations from the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012. *Pediatr Neurol* 2013; 49(6): 439–444. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.017.
- Harter DH, Bassani L, Rodgers SD et al. A management strategy for intraventricular subependymal giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *J Neurosurg Pediatr* 2014; 13(1): 21–28. doi: 10.3171/2013.9.PEDS13193.
- Matsumura H, Takimoto H, Shimada N et al. Glioblastoma following radiotherapy in a patient with tuberous sclerosis. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1998; 38(5): 287–291.
- de Ribaupierre S, Dorfmueller G, Bulteau C et al. Subependymal giant-cell astrocytomas in pediatric tuberous sclerosis disease: when should we operate? *Neurosurgery* 2007; 60(1): 83–89.
- Sun P, Krueger D, Liu J et al. Surgical resection of subependymal giant cell astrocytomas (SEGAs) and changes in SEGAs-related conditions: a US national claims database study. *Curr Med Res Opin* 2012; 28(4): 651–666. doi: 10.1185/03007995.2012.658908.
- Krueger DA, Care MM, Holland K et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 363(19): 1801–1811. doi: 10.1056/NEJMoa1001671.
- Franz DN, Belousova E, Sparagana S et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381(9861): 125–132. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61134-9.
- Franz DN. Everolimus: an mTOR inhibitor for the treatment of tuberous sclerosis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11(8): 1181–1192. doi: 10.1586/era.11.93.
- Howell JJ, Ricoult SJ, Ben-Sahra I et al. A growing role for mTOR in promoting anabolic metabolism. *Biochem Soc Trans* 2013; 41(4): 906–912. doi: 10.1042/BST20130041.
- Serkova N, Jacobsen W, Niemann CU et al. Sirolimus, but not the structurally related RAD (everolimus), enhances the negative effects of cyclosporine on mitochondrial metabolism in the rat brain. *Br J Pharmacol* 2001; 133(6): 875–885.
- Študentová H, Melichar B. Nový mechanismus v léčbě karcinomu ledviny: m-TOR – nová cílová struktura. *Onkologie* 2010; 4(3): 185–188.
- Franz DN, Leonard J, Tudor C et al. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol* 2006; 59(3): 490–498.

34. Lam C, Bouffet E, Tabori U et al. Rapamycin (sirolimus) in tuberous sclerosis associated pediatric central nervous system tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54(3): 476–479. doi: 10.1002/pbc.22298.
35. Campen CJ, Porter BE. Subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) treatment update. *Curr Treat Options Neurol* 2011; 13(4): 380–385. doi: 10.1007/s11940-011-0123-z.
36. Franz DN. 11th European Congress on Epileptology; June 29–July 3, 2014; Stockholm, Sweden.
37. Franz DN. 13th International Child Neurology Congress; May 2014, Brazil.
38. European Medicines Agency [homepage on the Internet]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002311/WC500112238.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002311/WC500112238.pdf).
39. Grünwald V, Weikert S, Pavel ME et al. Practical management of everolimus-related toxicities in patients with advanced solid tumors. *Onkologie* 2013; 36: 295–302.
40. Peterson ME. Management of adverse events in patients with hormone receptor-positive breast cancer treated with everolimus: observations from a phase III clinical trial. *Support Care Cancer* 2013; 21(8): 2341–2349. doi: 10.1007/s00520-013-1826-3.
41. Boobes Y, Bernieh B, Saadi H et al. Gonadal dysfunction and infertility in kidney transplant patients receiving sirolimus. *Int Urol Nephrol* 2010; 42(2): 493–498. doi: 10.1007/s11255-009-9644-8.
42. Wheless JW, Klimo P Jr. Subependymal giant cell astrocytomas in patients with tuberous sclerosis complex: considerations for surgical or pharmacotherapeutic intervention. *J Child Neurol* 2014; 29(11): 1562–1571. doi: 10.1177/0883073813501870.

Redakce časopisu *Klinická onkologie* a nakladatelství Ambit Media, a.s. vypisuje

## SOUTĚŽ NA PODPORU AUTORSKÝCH TÝMŮ PUBLIKUJÍCÍCH V ZAHRANIČNÍCH ODBORNÝCH TITULECH

**Odměna pro vítěze: 10 000 Kč**

### Cíl soutěže:

Podpořit renomé a prestiž časopisu *Klinická onkologie* – oficiálního časopisu ČOS ČLS JEP – u domácích i zahraničních autorů, lékařů a akademických pracovníků.

### Podmínky soutěže:

1. Soutěž je určena autorským týmům, které publikují v zahraničních odborných titulech.
2. Do soutěže budou zařazeny práce publikované v zahraničních titulech od června 2014 do června 2015.
3. Ve svých článcích zaslanych k publikaci do zahraničního periodika budou autoři citovat práci, která byla otištěna v časopise *Klinická onkologie* (k vyhledání lze použít databáze [www.pubmed.org](http://www.pubmed.org) nebo [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz)).
4. Do soutěže nebudou zařazeny autocitace.
5. Ze všech prací, které splní podmínky soutěže, bude redakční radou vylosována jedna, jejíž autorský tým bude oceněn částkou 10 000 Kč.

**KLINICKÁ  
ONKOLOGIE**

  
ambit media®

# Cancer Incidence and Mortality in the Czech Republic

## Incidence a mortalita nádorových onemocnění v České republice

Dusek L.<sup>1,2</sup>, Muzik J.<sup>1,2</sup>, Maluskova D.<sup>1</sup>, Majek O.<sup>1,2</sup>, Pavlik T.<sup>1</sup>, Koptikova J.<sup>1</sup>, Melichar B.<sup>3</sup>, Büchler T.<sup>4</sup>, Finek J.<sup>5</sup>, Cibula D.<sup>6</sup>, Babjuk M.<sup>7</sup>, Svoboda M.<sup>8</sup>, Vyzula R.<sup>8</sup>, Ryska A.<sup>9</sup>, Ryska M.<sup>10</sup>, Petera J.<sup>11</sup>, Abrahamova J.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine and Faculty of Science, Masaryk University, Brno

<sup>2</sup> Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic, Prague

<sup>3</sup> Department of Oncology, Palacký University Medical School and University Hospital, Olomouc

<sup>4</sup> Department of Oncology, Thomayer Hospital, Prague

<sup>5</sup> Department of Oncology and Radiotherapy, University Hospital, Pilsen

<sup>6</sup> Gynaecological Oncologic Centre and 1<sup>st</sup> Faculty of Medicine, General University Hospital and Charles University, Prague

<sup>7</sup> Department of Urology and 2<sup>nd</sup> Faculty of Medicine, University Hospital Motol and Charles University, Prague

<sup>8</sup> Department of Comprehensive Cancer Care, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno

<sup>9</sup> The Fingerland Department of Pathology, Charles University Medical Faculty and University Hospital Hradec Králové

<sup>10</sup> Department of Surgery, 2<sup>nd</sup> Faculty of Medicine, Charles University and Central Military Hospital, Prague

<sup>11</sup> Department of Oncology and Radiotherapy, Charles University Medical Faculty and University Hospital Hradec Králové

### Summary

**Background:** The Czech Republic ranks among the countries with the highest cancer burden in Europe as well as worldwide. The purpose of this study is to summarize long-term trends in the cancer burden and to provide up-to-date estimates of incidence and mortality rates after 2011. **Data and Methods:** The Czech National Cancer Registry (CNCR) was instituted in 1977 and contains information collected over a 34-year period of standardized registration covering 100% of cancer diagnoses within the entire Czech population. The CNCR analysis is supported by demographic data and by the Death Records Database. An overview of the epidemiology of malignant tumors in the Czech population is available on-line at [www.svod.cz](http://www.svod.cz). **Results:** All neoplasms, including non-melanoma skin cancer, reached a crude incidence rate of almost 802 cases per 100,000 men and 681 cases per 100,000 women in 2011. The annual mortality rate exceeded 258 deaths per 100,000 individuals; in other words, more than 27,000 individuals die of cancer each year. The overall incidence of malignancies has increased with a growth index of +27.6% during the last decade (2001–2011), while the mortality rate has been stabilized over the time span (growth index in 2001–2011: –5.0%). Consequently, the prevalence has significantly increased in the observed period and exceeded 475,000 cases in 2011. In addition to demographic aging of the Czech population, the cancer burden has also increased due to the growing incidence of multiple primary tumors (recently more than 15% of the total incidence). The most frequent diagnoses include colorectal cancer, lung cancer, breast cancer, and prostate cancer. Although some neoplasms are increasingly diagnosed at an early stage (e. g. the proportion of stage I or II was 75.3% for female breast cancer and 84.2% for skin melanoma), the numbers of early diagnosed cases are generally insufficient, even in the case of highly prevalent cancers such as colorectal carcinoma (only 46.1% of incident cases are diagnosed at stage I or II, according to recent data). **Conclusion:** Population-based data on malignant tumors are available in the Czech Republic. The data survey can help us define national cancer management priorities. The current priority is to achieve a sustained reduction of cases diagnosed at an advanced stage and reduction of the significant regional differences in diagnostic efficiency.

### Key words

epidemiology – incidence – mortality – Czech Republic – neoplasms, multiple primary – staging – Czech National Cancer Registry

Validation of the Czech National Cancer Registry and population-based monitoring of cancer disparities are supported by grant from the Internal Grant Agency of the Czech Ministry of Health No. NT/13660-4. The authors also greatly acknowledge professional support of data managers of the Czech National Cancer Registry.

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

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

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

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



**Assoc. Prof. Ladislav Dusek, PhD**  
Institute of Biostatistics and Analyses  
Faculty of Medicine  
and Faculty of Science  
Masaryk University  
Kamenice 126/3  
625 00 Brno  
Czech Republic  
e-mail: [dusek@iba.muni.cz](mailto:dusek@iba.muni.cz)

Submitted/Obdrženo: 8. 10. 2014

Accepted/Přijato: 13. 11. 2014

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2014406>



## Souhrn

**Východiska:** ČR patří mezi onkologicky nejzátíženější státy v evropském i celosvětovém měřítku. Cílem této studie je shrnout dlouhodobé trendy v epidemiologii nádorů, včetně nových odhadů incidence a mortality za rok 2011. **Data a metody:** Národní onkologický registr ČR (NOR) byl založen v roce 1977 a zpřístupňuje informace o epidemiologii nádorů za 34 let při 100% pokrytí onkologických diagnóz a české populace. Analýza epidemiologie nádorů se dále opírá o demografická data a o data registru zemřelých ČR. Epidemiologická data jsou dostupná on-line na portálu [www.svod.cz](http://www.svod.cz). **Výsledky:** Hrubá incidence zhoubných nádorů (včetně nemelanomových nádorů kůže) dosáhla v roce 2011 hodnoty 802 případů na 100 000 mužů a 681 případů na 100 000 žen. Roční hrubá mortalita přesáhla 258 úmrtí na 100 000 obyvatel; každoročně umírá z příčiny zhoubného nádoru více než 27 000 osob. Celková incidence nádorových onemocnění setrvale roste, růstový index dosáhl za období 2001–2011 hodnoty +27,6 %. Naopak mortalita je ve stejném období stabilizována (růstový index –5,0 %). Důsledkem rostoucí incidence a stabilizované mortality je růst prevalence, která v roce 2011 přesáhla 475 000 osob. K růstu populační zátěže přispívá kromě demografického stárnutí populace také rostoucí incidence vícečetných primárních nádorů u téhož pacienta (v recentním období více než 15 % z celkové incidence). Mezi nejčastější malignity české populace patří nádory kolorekta, prsu u žen, plic a prostaty. Ačkoliv je řada onkologických diagnóz stále častěji odhalována v méně pokročilých stádiích (např. stadium I + II u nádorů prsu: 75,3 %, u maligního melanomu: 84,2 %), celkově je včasná diagnostika zhoubných nádorů v ČR nedostatečná. To se týká i velmi častých typů nádorových onemocnění, jako je kolorektální karcinom (pouze 46,1 % nově diagnostikovaných pacientů je zachyceno ve stadiu I + II). **Závěr:** ČR je vybavena kvalitním a funkčním zázemím pro sběr a analýzu onkologických populačních dat. Dostupná data napomáhají definovat priority organizace onkologické péče, kterými jsou jednoznačně posílení záchytu časných stadií onkologických onemocnění a redukce existujících rozdílů mezi regiony ČR.

## Klíčová slova

epidemiologie – incidence – mortalita – Česká republika – nádory mnohočetné primární – stadium – Národní onkologický registr

## Introduction

Cancer epidemiology is of ever growing importance due to the high incidence rates of malignant tumors [1,2]. In recent years, several comprehensive worldwide and European studies on cancer incidence and prevalence have been published [1–5]. These reports provide unambiguous data-based evidence of a rapid increase of cancer incidence in most European countries. According to Ferlay et al [1] there were 3.45 million newly diagnosed cancer cases (excluding non-melanoma skin cancer) and 1.75 million deaths from cancer in Europe in 2012. Therefore, cancer is an important public health issue in Europe, with measures aiming to diminish the continuous growth of this burden being only partially effective. The Czech Republic is no exception in this respect; quite the opposite: the Czech population ranks among those with the highest burden worldwide [6].

The current role of cancer epidemiology is not purely descriptive. Knowledge regarding age- or stage-specific trends is necessary to evaluate the effectiveness of diagnostic procedures, identify weak points in the management of cancer care, or analyze associations related to therapeutic outcomes [7]. For obvious reasons, survival occupies a dominant position among all health

care end-points of population-based cancer registries. A new edition of the international population-based survival study EUROCARE-5 was published recently [8]. A significant improvement in attained survival rates has been reported for most European countries. In particular, the 5-year relative survival reported for cancer patients in the Czech Republic has improved considerably and is now substantially higher than the survival reported for the entire Eastern European region. These promising results have recently been confirmed in a detailed study on time trends in stage-specific survival in the Czech Republic [9].

Nevertheless, evident regional differences still persist, mostly associated with late diagnosis of advanced disease stage and with more or less specific care disparities. Based on current epidemiologic trends, it seems that promising novel research technologies and the practice of personalized medicine have not yet been effectively and widely translated into cancer control. Epidemiologic data thus represent a strategic contribution to the management of this field [10].

Reliable epidemiologic analyses that would be useful for controlling and planning cancer prevention, diagnostics, and therapy require extensive

population-based data covering all the relevant parameters. In particular, records identifying morphology and clinical stage of tumors are of utmost importance. Such clinical registries allow for monitoring of early detection of cancer, which is currently a major area of interest in Europe [11], and is closely related to cancer patients' survival. Population-based cancer registries constitute an indispensable component of the functional information systems of organized screening programs, along with specialized cancer screening registries [12]. It is essential that these data be used in order to provide necessary monitoring and evaluation of cancer screening programs according to European guidelines [13–15]. An organized approach to secondary prevention is needed to maintain a favorable balance between the benefits and dangers of the screening programs that aim to decrease cancer mortality in the future.

However, not all national cancer registries can provide such complex information, and therefore many epidemiologic analyses covering large geographic areas cannot address the health care topics adequately. In addition, international epidemiologic surveys often suffer from partially inconsistent data from participating countries or

**Tab. 1. Demographic and cancer-related characteristics of the Czech population.**

| Parameter                                                                     | Males     | Females   | Total      |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|------------|
| population size                                                               | 5,158,210 | 5,347,235 | 10,505,445 |
| fertility rate                                                                | –         | –         | 1.427      |
| age (2011)                                                                    |           |           |            |
| mean/median (years)                                                           | 39.6/38.5 | 42.5/41.5 | 41.1/40.5  |
| 25–75 <sup>th</sup> percentile (years)                                        | 23.5–56.5 | 24.5–60.5 | 24.5–58.5  |
| > 50 years (in %)                                                             | 32.4%     | 38.2%     | 35.3%      |
| life expectancy at birth (years)                                              | 74.7      | 80.7      | –          |
| annual overall mortality                                                      | 54,141    | 52,707    | 106,848    |
| causes of death (%)                                                           |           |           |            |
| diseases of the circulatory system (I00–I99)                                  | 44.6%     | 54.3%     | 49.3%      |
| neoplasms (C00–D48)                                                           | 28.0%     | 23.4%     | 25.8%      |
| injury, poisoning and certain other consequences of external causes (S00–T98) | 7.7%      | 3.5%      | 5.6%       |
| diseases of the respiratory system (J00–J99)                                  | 6.0%      | 4.6%      | 5.3%       |
| diseases of the digestive system (K00–K93)                                    | 4.7%      | 3.7%      | 4.2%       |
| endocrine, nutritional and metabolic diseases (E00–E90)                       | 2.2%      | 3.0%      | 2.6%       |
| other causes                                                                  | 6.8%      | 7.4%      | 7.1%       |

from temporary interruption, as was the case with the Europe Against Cancer Programme of the European Commission [16]. Separate processing of national databases enabling extraction of clinically relevant information is, therefore, still of great value. That is why this overview of recent cancer epidemiology in the Czech Republic has been prepared. The article presents data on cancer incidence and mortality in the Czech population, drawing on more than 30 years' experience with nationwide cancer data collection. Up-to-date estimates of incidence and mortality rates after 2011 are presented in the context of long-term trends. In addition to a general descriptive approach, detailed stage-specific trends and regional differences are discussed as well.

## Data sources and methods

### Demographic data

As a standard part of population monitoring, the Czech Statistical Office administers data on the demographic structure of the Czech population and publishes these data on its

website [17,18]. This fully consolidated data source describes the main demographic characteristics of the Czech population, such as the total population, the age structure, life expectancy, as well as predictions of demographic parameters up to 2065. The basic demographic characteristics of the Czech population are summarized in Tab. 1.

### Czech National Cancer Registry (CNCR)

The CNCR was launched in 1976 and instituted as a national database covering 100% of cancer diagnoses within the entire Czech population. The most recent validated outcomes are from 2011, and the CNCR database contains more than 1.9 million records. The registration of malignant neoplasms is stipulated by the legislation and is obligatory. The CNCR is a part of the National Health Information System (NHIS) and is administered by the Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic [19]. The CNCR is accepted as a key database component of the Czech National

Cancer Control Program, designated to report regular and timely estimates of the cancer burden in the Czech population. For this purpose, automated analytic tools with final outputs were developed. The CNCR is equipped with an information system which, among other things, provides a freely accessible analytical web portal ([www.svod.cz](http://www.svod.cz)) [20].

### Incidence data and associated attributes

The CNCR contains personal data of patients, data describing malignant tumors, and diagnostic details (including morphology classification and stage), data on patients' treatment, as well as data on post-treatment follow-up. The registration of a new case begins with the initial cancer diagnosis, morphological verification and staging. Subsequently, basic records on primary therapy (modalities used), therapeutic strategy, follow-up data and/or deaths are transferred into the registration forms. The forms are directly linked to the database on the basis of the standardized data model and data processing rules [21]. Malignant

Tab. 2. Causes of death in the Czech Republic in 2011 according to age.

|                                                                                    | 0–14 yrs<br>n = 470 | 15–29 yrs<br>n = 967 | 30–49 yrs<br>n = 4,530 | 50–64 yrs<br>n = 18,535 | 65–74 yrs<br>n = 21,781 | 75+ yrs<br>n = 60,565 | Total<br>n = 106,848 |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|----------------------|
| neoplasms (C00–D48)                                                                | 31<br>(6.6%)        | 97<br>(10.0%)        | 1,148<br>(25.3%)       | 7,275<br>(39.3%)        | 8,185<br>(37.6%)        | 10,803<br>(17.8%)     | 27,539<br>(25.8%)    |
| diseases of the circulatory system<br>(I00–I99)                                    | 15<br>(3.2%)        | 70<br>(7.2%)         | 850<br>(18.8%)         | 5,788<br>(31.2%)        | 8,927<br>(41.0%)        | 37,075<br>(61.2%)     | 52,725<br>(49.3%)    |
| injury, poisoning and certain other con-<br>sequences of external causes (S00–T98) | 70<br>(14.9%)       | 617<br>(63.8%)       | 1,330<br>(29.4%)       | 1,518<br>(8.2%)         | 695<br>(3.2%)           | 1,743<br>(2.9%)       | 5,973<br>(5.6%)      |
| diseases of the respiratory system<br>(J00–J99)                                    | 18<br>(3.8%)        | 35<br>(3.6%)         | 156<br>(3.4%)          | 939<br>(5.1%)           | 1,141<br>(5.2%)         | 3,401<br>(5.6%)       | 5,690<br>(5.3%)      |
| diseases of the digestive system<br>(K00–K93)                                      | 8<br>(1.7%)         | 19<br>(2.0%)         | 485<br>(10.7%)         | 1,459<br>(7.9%)         | 910<br>(4.2%)           | 1,650<br>(2.7%)       | 4,531<br>(4.2%)      |
| endocrine, nutritional and metabolic<br>diseases (E00–E90)                         | 10<br>(2.1%)        | 17<br>(1.8%)         | 79<br>(1.7%)           | 353<br>(1.9%)           | 651<br>(3.0%)           | 1,684<br>(2.8%)       | 2,794<br>(2.6%)      |
| diseases of the nervous system<br>(G00–G99)                                        | 34<br>(7.2%)        | 59<br>(6.1%)         | 136<br>(3.0%)          | 280<br>(1.5%)           | 399<br>(1.8%)           | 1,224<br>(2.0%)       | 2,132<br>(2.0%)      |
| diseases of the genitourinary system<br>(N00–N99)                                  | 2<br>(0.4%)         | 1<br>(0.1%)          | 22<br>(0.5%)           | 139<br>(0.7%)           | 206<br>(0.9%)           | 846<br>(1.4%)         | 1,216<br>(1.1%)      |
| other diseases, disorders and conditions                                           | 282<br>(60.0%)      | 52<br>(5.4%)         | 324<br>(7.2%)          | 784<br>(4.2%)           | 667<br>(3.1%)           | 2,139<br>(3.5%)       | 4,248<br>(4.0%)      |

neoplasms are recorded according to the International statistical classification of diseases and related health problems, currently the 10th revision (ICD-10) [22], and International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O, currently 3<sup>rd</sup> revision) [23].

Tumors are staged on the basis of TNM classification systems, currently 7<sup>th</sup> edition [24]. For the purposes of this article, all cases recorded in the CNCR, including DCO (death certificate only) records, were calculated as incident cases. Identification of multiple cancers in the same person was accurately controlled in the CNCR database, based on strict recognition of the patient's individual code, the diagnosis date and diagnostic typology of multiple cancers.

#### Mortality data

The Czech legislation requires that all deaths in the Czech Republic be registered in the Death Records Database, a civil registration system [18]. For this purpose, standardized Death Certificates (internationally recommended by WHO [25]) are designed to collect precise

data on the cause of death in each individual, and are typically written up and verified by a general practitioner. The causes of death are classified according to ICD-10, which provides standardized nomenclature in this field [22]. This system ensures comparability of official Czech mortality data with common international reporting. The coding of the underlying cause of death can be controlled against an independently and promptly completed CNCR. The CNCR serves as another source of mortality data in the Czech Republic. Here, the individual records on the cause of death according to the Death Certificate are directly linked to diagnostic records on decedents in the cancer registry, which can be used to code cause-specific mortality with respect to different cancer diagnoses. The death of a given person from a malignant tumor is indexed with respect to the main cancer diagnosis together with the immediate or the primary cause of death. The system therefore allows the data managers to code distinct cancer entities, and the records on causes of death are finally kept separately in two information systems. The system makes

it possible to check the correctness of CNCR data retrospectively and to verify the validity of mortality data on cancer patients according to the internationally accepted rules [26,27].

#### Data analysis

Basic epidemiologic measures such as the crude incidence and mortality rates, age-standardized rates and lifetime cumulative cancer rates were calculated according to the standardized statistical methodology [28,29]. Cumulative risk is expressed as the probability that an individual will develop the given cancer type during the age span 0–74 years, in the absence of other competing causes of death. Annual incidence and mortality rates per 100,000 individuals (crude incidence) were calculated by gender and related to the Czech population structure in 2011. Age-standardized rates adjusted for the World and European population were calculated using age standards according to Waterhouse et al [30].

#### Results

The Czech Republic is one of the countries with the highest cancer

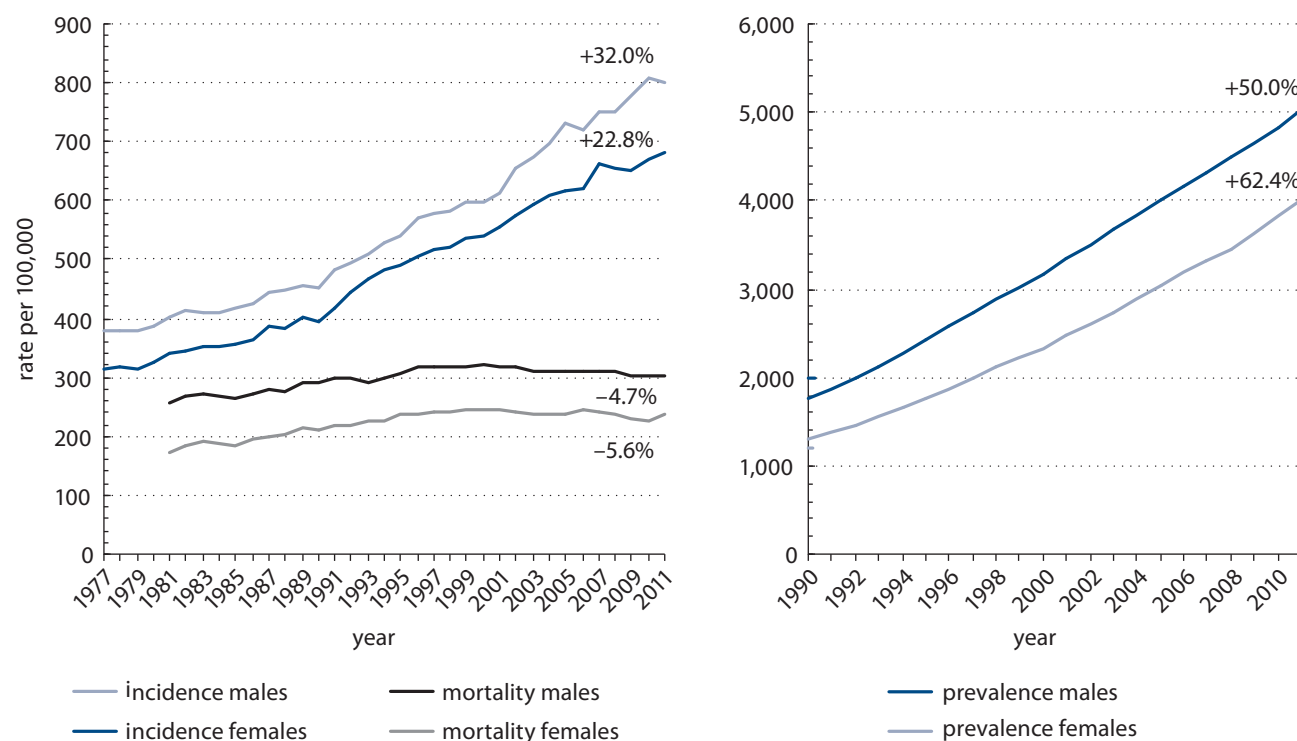


**Tab. 3. Cancer epidemiology in the Czech Republic (all cancers including skin neoplasms C00–C97, data from 2011).**

| Parameter                                                                                 | Males            | Females          | Total            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| overall incidence                                                                         |                  |                  |                  |
| absolute number                                                                           | 41,349           | 36,424           | 77,773           |
| rate per 100,000                                                                          | 801.6            | 681.2            | 740.3            |
| incidence – ranking of Czech Republic worldwide (ASR(W), estimate from 2012) <sup>1</sup> | 10 <sup>th</sup> | 16 <sup>th</sup> | 14 <sup>th</sup> |
| lifetime cumulative risk of cancer (age 0–74 years) <sup>1</sup>                          | 34.2             | 25.3             | 29.3             |
| overall mortality <sup>2</sup>                                                            |                  |                  |                  |
| absolute number                                                                           | 15,008           | 12,163           | 27,171           |
| cases per 100,000 population                                                              | 291.0            | 227.5            | 258.6            |
| mortality – ranking of Czech Republic worldwide (ASR(W), estimate from 2012) <sup>1</sup> | 24 <sup>th</sup> | 46 <sup>th</sup> | 30 <sup>th</sup> |
| mortality/incidence ratio <sup>2</sup>                                                    | 0.36             | 0.33             | 0.35             |
| prevalence                                                                                |                  |                  |                  |
| absolute number                                                                           | 206,969          | 268,493          | 475,462          |
| cases per 100,000 population                                                              | 4,012            | 5,021            | 4,526            |
| growth index (2001–2011)                                                                  |                  |                  |                  |
| incidence                                                                                 | 32.0%            | 22.8%            | 27.6%            |
| mortality <sup>2</sup>                                                                    | –4.7%            | –5.6%            | –5.0%            |
| prevalence                                                                                | 62.4%            | 50.0%            | 55.0%            |

<sup>1</sup> All cancers excluding non-melanoma skin cancer (C00–C97) in age 0–74. Adapted from Ferlay et al [2].

<sup>2</sup> Mortality statistics – Czech Statistical Office



**Fig. 1. Overall incidence, mortality and prevalence of all cancer diagnoses (C00–C97) in time trend (Czech National Cancer Registry, 1977–2011). % – growth index (2001–2011)**

**Tab. 4. Trends in incidence rates of malignant tumors excluding non-melanoma skin cancer (C00–C97 excluding C44) in the Czech Republic.**

|                            | Males               |                        | Females             |                          | Whole population    |                          |
|----------------------------|---------------------|------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|
|                            | number of neoplasms | rate per 100,000 males | number of neoplasms | rate per 100,000 females | number of neoplasms | rate per 100,000 persons |
| 1980                       | 16,750              | 333.9                  | 14,538              | 273.3                    | 31,288              | 302.7                    |
| 1990                       | 19,309              | 383.4                  | 17,653              | 331.4                    | 36,962              | 356.6                    |
| 2000                       | 23,762              | 475.3                  | 22,545              | 427.5                    | 46,307              | 450.8                    |
| 2005                       | 27,856              | 556.8                  | 24,368              | 464.3                    | 52,224              | 509.4                    |
| 2011                       | 30,621              | 593.6                  | 26,473              | 495.1                    | 57,094              | 543.5                    |
| growth index:<br>1980–1990 |                     | 17.0%                  |                     | 23.1%                    |                     | 19.8%                    |
| growth index:<br>1990–2000 |                     | 23.9%                  |                     | 28.7%                    |                     | 26.2%                    |
| growth index:<br>2000–2011 |                     | 24.9%                  |                     | 14.9%                    |                     | 20.1%                    |

burden, and mortality from cancer contributes 25.8% to the overall population mortality (Tab. 1). The highest relative proportion of cancer mortality in relation to other competing causes of death was observed in the age group 50–64 years (39.3%, Tab. 2). The male population ranks 10<sup>th</sup> worldwide in respect of cancer incidence and 24<sup>th</sup> in respect of cancer mortality. The female population ranks 16<sup>th</sup> in respect of the worldwide incidence statistics and 46<sup>th</sup> in respect of mortality (Tab. 3). In 2011, 77,773 newly diagnosed cases

(740.3 per 100,000 individuals) of all cancers including skin neoplasms (C00–C97) were diagnosed. In total, 27,171 cancer deaths were registered in 2011 (258.6 per 100,000 individuals) (Tab. 3). The crude incidence rate has continuously increased with the growth index +27.6% in the last decade (2001–2011), while the crude mortality rate stabilized in late 1990s and recently even started to decrease with the growth index –5.0% over the time period 2001–2011 (Fig. 1, Tab. 3, 4). Growing incidence and stabilized

mortality necessarily result in increased prevalence, which exceeded 475,000 of cases in 2011 (Tab. 3).

The age-standardized incidence and mortality rates (World and European age standard) as well as crude incidence and mortality rates for all main cancer diagnostic groups according to gender are presented in Tab. 5 and 6. The cancer types most common in the male population (absolute number in 2011) include prostate cancer (6,965), followed by colorectal cancer (4,755) and lung cancer (4,482). In women, breast

**Tab. 5. Incidence and mortality of malignant neoplasms in the Czech Republic according to diagnosis – male population in 2011.**

| Diagnosis                         |            | Number of cases |                   | Age-standardized rate |        | Lifetime cumulative risk (0–74 years) |
|-----------------------------------|------------|-----------------|-------------------|-----------------------|--------|---------------------------------------|
|                                   |            | absolute        | per 100,000 males | ASR(W)                | ASR(E) |                                       |
| oral cavity and pharynx (C00–C14) | incidence  | 1,059           | 20.5              | 12.7                  | 17.7   | 1.44                                  |
|                                   | mortality  | 556             | 10.8              | 6.6                   | 9.2    |                                       |
|                                   | prevalence | 5,227           | 101.3             |                       |        |                                       |
| oesophagus (C15)                  | incidence  | 440             | 8.5               | 5.0                   | 7.1    | 0.69                                  |
|                                   | mortality  | 388             | 7.5               | 4.3                   | 6.3    |                                       |
|                                   | prevalence | 760             | 14.7              |                       |        |                                       |
| stomach (C16)                     | incidence  | 900             | 17.4              | 9.6                   | 14.6   | 1.21                                  |
|                                   | mortality  | 632             | 12.3              | 6.7                   | 10.3   |                                       |
|                                   | prevalence | 2,790           | 54.1              |                       |        |                                       |

**Tab. 5 – continue. Incidence and mortality of malignant neoplasms in the Czech Republic according to diagnosis – male population in 2011.**

| Diagnosis                               |            | Number of cases |                   | Age-standardized rate |        | Lifetime cumulative risk (0–74 years) |
|-----------------------------------------|------------|-----------------|-------------------|-----------------------|--------|---------------------------------------|
|                                         |            | absolute        | per 100,000 males | ASR(W)                | ASR(E) |                                       |
| colorectal cancer (C18–C21)             | incidence  | 4,755           | 92.2              | 51.2                  | 76.6   | 6.26                                  |
|                                         | mortality  | 2,122           | 41.1              | 21.7                  | 34.2   |                                       |
|                                         | prevalence | 28,786          | 558.1             |                       |        |                                       |
| liver (C22)                             | incidence  | 590             | 11.4              | 6.5                   | 9.6    | 0.84                                  |
|                                         | mortality  | 490             | 9.5               | 5.2                   | 7.9    |                                       |
|                                         | prevalence | 521             | 10.1              |                       |        |                                       |
| gallbladder and biliary tract (C23–C24) | incidence  | 351             | 6.8               | 3.6                   | 5.7    | 0.42                                  |
|                                         | mortality  | 279             | 5.4               | 2.8                   | 4.5    |                                       |
|                                         | prevalence | 549             | 10.6              |                       |        |                                       |
| pancreas (C25)                          | incidence  | 1,111           | 21.5              | 12.1                  | 18.0   | 1.42                                  |
|                                         | mortality  | 1,037           | 20.1              | 11.1                  | 16.9   |                                       |
|                                         | prevalence | 973             | 18.9              |                       |        |                                       |
| larynx (C32)                            | incidence  | 456             | 8.8               | 5.3                   | 7.5    | 0.71                                  |
|                                         | mortality  | 238             | 4.6               | 2.7                   | 3.9    |                                       |
|                                         | prevalence | 3,548           | 68.8              |                       |        |                                       |
| trachea, bronchus and lung (C33–C34)    | incidence  | 4,482           | 86.9              | 48.2                  | 71.6   | 6.62                                  |
|                                         | mortality  | 3,911           | 75.8              | 41.6                  | 62.2   |                                       |
|                                         | prevalence | 7,474           | 144.9             |                       |        |                                       |
| melanoma of skin (C43)                  | incidence  | 1,086           | 21.1              | 12.6                  | 18.0   | 1.34                                  |
|                                         | mortality  | 201             | 3.9               | 2.2                   | 3.3    |                                       |
|                                         | prevalence | 9,743           | 188.9             |                       |        |                                       |
| non-melanoma skin (C44)                 | incidence  | 10,728          | 208.0             | 109.8                 | 174.3  | 7.45                                  |
|                                         | mortality  | 84              | 1.6               | 0.8                   | 1.4    |                                       |
|                                         | prevalence | 68,385          | 1,326             |                       |        |                                       |
| soft tissue (C47, C49)                  | incidence  | 160             | 3.1               | 2.2                   | 2.8    | 0.19                                  |
|                                         | mortality  | 57              | 1.1               | 0.8                   | 1.0    |                                       |
|                                         | prevalence | 1,376           | 26.7              |                       |        |                                       |
| prostate (C61)                          | incidence  | 6,965           | 135.0             | 74.0                  | 110.6  | 8.67                                  |
|                                         | mortality  | 1,314           | 25.5              | 12.7                  | 21.7   |                                       |
|                                         | prevalence | 39,866          | 772.9             |                       |        |                                       |
| testis (C62)                            | incidence  | 467             | 9.1               | 7.6                   | 8.3    | 0.60                                  |
|                                         | mortality  | 38              | 0.7               | 0.6                   | 0.7    |                                       |
|                                         | prevalence | 8,617           | 167.1             |                       |        |                                       |
| kidney (C64)                            | incidence  | 1,940           | 37.6              | 22.3                  | 31.9   | 2.59                                  |
|                                         | mortality  | 647             | 12.5              | 6.8                   | 10.5   |                                       |
|                                         | prevalence | 12,621          | 244.7             |                       |        |                                       |
| bladder (C67)                           | incidence  | 1,608           | 31.2              | 16.8                  | 25.9   | 2.11                                  |
|                                         | mortality  | 507             | 9.8               | 5.1                   | 8.2    |                                       |
|                                         | prevalence | 12,689          | 246.0             |                       |        |                                       |



**Tab. 5 – continue. Incidence and mortality of malignant neoplasms in the Czech Republic according to diagnosis – male population in 2011.**

| Diagnosis                                |            | Number of cases |                   | Age-standardized rate |        | Lifetime cumulative risk (0–74 years) |
|------------------------------------------|------------|-----------------|-------------------|-----------------------|--------|---------------------------------------|
|                                          |            | absolute        | per 100,000 males | ASR(W)                | ASR(E) |                                       |
| brain, nervous system (C70–72)           | incidence  | 439             | 8.5               | 6.2                   | 7.6    | 0.65                                  |
|                                          | mortality  | 389             | 7.5               | 5.0                   | 6.6    |                                       |
|                                          | prevalence | 1,705           | 33.1              |                       |        |                                       |
| thyroid (C73)                            | incidence  | 215             | 4.2               | 2.8                   | 3.7    | 0.30                                  |
|                                          | mortality  | 36              | 0.7               | 0.4                   | 0.6    |                                       |
|                                          | prevalence | 1,994           | 38.7              |                       |        |                                       |
| Hodgkin lymphoma (C81)                   | incidence  | 152             | 2.9               | 2.5                   | 2.7    | 0.20                                  |
|                                          | mortality  | 30              | 0.6               | 0.3                   | 0.5    |                                       |
|                                          | prevalence | 2,620           | 50.8              |                       |        |                                       |
| non-Hodgkin lymphoma (C82–C85, C96)      | incidence  | 723             | 14.0              | 8.7                   | 12.1   | 0.90                                  |
|                                          | mortality  | 317             | 6.1               | 3.3                   | 5.2    |                                       |
|                                          | prevalence | 4,877           | 94.5              |                       |        |                                       |
| multiple myeloma (C90)                   | incidence  | 245             | 4.7               | 2.7                   | 3.9    | 0.34                                  |
|                                          | mortality  | 161             | 3.1               | 1.7                   | 2.6    |                                       |
|                                          | prevalence | 982             | 19.0              |                       |        |                                       |
| leukaemia (C91–C95)                      | incidence  | 721             | 14.0              | 8.8                   | 12.1   | 0.98                                  |
|                                          | mortality  | 461             | 8.9               | 4.9                   | 7.5    |                                       |
|                                          | prevalence | 4,056           | 78.6              |                       |        |                                       |
| all malignant but skin (C00–C97 but C44) | incidence  | 30,621          | 593.6             | 341.3                 | 496.8  | 31.28                                 |
|                                          | mortality  | 14,924          | 289.3             | 158.5                 | 242.0  |                                       |
|                                          | prevalence | 148,717         | 2,883.1           |                       |        |                                       |
| all malignant                            | incidence  | 41,349          | 801.6             | 451.1                 | 671.0  | 34.96                                 |
|                                          | mortality  | 15,008          | 291.0             | 159.3                 | 243.4  |                                       |
|                                          | prevalence | 206,969         | 4,012.4           |                       |        |                                       |

Mortality statistics: Czech Statistical Office. Lifetime cumulative risk (0–74 years) estimated from period 2007–2011.

cancer is most frequently diagnosed (malignant tumor) (6,620 incident cases in 2011), followed by colorectal cancer (3,421), lung cancer (2,033), and uterine cancer (1,990). The highest lifetime cumulative risk (0–74 years) was observed for prostate cancer (men: 8.67), breast cancer (women: 7.19), lung cancer (men: 6.62), and colorectal cancer (men: 6.26).

In addition to demographic aging of the Czech population, the cancer burden has also increased as a consequence of the growing incidence of multiple primary tumors. The data in Tab. 7 document

a significantly growing contribution of patients with multiple primary malignancies (both synchronous and metachronous) to the overall incidence. In most prevalent cancers, the rate of multiple malignancies in the same patient represents over 15% of the overall incidence (2008–2011).

The CNCR database offers accurate stratification of newly diagnosed cases according to clinical stage (Fig. 2). It is evident that early detection of the disease is low, particularly for liver, lung, and pancreatic cancer (Tab. 8). A relatively low proportion of early detected cases

can also be observed in highly prevalent neoplasms, such as colorectal cancer (stage I or II: 46.1%). Furthermore, in all the above-mentioned diagnoses there is no sign that this situation has improved at all over the 1998–2011 period (Fig. 2). On the other hand, the present survey also revealed several highly prevalent cancers with a continuous increase of early diagnosed cases, including female breast cancer, testicular, prostate, and bladder cancer. For all these diagnoses, the proportion of patients diagnosed in stage I or II has recently exceeded 65% of incident cases (Tab. 8, Fig. 2).

**Tab. 6. Incidence and mortality of malignant neoplasms in the Czech Republic according to diagnosis – female population in 2011.**

| Diagnosis                               |            | Number of cases |                     | Age-standardized rate |        | Lifetime cumulative risk (0–74 years) |
|-----------------------------------------|------------|-----------------|---------------------|-----------------------|--------|---------------------------------------|
|                                         |            | absolute        | per 100,000 females | ASR(W)                | ASR(E) |                                       |
| oral cavity and pharynx (C00–C14)       | incidence  | 408             | 7.6                 | 4.0                   | 5.6    | 0.43                                  |
|                                         | mortality  | 142             | 2.7                 | 1.4                   | 1.9    |                                       |
|                                         | prevalence | 2,645           | 49.5                |                       |        |                                       |
| oesophagus (C15)                        | incidence  | 91              | 1.7                 | 0.8                   | 1.1    | 0.11                                  |
|                                         | mortality  | 85              | 1.6                 | 0.8                   | 1.1    |                                       |
|                                         | prevalence | 161             | 3.0                 |                       |        |                                       |
| stomach (C16)                           | incidence  | 648             | 12.1                | 5.2                   | 7.8    | 0.61                                  |
|                                         | mortality  | 460             | 8.6                 | 3.5                   | 5.3    |                                       |
|                                         | prevalence | 2,321           | 43.4                |                       |        |                                       |
| colorectal cancer (C18–C21)             | incidence  | 3,421           | 64.0                | 28.3                  | 41.8   | 3.19                                  |
|                                         | mortality  | 1,565           | 29.3                | 11.1                  | 17.3   |                                       |
|                                         | prevalence | 23,047          | 431.0               |                       |        |                                       |
| liver (C22)                             | incidence  | 326             | 6.1                 | 2.4                   | 3.6    | 0.28                                  |
|                                         | mortality  | 276             | 5.2                 | 2.0                   | 3.1    |                                       |
|                                         | prevalence | 297             | 5.6                 |                       |        |                                       |
| gallbladder and biliary tract (C23–C24) | incidence  | 550             | 10.3                | 3.9                   | 6.2    | 0.52                                  |
|                                         | mortality  | 477             | 8.9                 | 3.5                   | 5.5    |                                       |
|                                         | prevalence | 990             | 18.5                |                       |        |                                       |
| pancreas (C25)                          | incidence  | 1,073           | 20.1                | 8.2                   | 12.5   | 0.93                                  |
|                                         | mortality  | 996             | 18.6                | 7.5                   | 11.5   |                                       |
|                                         | prevalence | 937             | 17.5                |                       |        |                                       |
| larynx (C32)                            | incidence  | 70              | 1.3                 | 0.7                   | 0.9    | 0.08                                  |
|                                         | mortality  | 26              | 0.5                 | 0.2                   | 0.3    |                                       |
|                                         | prevalence | 516             | 9.6                 |                       |        |                                       |
| trachea, bronchus and lung (C33–C34)    | incidence  | 2,033           | 38.0                | 17.6                  | 25.6   | 2.15                                  |
|                                         | mortality  | 1,679           | 31.4                | 14.0                  | 20.6   |                                       |
|                                         | prevalence | 3,684           | 68.9                |                       |        |                                       |
| melanoma of skin (C43)                  | incidence  | 958             | 17.9                | 10.3                  | 13.8   | 1.10                                  |
|                                         | mortality  | 164             | 3.1                 | 1.3                   | 2.0    |                                       |
|                                         | prevalence | 12,146          | 227.1               |                       |        |                                       |
| non-melanoma skin (C44)                 | incidence  | 9,951           | 186.1               | 79.0                  | 118.3  | 6.17                                  |
|                                         | mortality  | 45              | 0.8                 | 0.3                   | 0.5    |                                       |
|                                         | prevalence | 79,382          | 1,484.5             |                       |        |                                       |
| soft tissue (C47, C49)                  | incidence  | 133             | 2.5                 | 1.9                   | 2.1    | 0.15                                  |
|                                         | mortality  | 50              | 0.9                 | 0.5                   | 0.7    |                                       |
|                                         | prevalence | 1,331           | 24.9                |                       |        |                                       |
| female breast (C50)                     | incidence  | 6,620           | 123.8               | 67.4                  | 92.9   | 7.19                                  |
|                                         | mortality  | 1,725           | 32.3                | 13.9                  | 20.8   |                                       |
|                                         | prevalence | 67,261          | 1,257.9             |                       |        |                                       |

**Tab. 6 – continue. Incidence and mortality of malignant neoplasms in the Czech Republic according to diagnosis – female population in 2011.**

| Diagnosis                                |            | Number of cases |                     | Age-standardized rate |        | Lifetime cumulative risk (0–74 years) |
|------------------------------------------|------------|-----------------|---------------------|-----------------------|--------|---------------------------------------|
|                                          |            | absolute        | per 100,000 females | ASR(W)                | ASR(E) |                                       |
| uterine cervix (C53)                     | incidence  | 1,023           | 19.1                | 13.0                  | 16.3   | 1.29                                  |
|                                          | mortality  | 315             | 5.9                 | 3.2                   | 4.4    |                                       |
|                                          | prevalence | 17,398          | 325.4               |                       |        |                                       |
| uterus (C54–C55)                         | incidence  | 1,990           | 37.2                | 18.7                  | 26.7   | 2.27                                  |
|                                          | mortality  | 432             | 8.1                 | 3.3                   | 5.0    |                                       |
|                                          | prevalence | 24,576          | 459.6               |                       |        |                                       |
| ovary (C56)                              | incidence  | 1,080           | 20.2                | 11.0                  | 15.2   | 1.31                                  |
|                                          | mortality  | 678             | 12.7                | 5.9                   | 8.5    |                                       |
|                                          | prevalence | 8,917           | 166.8               |                       |        |                                       |
| kidney (C64)                             | incidence  | 1,065           | 19.9                | 9.4                   | 13.5   | 1.16                                  |
|                                          | mortality  | 398             | 7.4                 | 2.8                   | 4.4    |                                       |
|                                          | prevalence | 8,307           | 155.4               |                       |        |                                       |
| bladder (C67)                            | incidence  | 543             | 10.2                | 4.4                   | 6.6    | 0.59                                  |
|                                          | mortality  | 192             | 3.6                 | 1.2                   | 2.0    |                                       |
|                                          | prevalence | 4,921           | 92.0                |                       |        |                                       |
| brain, nervous system (C70–72)           | incidence  | 418             | 7.8                 | 5.1                   | 6.2    | 0.49                                  |
|                                          | mortality  | 352             | 6.6                 | 3.6                   | 4.8    |                                       |
|                                          | prevalence | 1,553           | 29.0                |                       |        |                                       |
| thyroid (C73)                            | incidence  | 791             | 14.8                | 10.4                  | 12.8   | 1.00                                  |
|                                          | mortality  | 40              | 0.7                 | 0.2                   | 0.4    |                                       |
|                                          | prevalence | 9,127           | 170.7               |                       |        |                                       |
| Hodgkin lymphoma (C81)                   | incidence  | 132             | 2.5                 | 2.3                   | 2.3    | 0.15                                  |
|                                          | mortality  | 17              | 0.3                 | 0.2                   | 0.2    |                                       |
|                                          | prevalence | 2,565           | 48.0                |                       |        |                                       |
| non-Hodgkin lymphoma (C82–C85, C96)      | incidence  | 700             | 13.1                | 6.6                   | 9.2    | 0.72                                  |
|                                          | mortality  | 276             | 5.2                 | 2.0                   | 3.0    |                                       |
|                                          | prevalence | 4,897           | 91.6                |                       |        |                                       |
| multiple myeloma (C90)                   | incidence  | 238             | 4.5                 | 2.0                   | 2.9    | 0.25                                  |
|                                          | mortality  | 190             | 3.6                 | 1.3                   | 2.1    |                                       |
|                                          | prevalence | 977             | 18.3                |                       |        |                                       |
| leukaemia (C91–C95)                      | incidence  | 568             | 10.6                | 5.3                   | 7.2    | 0.58                                  |
|                                          | mortality  | 392             | 7.3                 | 3.0                   | 4.5    |                                       |
|                                          | prevalence | 3,267           | 61.1                |                       |        |                                       |
| all malignant but skin (C00–C97 but C44) | incidence  | 26,473          | 495.1               | 252.3                 | 352.6  | 22.73                                 |
|                                          | mortality  | 12,118          | 226.6               | 95.0                  | 142.8  |                                       |
|                                          | prevalence | 198,763         | 3,717.1             |                       |        |                                       |
| all malignant                            | incidence  | 36,424          | 681.2               | 331.3                 | 470.9  | 26.61                                 |
|                                          | mortality  | 12,163          | 227.5               | 95.3                  | 143.3  |                                       |
|                                          | prevalence | 268,493         | 5,021.2             |                       |        |                                       |

Mortality statistics: Czech Statistical Office. Lifetime cumulative risk (0–74 years) estimated from the period 2007–2011.

**Tab. 7. Trend in incidence of multiple primary cancers diagnosed in period 1977–2011 (documented on records of selected most frequent cancer diagnoses).**

| Diagnosis                            | Given type of cancer diagnosed as primary tumor and as subsequent multiple tumor in a patient | Period 1977–1987 | Period 1988–1997 | Period 1998–2007 | Period 2008–2011 |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| annual absolute number (% new cases) |                                                                                               |                  |                  |                  |                  |
| colon and rectum (C18–C20)           | primary tumors                                                                                | 4,236 (95.5%)    | 5,694 (91.5%)    | 6,706 (86.4%)    | 6,714 (82.4%)    |
|                                      | subsequent multiple tumors developed in already diagnosed cancer patients                     | 199 (4.5%)       | 527 (8.5%)       | 1,056 (13.6%)    | 1,433 (17.6%)    |
| pancreas (C25)                       | primary tumors                                                                                | 1,094 (96.2%)    | 1,351 (92.7%)    | 1,501 (87.3%)    | 1,711 (83.2%)    |
|                                      | subsequent multiple tumors developed in already diagnosed cancer patients                     | 43 (3.8%)        | 107 (7.3%)       | 218 (12.7%)      | 346 (16.8%)      |
| lung (C34)                           | primary tumors                                                                                | 5,375 (96.6%)    | 5,441 (93.1%)    | 5,413 (87.7%)    | 5,462 (83.4%)    |
|                                      | subsequent multiple tumors developed in already diagnosed cancer patients                     | 192 (3.4%)       | 403 (6.9%)       | 760 (12.3%)      | 1,089 (16.6%)    |
| female breast (C50)                  | primary tumors                                                                                | 2,900 (95.6%)    | 3,756 (91.8%)    | 4,922 (88.3%)    | 5,479 (85.2%)    |
|                                      | subsequent multiple tumors developed in already diagnosed cancer patients                     | 133 (4.4%)       | 336 (8.2%)       | 652 (11.7%)      | 955 (14.8%)      |
| uterine cervix (C53)                 | primary tumors                                                                                | 1,089 (98.3%)    | 1,099 (96.6%)    | 997 (94.3%)      | 937 (92.1%)      |
|                                      | subsequent multiple tumors developed in already diagnosed cancer patients                     | 19 (1.7%)        | 39 (3.4%)        | 60 (5.7%)        | 80 (7.9%)        |
| corpus uteri (C54)                   | primary tumors                                                                                | 1,218 (97.2%)    | 1,399 (94.0%)    | 1,531 (89.9%)    | 1,660 (88.5%)    |
|                                      | subsequent multiple tumors developed in already diagnosed cancer patients                     | 35 (2.8%)        | 89 (6.0%)        | 172 (10.1%)      | 217 (11.5%)      |
| ovary (C56)                          | primary tumors                                                                                | 846 (95.4%)      | 966 (92.0%)      | 1,020 (87.7%)    | 941 (83.8%)      |
|                                      | subsequent multiple tumors developed in already diagnosed cancer patients                     | 41 (4.6%)        | 84 (8.0%)        | 143 (12.3%)      | 183 (16.2%)      |
| prostate (C61)                       | primary tumors                                                                                | 1,256 (94.6%)    | 1,842 (90.4%)    | 3,335 (85.8%)    | 5,462 (85.7%)    |
|                                      | subsequent multiple tumors developed in already diagnosed cancer patients                     | 72 (5.4%)        | 195 (9.6%)       | 551 (14.2%)      | 911 (14.3%)      |
| kidney (C64)                         | primary tumors                                                                                | 869 (94.6%)      | 1,692 (90.8%)    | 2,196 (85.3%)    | 2,354 (80.5%)    |
|                                      | subsequent multiple tumors developed in already diagnosed cancer patients                     | 50 (5.4%)        | 172 (9.2%)       | 377 (14.7%)      | 570 (19.5%)      |
| bladder (C67)                        | primary tumors                                                                                | 976 (95.3%)      | 1,402 (90.8%)    | 1,796 (85.0%)    | 1,776 (80.7%)    |
|                                      | subsequent multiple tumors developed in already diagnosed cancer patients                     | 48 (4.7%)        | 143 (9.2%)       | 317 (15.0%)      | 424 (19.3%)      |

Problems with access to early diagnosis were observed in a regional survey presented in Tab. 9. Significant regional heterogeneity in early detection rate was found for nearly all listed diagnoses, including the most prevalent colorectal cancer (inter-regional range in proportion to early diagnosed cases: 42.0–52.3%), prostate cancer (56.8–78.9%), or bladder cancer (65.1–88.7%). It should be mentioned that even the overall cancer burden significantly

varies between different regions of the Czech Republic. Crude incidence for different regions estimated for the period 2007–2011 ranged from 499.8 to 637.1, and crude mortality ranged from 237.4 to 281.6 (Tab. 9). Such heterogeneity cannot be explained solely by the fact that the population structure of the regions differs. In selected cancer types, the regional distribution of age-standardized incidence rather indicates the potential influence

of some external, most probably environmental factors (Fig. 3).

### Discussion

The cancer burden in the Czech population ranks among the highest worldwide and is growing continuously [4,6]. During the 1990s and 2000s, the incidence of all major cancers in the Czech population was constantly increasing [20] and the growth dynamic was consistent with recently published international



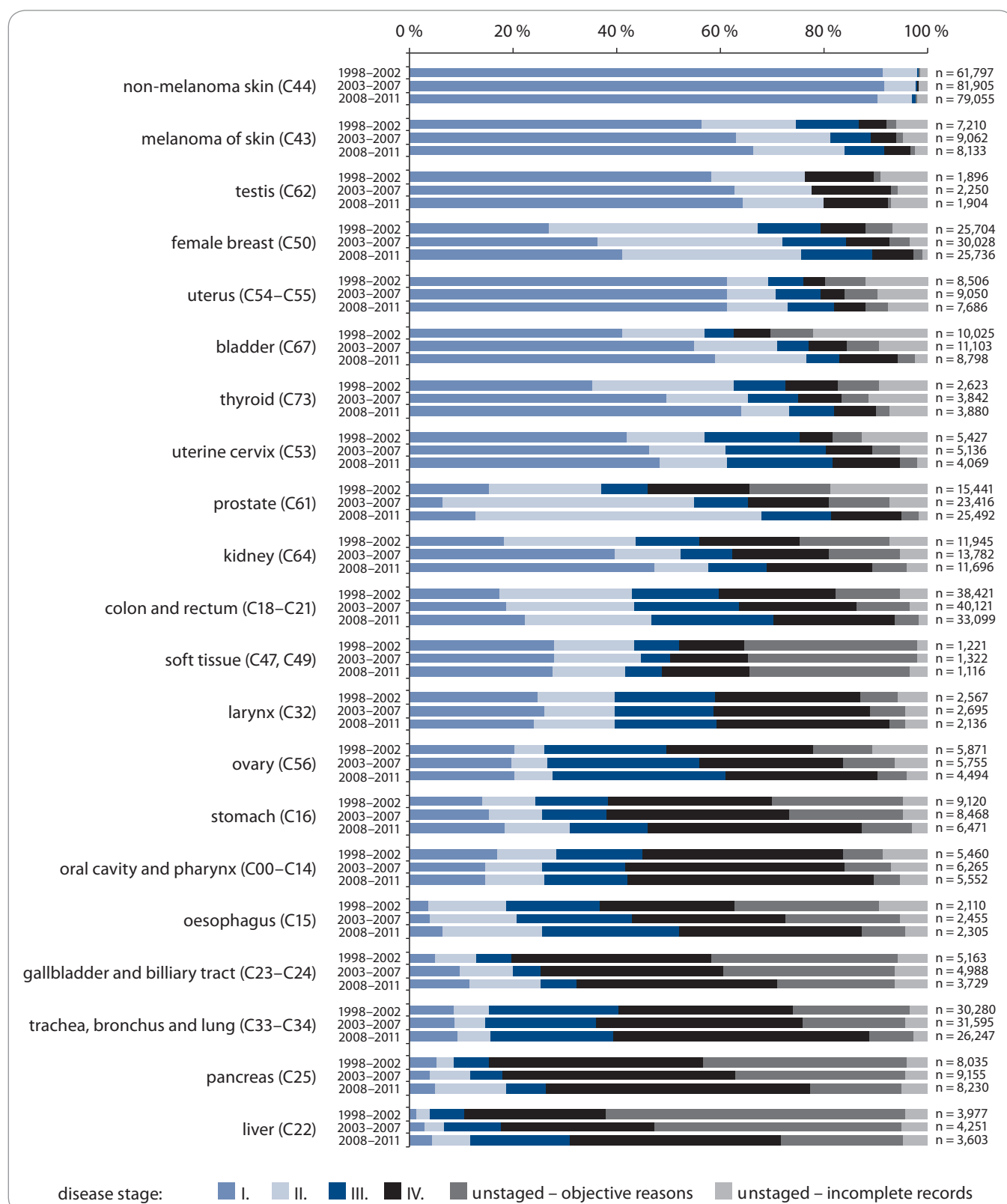


Fig. 2. Proportion of clinical stages in malignant disorders (sorted by proportion of stage I + II; Czech National Cancer Registry, 1998–2011).

data [1–5]. Furthermore, the relative profile of most prevalent cancer types (breast cancer in women, prostate

cancer in men, colorectal and lung cancer in both genders) corresponds to the outcomes of recent European

epidemiology summaries [1]. Lung cancer is the most frequent cause of death from cancer in both males and

females, with annual death rates of 3,911 and 1,679, respectively.

The growing cancer burden trend can generally be attributed to widely known risk factors, such as apparent demographic aging of the Czech population, life style factors or, more specifically, to changes in reproductive behavior (e.g. for female breast cancer) [31].

Continuous cancer incidence growth can also be expected in the foreseeable future due to the demographic structure and aging of the Czech population. In 1999, the average age was 36.8 years for men and 40.0 years for women. Within 12 years, these values have shifted to 39.6 years for men and 42.5 years for women (data from 2011). During the period 1999–2011, the proportion of inhabitants aged over 50 years increased by 4.6%.

The increasing incidence was also noted for preventable cancers, particularly colorectal carcinoma. The incidence of colorectal cancer in the Czech male population ranks 4<sup>th</sup> highest in the world [2]. The growing incidence of colorectal cancer (growth index 2001–2011: 6.0%) was accompanied by a relatively low rate of early detection of the disease (only 46.1% of incident cases in stage I or II). Furthermore, the relative rate of early detected cases varied greatly among regions (42.0–52.3%), which indicates certain disparities in cancer control. These findings should guide further development of the Czech colorectal screening program [32,33].

Based on the results of various international trials, a decrease in colorectal cancer mortality by more than 30% due to organized screening based on annual faecal occult blood test (FOBT) can be expected [34,35]. However, recent Czech data indicate only 25.8% coverage of the target adult population by FOBT screening, which is insufficient to trigger substantial population changes. Therefore, a population-based program including invitation of the target population to cancer screening was initiated in January 2014 [33].

The recent situation of the epidemiology of breast cancer in the Czech female population is better compared

to that of colorectal cancer. Although the incidence of breast carcinoma is significantly increasing (growth index 2001–2011: 22.9%), it is accompanied by a continuous increase in cases diagnosed at an early stage (according to recent data, 75.3% of cases are diagnosed in stage I or II). These positive changes are due to the increasing impact of the Czech national breast cancers screening program [36] which has already reached more than 50% coverage of the target female population (aged 45–69 years). Similarly, as a consequence of the widely used PSA test, we can see a growing incidence of early detected prostate cancer (Tab. 8, Fig. 2), although no organized screening for this type of cancer exists in the Czech Republic.

On the other hand, cervical cancer is one of the few cancer diagnoses with a decreasing incidence (Tab. 8). This is probably associated with cervical cancer screening, the third organized cancer screening program recommended for implementation in the EU [11]. Cervical cancer prevention through cytology examinations has been running in the Czech Republic for many years. An organized screening program, including accreditation of cytology laboratories and data monitoring through the cervical cancer screening registry, was initiated in the Czech Republic in 2008 [37].

The cancer burden in the Czech Republic has also been increasing due to a growing incidence of multiple primary malignancies diagnosed in the same patient. Although the registration of multiple tumors is considered by many authors as rather a complicated issue [38], the Czech cancer registry provides reliable data on multiple synchronous or metachronous malignancies. The CNCR database makes it possible to identify a specific patient; therefore, malignancies occurring in the same person can be identified accurately, whether in the same or another location. The chronological order of multiple malignancies can be assessed as well. Table 7 summarizes the overall data, demonstrating that multiple malignancies are relatively common, although the rate differs

markedly for various types of first tumors. If non-melanoma skin cancers (C44) and malignant neoplasms of uncertain behavior (D37–D48) are not considered, the relative frequency of recurring malignancies ranges from 14% to 16%, the overwhelming majority (89%) of recurring malignancies belonging to a different diagnostic group than the first tumor. Second malignancy belonging to the same diagnostic group was more common in breast cancer (C50) and testicular cancer (C62). Further studies of the phenomenon of second primary tumors are warranted, as they might provide important insights into causal relationships between different types of cancer. Additionally, it represents an opportunity for prevention and improved targeting of already diagnosed and treated cancer patients.

Inter-regional differences in reporting to the cancer registry need to be considered when mapping the national cancer burden. Although we cannot exclude some degree of under-registration in some regions, it is highly probable that its real impact is limited, particularly in the recent period since 2000. This assumption is based on regional profiles of mortality rates which fully correspond to those observed for incidence profiles. Mortality estimates in the Czech Republic are double-checked using two independent sources of information on death events, i.e. the cancer registry and the Death Records Database, are used [18,19]. The CNCR management follows the administrative division of the country into 14 regions and data are collected in the same manner in each of them. Moreover, the observed regional differences in the cancer burden are different for various cancers and do not reveal any consistent pattern (Fig. 3).

Therefore, in the light of regional differences (Tab. 9, Fig. 3), we cannot ignore the possible influence of environmental factors, although their contribution to the etiology of different types of human cancer has been disputed in the literature [39,40]. Czech adults in the risk age categories of 50–60 years or older were probably at least partially exposed to relatively

**Tab. 8. Classification of malignant neoplasms in the Czech Republic according to trends in incidence rates and clinical stage at the time of diagnosis.**

| Classification according to trends in incidence rates                                   |                                                               |                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| diagnoses of malignant tumors with raising incidence rates                              | diagnoses of malignant tumors with stabilized incidence rates | diagnoses of malignant tumors with decreasing incidence rates |
| C61 (GI: +115.3%)                                                                       | C91–C95 (GI: +8.0%)                                           | C81 (GI: –6.4%)                                               |
| C73 (GI: +81.2%)                                                                        | C67 (GI: +7.6%)                                               | C56 (GI: –7.0%)                                               |
| C44 (GI: +60.7%)                                                                        | C18–C21 (GI: +6.0%)                                           | C53 (GI: –7.5%)                                               |
| C43 (GI: +41.1%)                                                                        | C33, C34 (GI: +5.7%)                                          | C23, C24 (GI: –11.9%)                                         |
| C15 (GI: +40.4%)                                                                        | C32 (GI: +1.0%)                                               | C16 (GI: –14.0%)                                              |
| C25 (GI: +29.5%)                                                                        |                                                               |                                                               |
| C82–85, C96 (GI: +23.2%)                                                                |                                                               |                                                               |
| C50 (GI: +22.9%)                                                                        |                                                               |                                                               |
| C64 (GI: +22.0%)                                                                        |                                                               |                                                               |
| C00–C14 (GI: +21.7%)                                                                    |                                                               |                                                               |
| C62 (GI: +21.4%)                                                                        |                                                               |                                                               |
| C47, C49 (GI: +17.2%)                                                                   |                                                               |                                                               |
| C70–C72 (GI: +14.4%)                                                                    |                                                               |                                                               |
| C22 (GI: +13.3%)                                                                        |                                                               |                                                               |
| C54, C55 (GI: +12.4%)                                                                   |                                                               |                                                               |
| C90 (GI: +10.0%)                                                                        |                                                               |                                                               |
| Classification according to detection rates of less advanced stages of malignant tumors |                                                               |                                                               |
| low detection rates at stages I and II                                                  | middle detection rates at stages I and II                     | high detection rates at stages (S) I and II                   |
| C25 (S I + II: 17.7%)                                                                   | C18–C21 (S I + II: 46.1%)                                     | C44 (S I + II: 97.2%)                                         |
| C33, C34 (S I + II: 15.4%)                                                              | C47, C49 (S I + II: 42.3%)                                    | C43 (S I + II: 84.2%)                                         |
| C22 (S I + II: 11.0%)                                                                   | C32 (S I + II: 39.0%)                                         | C62 (S I + II: 80.3%)                                         |
|                                                                                         | C16 (S I + II: 30.0%)                                         | C67 (S I + II: 76.2%)                                         |
|                                                                                         | C56 (S I + II: 27.1%)                                         | C50 (S I + II: 75.3%)                                         |
|                                                                                         | C23, C24 (S I + II: 25.6%)                                    | C73 (S I + II: 72.4%)                                         |
|                                                                                         | C00–C14 (S I + II: 25.5%)                                     | C54, C55 (S I + II: 72.4%)                                    |
|                                                                                         | C15 (S I + II: 25.3%)                                         | C61 (S I + II: 66.8%)                                         |
|                                                                                         |                                                               | C53 (S I + II: 61.4%)                                         |
|                                                                                         |                                                               | C64 (S I + II: 56.8%)                                         |

C00–C14 – oral cavity and pharynx, C15 – oesophagus, C16 – stomach, C18–C21 – colon and rectum, C22 – liver and intrahepatic bile ducts, C23, C24 – gallbladder and biliary tract, C25 – pancreas, C32 – pharynx, C33, C34 – trachea, bronchus and lung, C43 – skin melanoma, C44 – other malignant neoplasm of the skin, C47, C49 – connective and soft tissue, C50 – breast (women), C53 – cervix uteri, C54, C55 – uterus, C56 – ovary, C61 – prostate, C62 – testis, C64 – kidney, C67 – bladder, C70–C72 – brain and spinal cord, C73 – thyroid gland, C81 – Hodgkin lymphoma, C82–C85, C96 – non-Hodgkin lymphoma, C90 – multiple myeloma, C91–C95 – leukaemia, GI – growth index related to the period 2001–2011, S I + II – proportion of clinical stages I + II in the overall incidence of the disease, data from period 2007–2011

high concentrations of environmental pollutants, including polychlorinated biphenyls (PCBs), DDT and other

pesticides in the 1960s–1970s [6]. This exposure, however, cannot be quantified precisely due to the lack of

environmental data from the period of Communist government before 1989. Although we cannot address the role of

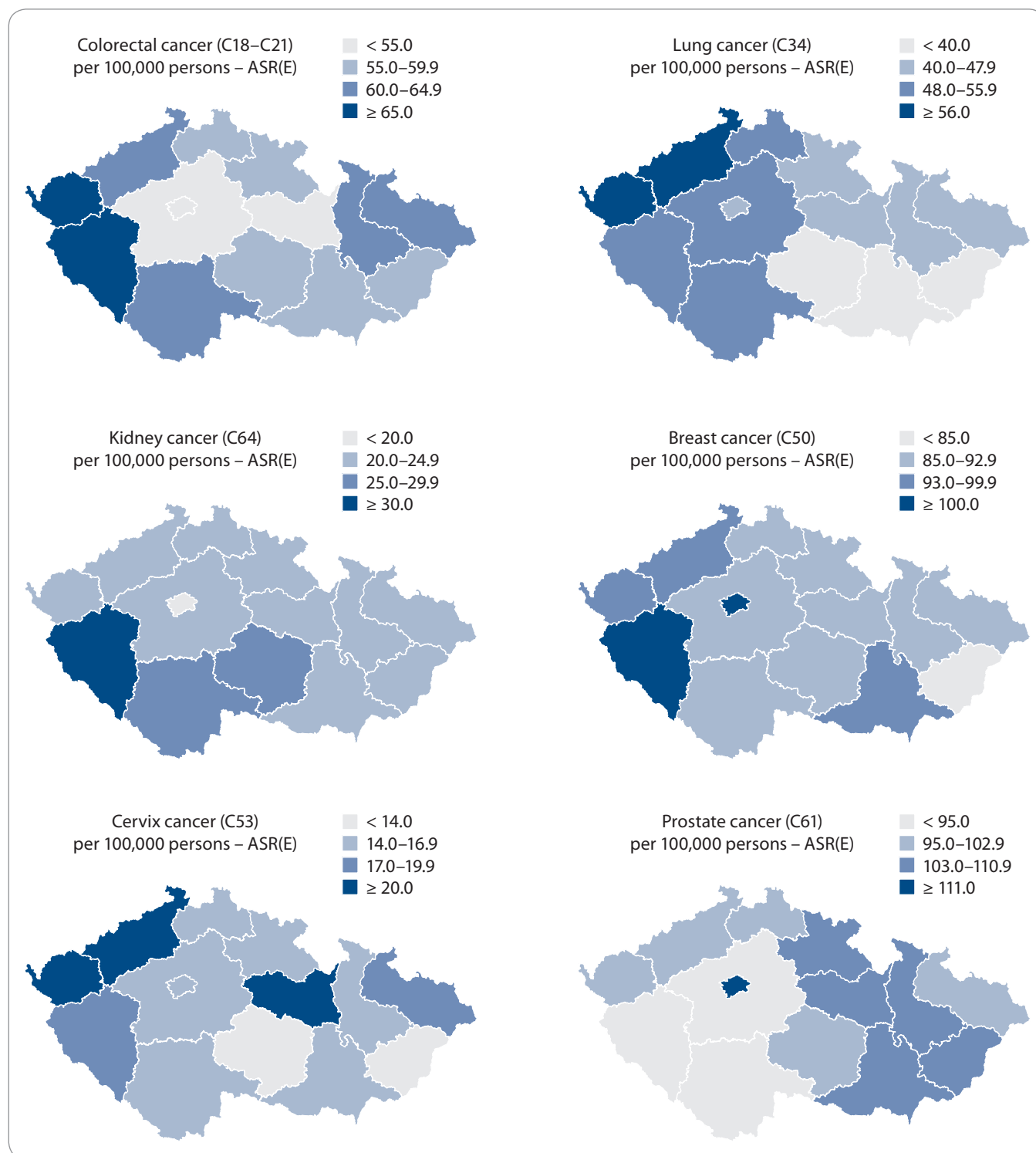


Fig. 3A. Examples of regional differences in cancer incidence in period 2007–2011 (selected most frequent cancers, Czech National Cancer Registry).

the environment in cancer causation, some birth-cohort effects should be studied as an indirect population indicator of unspecified harmful effects in the past. This information should be

translated in well-designed future studies focused on the space variability of cancer epidemiology in the Czech Republic.

The present analysis is based on 34 years of experience of a nationwide,

fully representative cancer registry. It supports the idea that cancer registries can be accepted as one of the main sources for improvement of our understanding of cancer and its



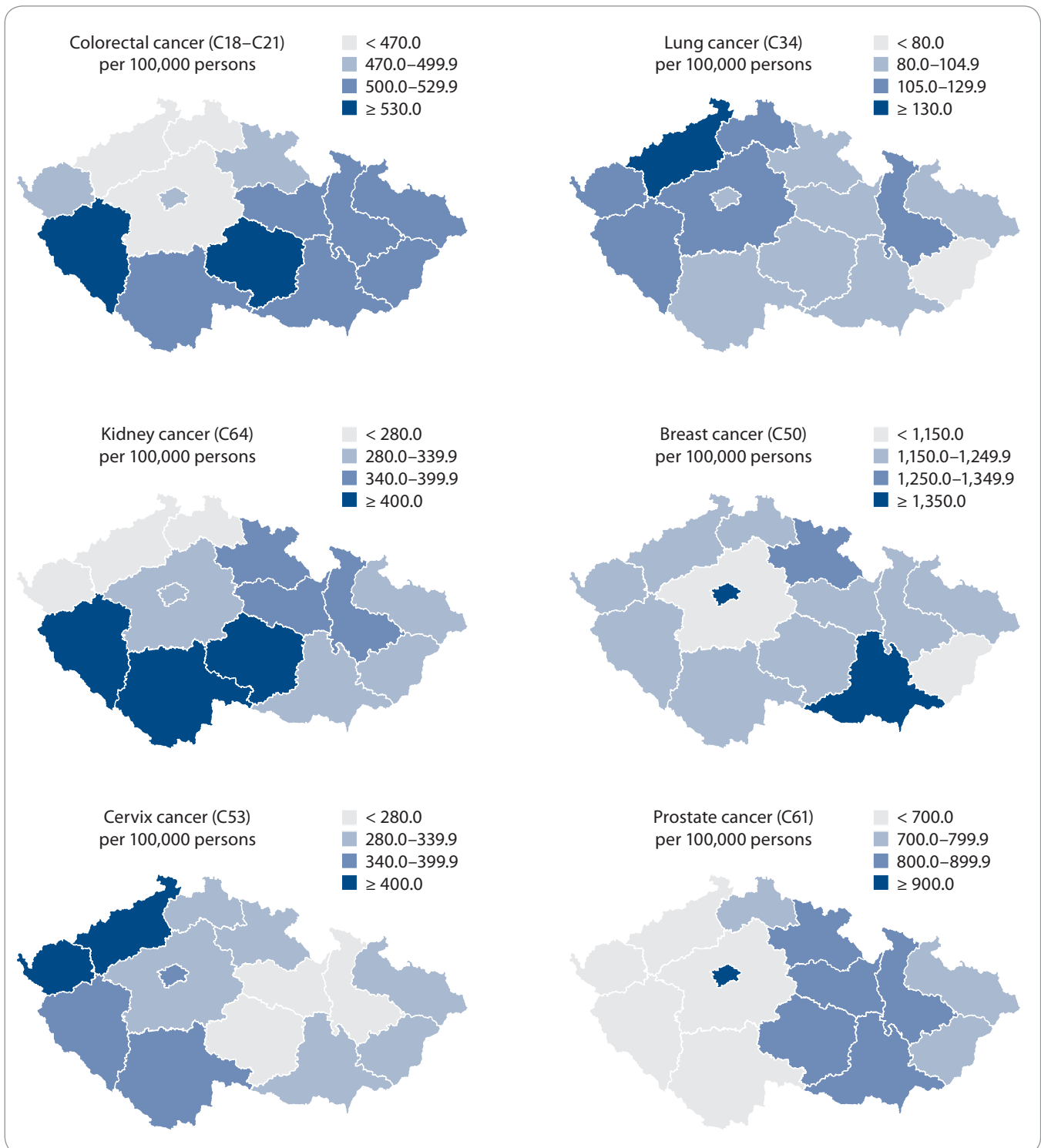


Fig. 3B. Examples of regional differences in cancer prevalence, end of year 2011 (selected most frequent cancers, Czech National Cancer Registry).

causation. Representative registries may reveal factors that are underlying trends in cancer incidence; moreover, they can detect significant changes over time in the main diagnostic parameters

(such as morphology and staging). This information is necessary to promote prevention which might ultimately lead to better control of the disease. The CNCR contains complete and comprehensive

records on the clinical stage at the time of diagnosis, including detailed records on individual components of TNM classification. The overall CNCR assessment has revealed only 3.8% of

**Tab. 9. Regional differences in the main epidemiological trends of malignant neoplasms excluding non-melanoma skin cancer (C00–C97 excluding C44) in the Czech Republic. Mortality statistics – Czech Statistical Office.**

| Indicator                                                            | Data from period | Average value over the whole population | Range of values in regions (min.; max.; n = 14 regions) |
|----------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| incidence rate per 100,000 population                                | 2007–2011        | 533.2                                   | (499.8; 637.1)                                          |
| age standardized incidence rate, ASR(E)                              | 2007–2011        | 415.1                                   | (384.5; 484.3)                                          |
| incidence growth index related to 2001                               | 2001–2011        | 18.9%                                   | (9.6%; 35.4%)                                           |
| mortality rate per 100,000 population                                | 2007–2011        | 261.4                                   | (237.4; 281.6)                                          |
| age standardized mortality rate, ASR(E)                              | 2007–2011        | 193.8                                   | (172.6; 224.8)                                          |
| mortality growth index related to 2001                               | 2001–2011        | –5.1%                                   | (–14.0%; 4.8%)                                          |
| prevalence rate per 100,000 population                               | 2011             | 3,308                                   | (2,986; 3,629)                                          |
| prevalence growth index related to 2001                              | 2001–2011        | 57.5%                                   | (42.9%; 69.7%)                                          |
| mortality/incidence index                                            | 2007–2011        | 0.49                                    | (0.44; 0.54)                                            |
| selected diagnostic groups: detection rate at clinical stages I + II | 2007–2011        |                                         |                                                         |
| stomach (C16)                                                        |                  | 30.0%                                   | (23.5%; 38.7%)                                          |
| colon and rectum (C18–C21)                                           |                  | 46.1%                                   | (42.0%; 52.3%)                                          |
| pancreas (C25)                                                       |                  | 17.7%                                   | (11.5%; 25.3%)                                          |
| trachea, bronchus and lung (C33, C34)                                |                  | 15.4%                                   | (12.4%; 19.7%)                                          |
| skin melanoma (C43)                                                  |                  | 84.2%                                   | (74.3%; 90.2%)                                          |
| breast – women (C50)                                                 |                  | 75.3%                                   | (72.3%; 79.3%)                                          |
| uterus (C54, C55)                                                    |                  | 72.4%                                   | (60.5%; 86.3%)                                          |
| prostate (C61)                                                       |                  | 66.8%                                   | (56.8%; 78.9%)                                          |
| kidney (C64)                                                         |                  | 56.8%                                   | (47.7%; 62.7%)                                          |
| bladder (C67)                                                        |                  | 76.2%                                   | (65.1%; 88.7%)                                          |
| proportion of cancer detection during autopsy and from DCO           | 2007–2011        | 3.8%                                    | (1.2%; 6.2%)                                            |

records which are missing information on both TNM classification and clinical stage in an unexplained manner (Fig. 2). The completeness of CNCR data increases with time, and the most recent period (2000–2011) provides high-quality data. The CNCR is equipped with a web-based analytic tool which allows any user to perform comprehensive analyses in a user-friendly environment [20]. We regard the CNCR database and associated software as one of the strongest points of the Czech National Cancer Control Program, providing a basis for international collaborative efforts [41].

## Conclusion

Using the available epidemiologic data, the cancer burden in the Czech Republic can be assessed throughout

the population and for individual regions. The proportion of clinical stages as well as the success rate of early detection can be analyzed and the time trends calculated based on available data. The strongest point of the present study lies in the accessibility of information over a 34-year period of continuous and standardized registration covering virtually 100% of cancer diagnoses within the entire Czech population. The data summary is also available as a public on-line interactive tool [20]. The main challenge for the future is to use these tools to contribute to the reduction of cancer mortality, particularly by decreasing the proportion of late-stage diagnoses and addressing the remarkable regional differences in diagnostic efficacy.

## References

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49(6): 1374–1403. doi: 10.1016/j.jejca.2012.12.027.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013 [cited 6 May 2014]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
3. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005; 16(3): 481–488.
4. Curado MP, Edwards B, Shin HR et al (eds). *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX*. IARC Scientific Publications No. 160 [Internet]. Lyon: IARC; 2007 [cited 8 May 2013]. Available from: <http://ci5.iarc.fr>.
5. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010; 46(4): 765–781.
6. Dušek L (ed.). *Czech cancer care in numbers 2008–2009*. Praha: Grada Publishing 2009.
7. Franco EL, Correa P, Santella RM et al. Role and limitations of epidemiology in establishing a causal association. *Semin Cancer Biol* 2004; 14(6): 413–426.
8. De Angelis R, Sant M, Coleman MP et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of

- EUROCORE-5 – a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15(1): 23–34. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70546-1.
9. Pavlik T, Majek O, Büchler T et al. Trends in stage-specific population-based survival of cancer patients in the Czech Republic in the period 2000–2008. *Cancer Epidemiol* 2014; 38(1): 28–34. doi: 10.1016/j.canep.2013.11.002.
  10. de Leon MP, Rossi G, di Gregorio C et al. Epidemiology of colorectal cancer: the 21-year experience of a specialised registry. *Intern Emerg Med* 2007; 2(4): 269–279.
  11. Council of the European Union. Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). *Official Journal of the European Union* 2003; L 327/34: 85–89.
  12. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies. *IARC Handbooks of Cancer Prevention Vol. 10. Cervix Cancer Screening*. Lyon: IARC Press 2005.
  13. Perry N, Broeders M, de Wolf C et al (eds). *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*. 4th ed. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities 2006.
  14. Segnan N, Patnick J, von Karsa L (eds). *European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis*. Luxembourg: Publications Office of the European Union 2010.
  15. Arbyn M, Anttila A, Jordan J et al (eds). *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening*. 2nd ed. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities 2008.
  16. Bray F, Sankila R, Ferlay J et al. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002; 38(1): 99–166.
  17. Czech Statistical Office. Demographic data of the Czech Republic and Death Records Database of the Czech Republic [cited 8 May 2014]. Available from: <http://www.czso.cz/eng/redakce.nsf/i/population>.
  18. Czech Statistical Office. Demographic Yearbook of the Czech Republic 2011 [cited 8 May 2014]. Available from: <http://www.czso.cz>.
  19. Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic (IHIS). National Health Information System (NHIS), Czech National Cancer Registry [cited 2014 May 8]. Available from: <http://www.uzis.cz/registry-nzis/nor>.
  20. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiology of malignant tumors in the Czech Republic [Internet]. Brno: Masaryk University 2005 [cited 8 May 2014]. Available from: <http://www.svod.cz>.
  21. Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic (IHIS). Binding instructions of the National Health Information System (NHIS): Czech National Cancer Registry – instruction for the contents of data structure, version 010-20140101. Prague: IHIS [cited 5 May 2014]. Available from: <http://www.uzis.cz/registry-nzis/nor>.
  22. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision (ICD-10). Geneva: World Health Organization 1992.
  23. World Health Organization. International classification of diseases for oncology (ICD-O, third revision). Geneva: World Health Organization 2000.
  24. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch (eds). *TNM classification of malignant tumors*. 7th ed. Oxford: Wiley-Blackwell 2009.
  25. World Health Organization. WHO Statistical Information System [Internet]. Geneva: WHO Databank [cited 8 May 2014]. Available from: <http://www.who.int/whosis>.
  26. Jouglé E (ed.). Comparability and quality improvement of European causes of death statistics, EDC DGV/F3 SOC 98 20108-INSERM SC8/Cepidc-Final Report. July 2001.
  27. Percy C, Muir C. The international comparability of cancer mortality data. Results of an international death certificate study. *Am J Epidemiol* 1989; 129(5): 934–946.
  28. Waterhouse J, Muir CS, Shanmugaratnam K et al (eds). *Cancer incidence in five continents, Vol. IV*. IARC Scientific Publications No. 42. Lyon: IARC 1982.
  29. Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D (eds). *Textbook of cancer epidemiology*. New York: Oxford University Press 2002.
  30. Waterhouse J, Muir CS, Correa P et al (eds). *Cancer incidence in five continents, Vol. III*. IARC Scientific Publications No. 15. Lyon: IARC 1976.
  31. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I et al. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer* 2008; 44(10): 1345–1389.
  32. Suchanek S, Majek O, Vojtechova G et al. Colorectal cancer prevention in the Czech Republic: time trends in performance indicators and current situation after 10 years of screening. *Eur J Cancer Prev* 2014; 23(1): 18–26. doi: 10.1097/CEJ.0b013e328364f203.
  33. Zavoral M, Suchanek S, Majek O et al. Colorectal cancer screening: 20 years of development and recent progress. *World J Gastroenterol* 2014; 20(14): 3825–3834. doi: 10.3748/wjg.v20.i14.3825.
  34. Mandel JS, Bond JH, Church TR et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; 328(19): 1365–1371.
  35. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348(9040): 1472–1477.
  36. Majek O, Danes J, Skovajsova M et al. Breast cancer screening in the Czech Republic: time trends in performance indicators during the first seven years of the organised programme. *BMC Public Health* 2011; 11: 288.
  37. Majek O, Danes J, Zavoral M et al. Czech National Cancer Screening Programmes in 2010. *Klin Onkol* 2010; 23(5): 343–353.
  38. Flannery JT, Boice JD Jr, Devesa SS et al. Cancer registration in Connecticut and the study of multiple primary cancers, 1935–82. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985; 68: 13–24.
  39. Boffetta P, McLaughlin JK, La Vecchia C et al. 'Environment' in cancer causation and etiological fraction: limitations and ambiguities. *Carcinogenesis* 2007; 28(5): 913–915.
  40. Wild CP. Environmental exposure measurement in cancer epidemiology. *Mutagenesis* 2009; 24(2): 117–125. doi: 10.1093/mutage/gen061.
  41. Engholm G, Ferlay J, Christensen N et al. NORD-CAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 6.1 [Internet]. Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society, 2014 [cited 8 May 2014]. Available from: <http://www.anccr.nu>.

## Informace z České onkologické společnosti

Zápisy ze schůzí výboru České onkologické společnosti konaných dne 17. 10. 2014 v Českém Krumlově a dne 21. 10. 2014 v Brně naleznete na **[www.linkos.cz](http://www.linkos.cz)**

# Léčba a prognóza pacientů s relabovaným nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem nevhodných k transplantaci kmenových buněk

## Treatment and Prognosis of Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma Patients Ineligible for Stem Cell Transplantation

Móciková H.<sup>1</sup>, Sýkorová A.<sup>2</sup>, Štěpánková P.<sup>2</sup>, Marková J.<sup>1</sup>, Michalka J.<sup>3</sup>, Král Z.<sup>3</sup>, Burešová L.<sup>4</sup>, Belada D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Interní hematologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

<sup>2</sup> IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>3</sup> Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>4</sup> DSC Services, s.r.o., Tišnov

### Souhrn

**Východiska:** Relapsy po léčbě Hodgkinova lymfomu (HL) se vyskytují u 20–30 % pacientů. U relabovaných/refrakterních pacientů s HL, kteří nejsou vhodní k autologní transplantaci kmenových buněk (autologous stem cell transplantation – ASCT), není určena standardní strategie léčby. V článku je retrospektivně hodnoceno přežití a prognóza pacientů s relabovaným/refrakterním HL, kteří jsou nevhodní k vysokodávkované chemoterapii s ASCT. V diskuzi je uveden přehled nových léků používaných v této indikaci. **Pacienti a metody:** Do analýzy bylo zařazeno 17 pacientů, kteří byli léčeni minimálně třemi liniemi standardní chemoterapie ± radioterapie. Vysokodávkovaná chemoterapie s ASCT nebyla indikována ve 2. a další linii léčby z důvodu vysokého věku (sedm pacientů), refrakternosti HL (sedm pacientů), kardiotoxicity (dva pacienti) a pro nedostatečný štěp kmenových buněk (jeden pacient). **Výsledky:** Medián sledování celé skupiny pacientů od diagnózy byl 3,48 roku. Celková odpověď na 2. linii léčby byla dosažena u osmi pacientů (47,0 %). Po 1. linii léčby byli čtyři pacienti (23,5 %) primárně refrakterní a po 2. linii léčby stoupl počet refrakterních případů o tři pacienty (17,6 %). Ze 17 pacientů žijí čtyři v remisi (23,5 %) a 13 zemřelo (osm na progresi HL, čtyři na toxicitu a u jednoho pacienta je příčina úmrtí neznámá). Pětileté celkové přežití celé skupiny od diagnózy bylo 46,3 % a od diagnózy prvního relapsu 30,8 %. Pětileté celkové přežití u čtyř primárně refrakterních pacientů bylo významně horší ve srovnání se skupinou 13 relabovaných pacientů: 0 vs 60,6 %,  $p < 0,001$ . **Závěr:** Prognóza relabovaných/refrakterních pacientů s HL nevhodných k ASCT, kteří byli opakovaně léčeni standardní chemoterapií ± radioterapií, je špatná. U primárně refrakterních pacientů je indikováno zařazení brentuximab vedotinu do 2. linie léčby a u ostatních relabovaných pacientů do 3. linie léčby. Tato strategie pomůže zvýšit podíl remisí s cílem prodloužení celkového přežití.

### Klíčová slova

Hodgkinův lymfom – relaps – brentuximab vedotin

Práce byla realizována za podpory výzkumného projektu P 27/2012 Univerzity Karlovy, 3. lékařské fakulty v Praze.

This study was supported by the research project P 27/2012, Third Faculty of Medicine, Charles University in Prague.

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. Heidi Móčíková, Ph.D.**

Interní hematologická klinika

3. LF UK a FN Královské Vinohrady

Šrobárova 1150/50

100 34 Praha 10

e-mail: heidi.mocikova@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 9. 9. 2014

Přijato/Accepted: 28. 9. 2014

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2014424>



## Summary

**Background:** Relapses occur in 20–30% of patients with Hodgkin lymphoma (HL). Currently, there is no widely accepted standard treatment strategy in relapsed/refractory HL patients ineligible for autologous stem cell transplantation (ASCT). This article retrospectively evaluates survival and prognosis of patients with relapsed/refractory HL who were not suitable for high-dose chemotherapy and ASCT. New drugs and their efficacy in this indication are also discussed. **Patients and Methods:** A total of 17 patients treated with at least three lines of standard chemotherapy ± radiotherapy were analysed. High-dose chemotherapy and ASCT was not indicated due to advanced age (seven patients), chemorefractory disease (seven patients), cardiotoxicity (two patients) and insufficient stem cell collection of CD34+ cells (one patient). **Results:** Median follow-up of the whole group after establishing the diagnosis was 3.48 years. Overall response to the second-line treatment was achieved in eight patients (47.0%). Four patients (23,5%) were classified as primary refractory after the first-line treatment and three more chemorefractory patients (17,6%) were detected after the second-line treatment. Out of 17 patients four are still alive (23,5%) in remission and 13 have died (eight due to HL progressions, four due to toxicity of the treatment and one patient with unknown cause of death). The estimated 5-year overall survival from the time of initial diagnosis was 46.3% and 30.8% when counted from the diagnosis of the first relapse. The estimated 5-year overall survival of four primary chemorefractory patients was significantly worse when compared to the group of 13 relapsed patients: 0 vs. 60.6%,  $p < 0,001$ . **Conclusion:** Prognosis of relapsed/refractory HL patients ineligible for ASCT and treated with several lines of standard chemotherapy ± radiotherapy is poor. Brentuximab vedotin is indicated in primary refractory patients in the second-line settings and in other relapsed patients in the third-line treatment. This strategy would help to increase the number of remissions, hence achieving a higher survival rate.

## Key words

Hodgkin lymphoma – relapse – brentuximab vedotin

## Úvod

Moderní kombinovaná chemoterapie a radioterapie v 1. linii léčby vede k vyléčení více než 80 % pacientů s Hodgkinovým lymfomem (HL) [1–4]. Po 1. linii léčby 20–30 % pacientů relabuje nebo progreduje. Část těchto pacientů je refrakterní již na 1. linii léčby. U relabujících pacientů je standardem záchranná chemoterapie s následnou autologní transplantací kmenových buněk (autologous stem cell transplantation – ASCT), která umožňuje delší přežití ve srovnání se skupinou relabovaných pacientů bez transplantace [5,6]. V ČR je u pacientů s HL léčených vysokodávko-

vanou chemoterapií a ASCT 5leté celkové přežití (overall survival – OS) 71 % a přežití bez relapsu/progrese (progression-free survival – PFS) 54 % [7].

K nejčastějším důvodům neprovedení ASCT patří vysoký věk a primárně refrakterní onemocnění s rychlou progresí onemocnění. K dalším příčinám patří toxicita předchozí léčby, přidružené závažné onemocnění, celkový stav pacienta, nedostatečný štěp s nízkým počtem kmenových buněk, preference pacienta nebo náboženské přesvědčení [8,9]. Prospektivní studie zaměřené na účinnost 2. linie standardní chemoterapie ± radioterapie u relabovaných nebo refrakterních HL

nevhodných k ASCT dosud nebyly provedeny a vychází se z údajů randomizované studie, která srovnávala nemocné léčené čtyřmi cykly chemoterapie Dexametason, karmustin, etoposid, cytarabin, melfalan) oproti pacientům, kteří dostali dva cykly Dexametason, karmustin, etoposid, cytarabin, melfalan) a ASCT [6]. Pacienti ve skupině s ASCT měli významně lepší prognózu oproti skupině bez transplantace – 3leté přežití bez selhání léčby (freedom from treatment failure – FFTF) bylo 55 vs 34 % [6]. Tato studie zahrnovala pouze vybranou skupinu pacientů, kteří odpovídali na záchrannou léčbu, a ne pacienty, kteří byli na léčbu primárně refrakterní.

Cílem této analýzy bylo vyhodnocení OS a PFS nebo progrese u pacientů s relabovaným nebo refrakterním HL, kteří nebyli vhodní k vysokodávkové chemoterapii s ASCT a byli léčeni minimálně třemi liniemi léčby.

## Soubor pacientů a metody

### Pacienti

Do analýzy bylo zařazeno celkem 17 pacientů s relabovaným nebo refrakterním HL z tří center v ČR, kteří nebyli vhodní k transplantaci kmenových buněk a dostali minimálně tři linie léčby v letech 1979–2014. Charakteristika pacientů je uvedena v tab. 1. Medián věku v době diagnózy byl 60 (21–75) let. Léčba 1.–4. linie je shrnuta v tab. 2. Standardní režimy ABVD (doxorubi-

**Tab. 1. Charakteristika pacientů s relabovaným/refraktérním Hodgkinovým lymfomem (n = 17).**

| Charakteristika                         | Počet pacientů (n = 17) |
|-----------------------------------------|-------------------------|
| muži/ženy                               | 11/6                    |
| věk při diagnóze, medián (rozsah), roky | 60 (21–75)              |
| <b>histologické podtypy HL</b>          |                         |
| nodulární skleróza                      | 10                      |
| smíšená buněčnost                       | 4                       |
| bohatý na lymfocyty                     | 1                       |
| podtyp s deplecí lymfocytů              | 1                       |
| blíže nespecifikovaný podtyp            | 1                       |
| <b>klinické stadium při diagnóze</b>    |                         |
| I                                       | 2                       |
| II                                      | 5                       |
| III                                     | 5                       |
| IV                                      | 5                       |

cin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin) a BEACOPP (bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin a prednison) byly použity ve 2.–4. linii léčby v případech, ve kterých byla v 1. linii podána jiná léčba a nedošlo k překročení maximální souhrnné dávky doxorubicinu. Režimy COPP (cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison) a MOPP (mustargen, vinkristin, prokarbazin, prednison) byly použity v 1. linii, při relapsu u pacientů ve věku nad 60 let a u pacientů s kontraindikací pro doxorubicin. Chemoterapie PVAG (prednison, vinblastin, doxorubicin, gemcitabin) byla použita u pacientů nad 60 let v 1., 2. a 4. linii. Ve 2.–4. linii léčby byly podány následující záchranné režimy: DHAP (dexametazon, cytarabin, cisplatina), ESHAP (etoposid, cytarabin, cisplatina, methyloprednisolon, MINE (mesna, ifosfamid, novantron, etoposid), ICE (ifosfamid, karboplatina, etoposid), HDR2 (2x DHAP, vysoké dávky cyklofosfamidu, vysoké dávky metotrexátu, vinkristin, vysoké dávky etoposidu), DexaBEAM, GDP (gemcitabin, dexametazon, cisplatina) a IGEV (ifosfamid, gemcitabin, vinorelbin, prednison). Jednomu pacientovi s iniciální diagnózou folikulárního B NHL byl v 1. linii podán režim R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison). V době relapsu byla původní diagnóza zreviďována na HL s lymfocytární deplecí. Pacient byl následně léčen režimem pro HL. Ve 2.–4. linii bylo podáno celkem 1–8 cyklů kombinované chemoterapie s kurativním záměrem. Paliativně bylo u jednoho pacienta podáno 12 cyklů gemcitabinu v kombinaci s dexametazonem ve 4. linii léčby. Paliativně byly též podány samotné kortikoidy u jednoho pacienta ve 3. linii léčby se závažným kardiálním onemocněním, který nebyl schopen intenzivnější léčby. Radioterapie byla použita v relapsu jako součást kombinace s chemoterapií u jednoho pacienta, samostatně s kurativním záměrem u dvou pacientů a jako paliativní léčba u jednoho pacienta.

ASCT nebyla v analyzovaném souboru provedena pro vysoký věk (sedm pacientů), refrakterní onemocnění (sedm pacientů), kardiotoxicitu (dva pacienti) a pro nedostatečný počet CD34 pozitiv-

**Tab. 2. Léčba relabovaných/refraktérních pacientů s Hodgkinovým lymfomem (n = 17).**

| Léčba                           | Linie léčby (počet pacientů) |              |               |             |
|---------------------------------|------------------------------|--------------|---------------|-------------|
|                                 | I. (n = 17)                  | II. (n = 17) | III. (n = 17) | IV. (n = 7) |
| ABVD                            | 5                            | 1            | 2             | 1           |
| BEACOPP eskalovaný              | 1                            | 1            | 2             | –           |
| COPP nebo MOPP                  | 3                            | 3            | 1             | 1           |
| COPP/ABVD                       | 5                            | –            | –             | –           |
| R-CHOP                          | 1                            | –            | –             | –           |
| MINE                            | –                            | –            | 1             | 1           |
| ICE                             | –                            | –            | 1             | –           |
| PVAG                            | 1                            | 1            | –             | 1           |
| DHAP                            | –                            | 5            | 1             | –           |
| ESHAP                           | –                            | 4            | 1             | –           |
| HDR2                            | –                            | –            | 1             | –           |
| miniDexaBEAM                    | –                            | –            | 1             | –           |
| GDP                             | –                            | 1            | 1             | –           |
| Gemcitabin + Dexametason        | –                            | –            | 1             | 2           |
| IGEV                            | –                            | –            | 1             | –           |
| radioterapie (*po chemoterapii) | 1                            | 1            | 1 + 1*        | 1*          |
| kortikoidy – paliativně         | –                            | –            | 1             | –           |

Režimy chemoterapie – viz text

ních buněk ve štěpu kmenových buněk (jeden pacient).

#### Statistika

OS bylo hodnoceno od data diagnózy až do data úmrtí z jakékoliv příčiny. Prežití bez relapsu nebo progresse bylo vypočteno od data zahájení 1. linie léčby do data prvního relapsu. Prežití bez relapsu nebo progresse 2 (progression-free survival – PFS2) bylo vypočteno od data zahájení 2. linie léčby až do data následujícího relapsu. K hodnocení OS a PFS byla použita Kaplan-Meierova metoda a srovnání mezi podskupinami bylo vyhodnoceno pomocí log-rank testu. Použit byl software R (R Core Team /2012/. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

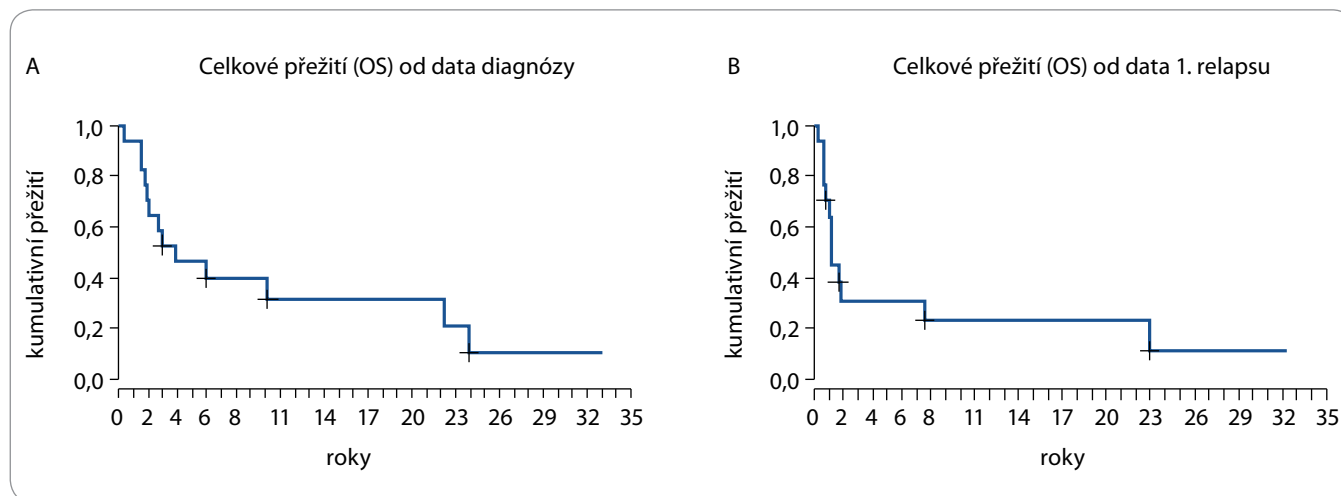
#### Výsledky

Medián sledování celé skupiny pacientů od diagnózy byl 3,48 (0,30–33,05)

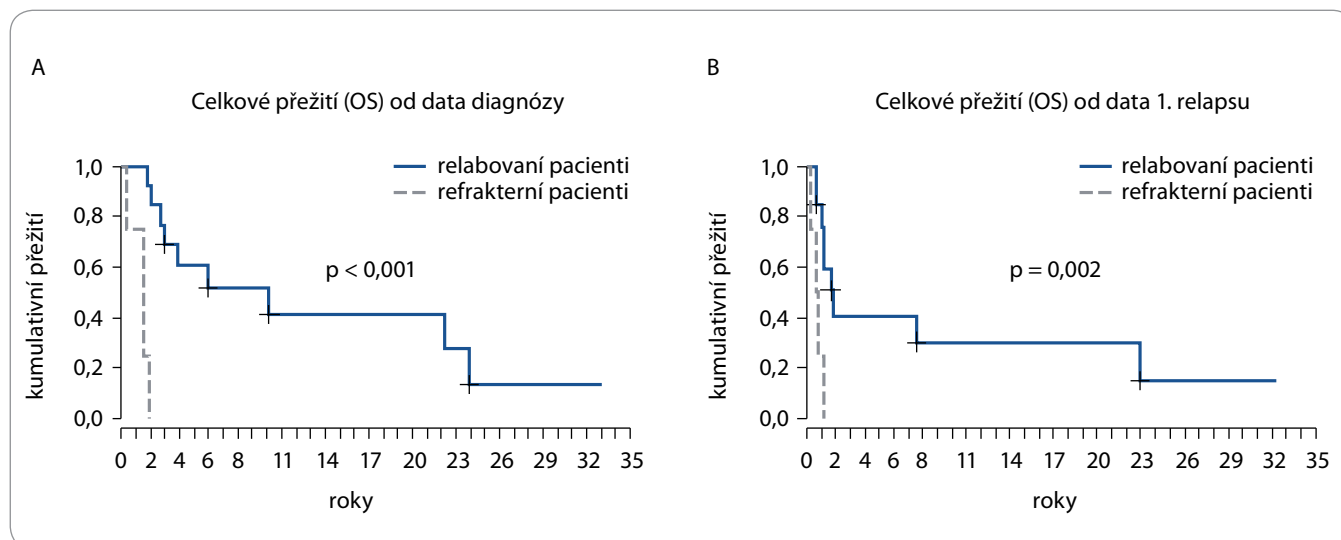
roku. Medián sledování u čtyř pacientů s primárně refrakterním HL byl 1,48 (0,30–1,86) roku a u ostatních pacientů byl 5,98 (1,79–33,05) roku.

Celkem osm ze 17 (47,0 %) pacientů odpovědělo na 2. linii léčby, z toho šest pacientů dosáhlo kompletní remise (complete remission – CR) a dva pacienti parciální remise (partial remission – PR). U těchto osmi pacientů byla příčinou neprovedení transplantace limitace věkem nebo komorbidita. U šesti (35,3 %) pacientů v CR po 2. linii léčby byla léčba úspěšná i v dalším relapsu s dosažením další CR. Dva (11,8 %) pacienti v PR po 2. linii léčby byli dále sledováni a následně progredovali po čtyřech, resp. pěti měsících od ukončení předchozí léčby – v progresi již u nich ani další chemoterapii nebyla dosažena remise.

U dalších dvou pacientů byl po 2. linii léčby stav hodnocen jako stabilní nemoc. Tito pacienti během tří měsíců progredovali a byli dále rezistentní na 3. linii léčby.



Graf 1. Celkové přežití všech pacientů od data diagnózy (A) a od data 1. relapsu (B).



Graf 2. Srovnání přežití relabovaných a refrakterních pacientů od data diagnózy (A) a od data 1. relapsu (B).

Po 1. linii léčby byli ze 17 pacientů čtyři (23,5 %) primárně refrakterní a neodpověděli ani na další linii léčby. Po 2. linii léčby se počet refrakterních pacientů zvýšil o další tři (17,6 %) pacienty, kteří byli rovněž rezistentní na další linii léčby.

Z celkového počtu 17 pacientů žijí v remisi čtyři nemocní (23,5 %), ale dva z nich mají závažné nežádoucí účinky v důsledku předchozí léčby – u jednoho dominuje kardiální toxicita a aseptická nekróza hlavic obou femurů, u dalšího pacienta dominuje chronická renální insuficience. Nejčastější příčinou úmrtí byla progresse po 3. nebo 4. linii léčby u osmi pacientů, dále toxicita léčby u čtyř pacientů, z toho tři pacienti zemřeli v důsledku hematologické toxi-

city a infekce v průběhu záchranné léčby a jeden pacient zemřel na kardiální selhání. U jednoho pacienta nebyla příčina smrti objasněna.

Pětiletý celkový OS od diagnózy u 17 pacientů byl 46,3 % (95% CI 27,6–77,8 %) (graf 1A) a od diagnózy prvního relapsu 30,8 % (95% CI 14,4–65,8 %) (graf 1B).

Pětiletý celkový OS u čtyř primárně refrakterních pacientů byl významně horší ve srovnání se skupinou 13 relabovaných pacientů – 0 vs 60,6 % (95% CI 38,7–94,7 %;  $p < 0,001$ ) (graf 2A). Rovněž byl prokázán statisticky významný rozdíl 5letého OS od data progresse nebo prvního relapsu mezi skupinou primárně refrakterních a relabovaných pa-

cienců – 0 vs 40,6 % (95% CI 20,0–82,5 %;  $p = 0,002$ ) (graf 2B).

Pětiletý OS osmi pacientů, kteří dosáhli remise (kompletní nebo parciální) po 2. linii léčby, byl 85,7 % (95% CI 63,3–100 %). U devíti pacientů, kteří remise nedosáhli, byl 5letý OS 11,1 % (95% CI 1,8–70,5 %). Byl nalezen statisticky významný rozdíl v OS mezi skupinou pacientů, kteří dosáhli remise po 2. linii léčby, a těmi, kteří remise nedosáhli ( $p = 0,001$ ). Rovněž byl evidentní rozdíl 5letého OS od data progresse nebo prvního relapsu mezi skupinou pacientů v remisi a bez remise po 2. linii léčby – 60,0 vs 0 % (95% CI 33,1–100 %;  $p$  nelze stanovit).

Pětiletý PFS2 (od data zahájení 2. linie léčby do druhého relapsu) u osmi pa-

cientů v CR a PR po 2. linii léčby byl 37,5 % (95% CI 15,3–91,7 %).

## Diskuze

V našem souboru pacientů byl vysoký věk a refrakterní HL nejčastější příčinou neprovedení transplantace v 2. a další linii léčby. Naše analýza potvrzuje výsledky předchozích studií [8], kde prognosticky nejhorší skupinou bylo primárně refrakterní onemocnění, u kterého nebylo možné provést ASCT v důsledku rychlé progresie a chemorezistence – u čtyř primárně refrakterních pacientů bylo významně horší 5leté OS ve srovnání se skupinou 13 relabovaných pacientů,  $p < 0,001$  (graf 1). V relapsu 13 pacientů absolvovalo standardní chemoterapii ± radioterapii, ale počet pacientů rezistentních na tuto standardní léčbu vzrostl v dalších liniích léčby. V případech, kdy se k rezistenci přidala i toxicita léčby, pacienti byli ve 4. linii léčení již pouze paliativně.

Dlouhodobě přežívají pouze čtyři pacienti (23,5 %), kteří dosáhli remise i po opakovaných relapsech, ale dva z těchto nemocných trpí závažnými dlouhodobými nežádoucími účinky předchozí léčby, které významně ovlivňují kvalitu jejich života a rovněž vyhlídky na dlouhodobé přežití. Výše uvedené výsledky ukazují, že standardní chemoterapie má v relapsu/progresi limitovanou účinnost u pacientů nevhodných k ASCT, která je navíc spojena s významnými nežádoucími účinky. Proto je u těchto pacientů indikována léčba novými léky. K nim patří brentuximab vedotin (BV). Brentuximab vedotin je konjugát protilátky anti CD30 a monometylauristatinu E a dosahuje 75% celkové odpovědi u relabovaných/refrakterních pacientů s HL, kteří relabovali po ASCT [10]. Zejména u pacientů refrakterních na 1. linii léčby a z tohoto důvodu nevhodných k ASCT je BV vhodnou léčbou ve 2. linii, která může vést k remisi onemocnění a k následné ASCT. Dvě studie fáze I prokázaly jeho účinnost u šesti z 20 pacientů, kteří nebyli léčeni ASCT (dvě kompletní a čtyři parciální remise). Medián trvání odpovědi nebyl dosažen ( $> 6,8$  až  $> 13,8$  měsíce) a tři z šesti pacientů následně podstoupili ASCT [9]. Sasse et al vyhodnotili 14 pacientů s pri-

márně refrakterním nebo relabovaným HL, u kterých předtím nebyla provedena ASCT – remise byla dosažena u 10 ze 14 (71 %) pacientů, z toho pět dosáhlo CR, která umožnila následně transplantaci kmenových buněk. Medián PFS byl 9 měsíců a medián OS nebyl dosažen [11]. V současnosti probíhají studie se sekvenčním podáním BV a ICE u relabovaných/refrakterních pacientů s HL, kteří jsou kandidáti na ASCT.

Další dostupnou možností u relabovaných/refrakterních HL je cytotoxická látka bendamustin – je to antimetabolit, který má současně alkylační vlastnosti. U relabovaných nebo refrakterních pacientů nevhodných k transplantaci dosahuje bendamustin celkové odpovědi 56–58 % (31–33 % CR) a je možné jej použít k dosažení remise před následnou transplantací nebo v paliativní léčbě [12,13].

Experimentálně se ve studiích zkoušejí u relabovaných/refrakterních HL následující nové léky, např. inhibitor mTOR – everolimus (dosahuje celkové odpovědi 47 %, z toho 5 % CR) [14], inhibitory histondeacetylázy – panobinostat (dosahuje celkové odpovědi 27 %, z toho 4 % CR) [15] a mocetinostat (dosahuje celkové odpovědi 27 %) [16]. Z imunomodulačních léků se zkoušel lenalidomid s dosaženou celkovou odpovědí u 19 % pacientů [17]. Jako perspektivní se jeví v této indikaci kombinace výše uvedených léků.

## Závěr

Prognóza pacientů s primárně refrakterním nebo s opakovaně relabujícím HL po 2. a další linii standardní chemoterapie ± radioterapie a nevhodných k ASCT je špatná. U těchto pacientů je indikován brentuximab vedotin, který je účinný i u refrakterních HL bez předchozí transplantace. Jeho časnější zařazení do 2. linie léčby u primárně refrakterních pacientů nebo do 3. linie léčby u relabovaných pacientů pomůže zvýšit počet remisí, umožní u části z nich autologní nebo alogenní transplantaci kmenových buněk a pomůže prodloužit jejich OS.

## Literatura

1. Gordon L, Hong F, Fisher R et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation

therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol* 2013; 31(6): 684–691. doi: 10.1200/JCO.2012.43.4803.

2. Engert A, Diehl V, Franklin J et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol* 2009; 27(27): 4548–4554. doi: 10.1200/JCO.2008.19.8820.

3. Carde P, Karrasch M, Fortpied C et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles => 4 baseline) in stage III–IV high-risk Hodgkin lymphoma (HL): first results of EORTC 20012 Intergroup randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl): 510.

4. Skoetz N, Trelle S, Rancea M et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013; 14(10): 943–952. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70341-3.

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

6. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9323): 2065–2071.

7. Mociková H, Pytlík R, Raida L et al. Léčba pacientů s relabovaným/refrakterním Hodgkinovým lymfomem. *Klin Onkol* 2011; 24(2): 121–125.

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

9. Forero-Torres A, Fanale M, Advani R et al. Brentuximab vedotin in transplant-naïve patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: analysis of two phase I studies. *Oncologist* 2012; 17(8): 1073–1080. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0133.

10. Younes A, Gopal AK, Smith SE et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(18): 2183–2189. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0410.

11. Sasse S, Rothe A, Goergen H et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with transplant-naïve relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2013; 54(10): 2144–2148. doi: 10.3109/10428194.2013.775434.

12. Corazzelli G, Angrilli F, D'Arco A et al. Efficacy and safety of bendamustine for the treatment of patients with recurring Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2013; 160(2): 207–215. doi: 10.1111/bjh.12120.

13. Moskowitz AJ, Hamlin PA Jr, Perales MA et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31(4): 456–460. doi: 10.1200/JCO.2012.45.3308.

14. Johnston PB, Inwards DJ, Colgan JP et al. A Phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2010; 85(5): 320–324. doi: 10.1002/ajh.21664.

15. Younes A, Sureddi A, Ben-Yehuda D et al. Panobinostat in patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma after autologous stem-cell transplantation: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30(18): 2197–2203. doi: 10.1200/JCO.2011.38.1350.

16. Younes A, Oki Y, Bockie RG et al. Mocetinostat for relapsed classical Hodgkin's lymphoma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(13): 1222–1228. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70265-0.

17. Fehniger TA, Larson S, Trinkaus K et al. A phase 2 multicenter study of lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011; 118(19): 5119–5125. doi: 10.1182/blood-2011-07-362475.



# The First Slovak Experience with Second-line Vinflunine in Advanced Urothelial Carcinomas

Prvá slovenská skúsenosť s použitím vinflunínu v druhej línii liečby pokročilých urotelových karcinómov

Palacka P., Mego M., Obertova J., Chovanec M., Sycova-Mila Z., Mardiak J.

2<sup>nd</sup> Oncology Department, Medical School of Comenius University in Bratislava and National Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic

## Summary

**Background:** Based on the results of phase III trial, vinflunine was approved by European Medicines Agency in 2010 as second line treatment of advanced urothelial cancer in patients with good performance status (ECOG 0–1). The objective of this prospective observational study was to assess vinflunine treatment of advanced urothelial cancer patients in terms of progression free survival and overall survival, and to evaluate vinflunine toxicity. **Patients and Methods:** From April 2011 to June 2014 a total of 16 patients (100%) with advanced urothelial cancer were treated with vinflunine. The median age was 62 years (range 43–80) and the median Karnofsky index was 90% (range 80–100%). Thirteen patients (81.25%) had urothelial bladder cancers, two patients (12.50%) suffered from urothelial cancers of ureter, and one patient (6.25%) had urothelial cancer of unknown origin (histology was obtained from liver metastasis). Histologically, all the lesions were grade 3 tumors (100%). The number of metastatic sites ranged from 1–4 (median 3). **Results:** The effect of treatment was evaluated in accord with RECIST: two patients (12.50%) obtained partial remission, three (18.75%) stabilization, eight patients (50.00%) progressed, and treatment was suspended in one case at patient's request. Vinflunine toxicity grade 3–4 included neutropenia in six patients (37.50%), leukopenia in four patients (25.00%), anemia in one patient (6.25%), constipation in three patients (18.75%), and febrile neutropenia in one patient (6.25%). Median overall survival was 5.2 months (95% CI 3.4–8.8) and median progression-free survival was 2.3 months (95% CI 2.1–3.2). **Conclusion:** This study summarizes the first Slovak experience with vinflunine therapy. Our data confirmed the efficacy of vinflunine and its acceptable toxicity in the treatment of patients with advanced urothelial cancer previously treated with a platinum-based regimen.

## Key words

advanced urothelial cancer – vinflunine – progression-free survival – overall survival – side effects

This study was supported by Grant VEGA 1/0614/12.

Práca bola podporená grantom VEGA č. 1/0614/12.

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. Patrik Palacka, PhD.  
MPH, MBA

2<sup>nd</sup> Oncology Department  
Medical School of Comenius  
University in Bratislava and National  
Cancer Institute  
Klenova 1  
833 10 Bratislava 3  
Slovak Republic  
e-mail: info@onkol.sk

Submitted/Obdrženo: 30. 8. 2014

Accepted/Přijato: 13. 10. 2014

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2014429>

## Súhrn

**Úvod:** EMA (European Medicines Agency) schválila vinflunín v roku 2010 do 2. línie liečby pacientov s pokročilými urotelovými karcinómami v dobrom výkonnostnom stave (ECOG 0–1). Cieľom tejto prospektívnej observačnej štúdie bolo vyhodnotiť liečbu pacientov s pokročilými urotelovými karcinómami vinflunínom z pohľadu prežívania bez progresie, celkového prežívania a toxicity. **Pacienti a metódy:** V období apríl 2011–jún 2014 sme liečili vinflunínom 16 pacientov (100 %) s pokročilými urotelovými karcinómami. Medián veku bol 62 rokov (rozsah 43–80), medián Karnofského indexu bol 90 % (rozsah 80–100 %). Trinásť pacientov (81,25 %) malo urotelové karcinómy močového mechúra, dvaja pacienti (12,50 %) urotelové karcinómy močovodu a jeden pacient (6,25 %) urotelový karcinóm neznámeho pôvodu (histológia bola získaná z pečenej metastázy). Všetky primárne tumory boli stupňa 3 (100 %). Počet metastatických miest bol v rozmedzí 1–4 (medián počtu 3). **Výsledky:** Účinok liečby bol hodnotený v súlade s kritériami RECIST: dvaja pacienti (12,50 %) dosiahli parciálnu remisiu, traja pacienti (18,75 %) stabilizáciu, osem pacientov (50 %) progredovali priamo na liečbu a v jednom prípade bola terapia predčasne ukončená na žiadosť pacienta. Toxicita vinflunínu stupňa 3–4 zahŕňovala neutropéniu u šiest pacientov (37,50 %), leukopéniu u štyroch chorých (25,00%), anémiu u jedného pacienta (6,25 %), zápchu u troch chorých (18,75 %) a febrilnú neutropéniu u jedného pacienta (6,25 %). Medián celkového prežívania bol 5,2 mesiacov (95% CI 3,4–8,8), medián prežívania bez progresie 2,3 mesiace (95% CI 2,1–3,2). **Záver:** Táto štúdia predstavuje prvú slovenskú skúsenosť s liečbou vinflunínom. Naše údaje potvrdzujú účinnosť liečby pacientov s pokročilými urotelovými karcinómami predliečenými platínoým režimom vinflunínom s akceptovateľnou toleranciou.

## Kľúčové slová

pokročilý urotelový karcinóm – vinflunín – prežívanie bez progresie – celkové prežívanie – nežiaduce účinky

## Introduction

Bladder cancer is the most common malignancy of the urinary system. In 2007, bladder cancer represented 3.9% of all malignant tumours ( $n = 511$ ) in Slovak Republic (in comparison to 1.827 cases (5%) diagnosed in Czech Republic at that time), the standardized incidence was 15.0/100,000 (22.4/100,000 in Czech Republic), and mortality in men progressed to 5.37/100,000 (191 cases) (5.9/100,000 (507 cases) in Czech Republic). In both countries, slow, yet steady increase of incidence and mortality was registered in the last three decades. Just recently, mortality began to display a tendency towards stabilization [1].

MVAC regimen (including methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin) is considered to be the standard of first-line treatment in patients with advanced urothelial bladder carcinoma [2,3]. Dose-dense MVAC with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) support increased complete response rate and improved progression-free survival (PFS) in phase III studies, however, no overall survival (OS) improvement was achieved [4,5]. Another phase III study [6] showed GC (gemcitabine and cisplatin) non-inferiority to MVAC with no significant difference in response rates (49 vs. 46%, respectively), time to progression (7.4 vs. 7.4 months,

respectively), or OS (13.8 vs. 14.8 months, respectively). Grade 3–4 side effects were less frequent in patients treated with GC. Five-year survival rate was comparable in both groups of patients (15 vs. 13 %, respectively) [7]. Due to its comparable efficacy and better side-effect profile, GC became a standard regimen used in the treatment of advanced bladder cancer in majority of EU countries.

There was not any standard approach for second-line treatment of advanced bladder cancer established until recently. Many cytostatics were tested in single-agent setting (phase II studies, Tab. 1) e.g. gemcitabine [8,9], paclitaxel [10], ifosfamide [11,12],

**Tab. 1. Monochemotherapy in the second-line treatment of advanced bladder cancer.**

| Study                | Regime      | Phase | n   | RR (%) | TTP (months) | OS (months) |
|----------------------|-------------|-------|-----|--------|--------------|-------------|
| Lorusso et al [8]    | gemcitabine | II    | 35  | 23     | 3.8          | 5.0         |
| Albers et al [9]     | gemcitabine | II    | 30  | 11     | 4.9          | 8.7         |
| Vaughn et al [10]    | paclitaxel  | II    | 31  | 10     | 2.2          | 7.2         |
| Pronzato et al [11]  | ifosfamide  | II    | 20  | 5      | nr           | nr          |
| Witte et al [12]     | ifosfamide  | II    | 56  | 20     | 2.5          | 5.5         |
| McCaffrey et al [13] | docetaxel   | II    | 20  | 13     | nr           | 9.0         |
| Sweeney et al [14]   | pemetrexed  | II    | 47  | 28     | 2.9          | 9.6         |
| Dreicer et al [15]   | ixabepilone | II    | 45  | 12     | 2.7          | 8.0         |
| Bellmunt et al [25]  | vinflunine  | III   | 370 | 9      | 3.0          | 6.9         |

n – number of patients, RR – response rate, TTP – time to progression, OS – overall survival, nr – not reached

**Tab. 2. Combination chemotherapy in the second-line treatment of advanced bladder cancer.**

| Study                   | Regime                                | Phase | n  | RR (%) | OS(months) |
|-------------------------|---------------------------------------|-------|----|--------|------------|
| Krege et al [16]        | docetaxel + ifosfamide                | II    | 22 | 25     | 4.0        |
| Lin et al [17]          | gemcitabine + ifosfamide              | II    | 23 | 22     | 4.8        |
| Bellmunt et al [18]     | methotrexate + paclitaxel             | II    | 20 | 32     | 5.0        |
| Sternberg et al [19]    | gemcitabine + paclitaxel              | II    | 41 | 60     | 14.4       |
| Fechner et al [20]      | gemcitabine + paclitaxel              | II    | 27 | 44     | 13.0       |
| Vaishampayan et al [21] | paclitaxel + carboplatin              | II    | 44 | 16     | 6.0        |
| Pagliaro et al [22]     | ifosfamide + gemcitabine + cisplatin  | II    | 49 | 41     | nr         |
| Chen et al [23]         | gemcitabine + docetaxel + carboplatin | I/II  | 20 | 45     | nr         |
| Tu et al [24]           | paclitaxel + cisplatin + methotrexate | II    | 25 | 40     | nr         |

n – number of patients, RR – response rate, OS – overall survival, nr – not reached

docetaxel [13], pemetrexed [14], and ixabepilone [15] with response rates (RR) ranging from 5 to 28% (ifosfamid and pemetrexed, respectively), time to progression (TTP) 2.2–4.9 months (paclitaxel and gemcitabine, respectively), and OS from 5.0 months to 9.6 months (gemcitabine and pemetrexed, respectively). Nevertheless, the improvement of both RR and OS was reached mainly with combination chemotherapy (Tab. 2) [16–24]. Particularly, combination of gemcitabine and paclitaxel [19] showed 60% RR and OS of 14.4 months.

Vinflunine (VFL) is a third-generation microtubule inhibitor of the vinca alkaloid class with low and reversible affinity to tubuline. Prior to its clinical evaluation, there was a high anti-tumour activity proven *in vitro*. In a phase III study [25], a total of 370 patients were randomly assigned either to VFL plus best supportive care (BSC),  $n = 253$  or BSC alone,  $n = 117$ . In the response-evaluable population ( $n = 357$ ), the median OS was significantly higher in patients with VFL + BSC in comparison to the BSC group (6.9 vs. 4.3 months, respectively,  $p = 0.040$ ). Overall response rate, disease control, and PFS were all favouring VFL + BSC on a statistically significant level ( $p = 0.006$ ,  $p = 0.002$  and  $p = 0.001$ , respectively). Moreover, the advantage of vinflunine treatment is a predictable and manageable noncumulative toxicity (25%), comprising mainly neutropenia (50%), anemia (19%), fatigue (19%),

constipation (16%) and febrile neutropenia (6%).

The objective of this prospective observational study was to assess the role of vinflunine in the treatment of advanced urothelial cancer in terms of PFS and OS. Another goal was to evaluate toxicity profile of vinflunine, and to compare the results with available literature. This study introduces the first experience with vinflunine therapy in Slovak Republic.

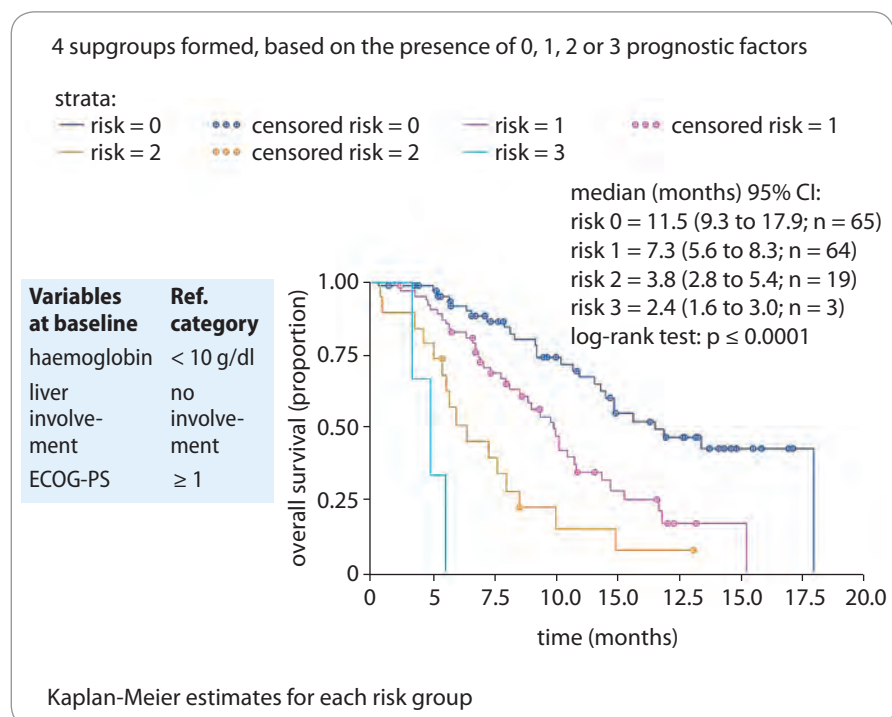
### Characteristics of patients

From April 2011 to June 2014, 16 patients (100%) with advanced urothelial cancer (women:  $n = 3$ , 18.75%; men:  $n = 13$ , 81.25%) were administered vinflunine as second-line therapy at the 2<sup>nd</sup> Oncology Department, Medical School of Comenius University in Bratislava and National Cancer Institute. All patients underwent prior treatment with GC (gemcitabine and cisplatin). The median age was 62 years (range 43–80), and the median Karnofsky performance status at the beginning of treatment was 90% (range 80–100%). Thirteen patients (81.25%) had urothelial bladder cancers, two patients (12.50%) suffered from urothelial cancers of ureter, and one patient (6.25%) had urothelial cancer of unknown origin (histology was obtained from liver metastasis). Histologically, all primary lesions were grade 3 tumors (100%). The number of metastatic sites ranged from 1–4 (median 3). There were several poor prognostic factors

identified in the second-line (Graph 1) treatment settings, such as hemoglobin  $\geq 10$  g/dl in four patients (25.0%), liver involvement in seven patients (43.8%), and ECOG-PS  $\geq 1$  in four patients (25.0%).

### Results

All the patients were administered vinflunine monotherapy in dose of 320 mg/m<sup>2</sup> every three weeks, the number of cycles ranged from 2 to 14 (median 4), and total vinflunine dose was  $2,473.33 \pm 2,108.48$  mg. The tumor response was evaluated after four, eight and twelve cycles in accord with the RECIST [26]: two patients (13.33%) achieved partial response, three patients (20.00%) obtained stabilization, eight patients (53.33%) progressed on the treatment, and therapy was terminated in one case at patient's request, hence was not included in the analysis. The objective response rate was 13.33%. Grade 3 or 4 toxicities associated with vinflunine administration included neutropenia in six patients (37.50%), leukopenia in four patients (25.00%), one patient experienced anemia (6.25%), constipation occurred in three patients (18.75%), and febrile neutropenia (FN) in one patient (6.25%) with a need of further granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) pegfilgrastim prevention every 3 weeks, 48 hours after vinflunine application. Subsequently, no FN events were observed. In the study population, the median PFS (Graph 2) was



**Graph 1. Prognostic factors in second-line treatment of advanced bladder cancer [27].**

2.3 months (95% CI 2.1–3.2), and the median OS (Graph 3) was 5.2 months (95% CI 3.4–8.8). At the time of final analysis only one patient remained alive; the median follow-up was 5.2 months (95% CI 0.6–16.3).

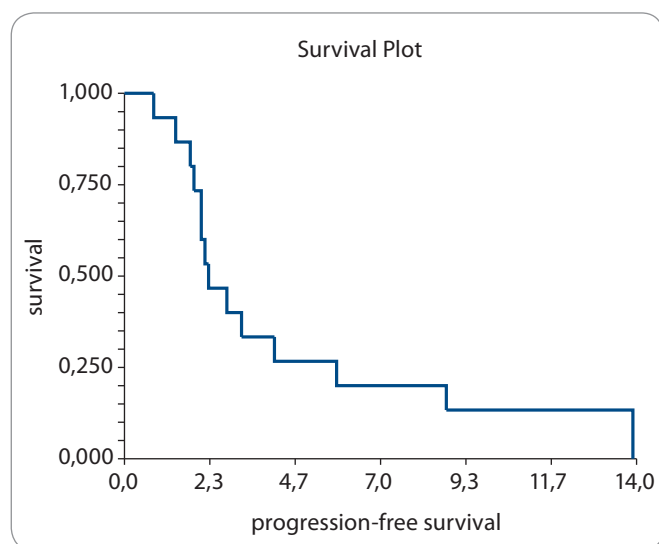
## Discussion

Bellmunt et al introduced the first and only randomized phase III study [25] conducted in platinum-pretreated patients

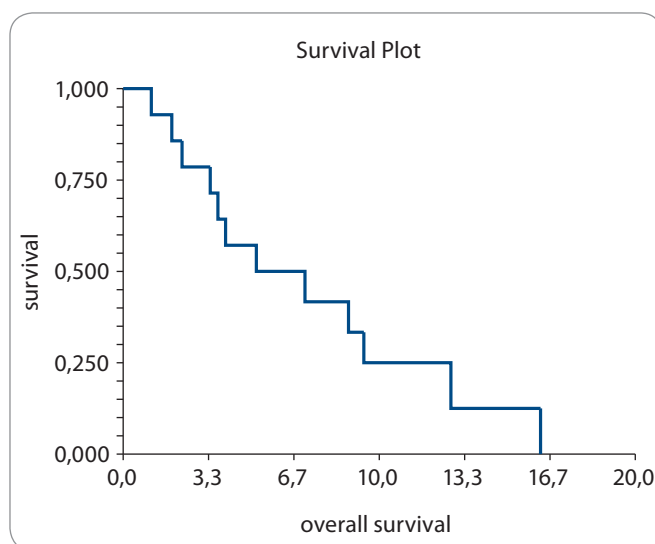
with TCCU (advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract) using vinflunine in the second-line setting. With reference to this study, which provided the IB level of evidence, EMEA (European Medicines Agency) has approved vinflunine in 2010. However, opponents of this study [25] argue that survival improvement of 2.6 months might be statistically significant yet, from a clinical point of view it remains irrelevant. This

might be one of the reasons why FDA (Food and Drug Administration) has never approved vinflunine as a standard second-line treatment of the advanced bladder cancer in the US. The analysis of the above-mentioned results [25], revealed several positive prognostic factors (Graph 1), such as hemoglobin level higher than 10 g/dl, the absence of liver metastases, and ECOG performance status 0–1 [27]. It is of question, whether these prognostic factors might be considered sufficient for the efficacy evaluation of a new drug like vinflunine. The analysis of 179 patients with at least one measurable target lesion showed that patients with tumor reduction  $\geq 10\%$  obtained significantly better OS than patients with tumor shrinkage lower than 10% (11.3 vs. 6.9 months,  $p = 0.0224$ ). Still, even a small tumor reduction (ranging from 10%) in vinflunine treated patients led to a particular survival improvement. Hence, a decrease in SLD (sum of the longest diameter) in target lesions by about 10% might represent a promising early survival predictor in patients treated with vinflunine. SLD decreasing by  $\geq 10\%$  at the first CT control appears to be a better early outcome predictor than RECIST itself, however this remains to be confirmed by future studies.

In this prospective observational study, there were 16 patients with advanced urothelial cancer treated with second-line vinflunine in the standard



**Graph 2. Progression-free survival (PFS) in the study group.**



**Graph 3. Overall survival (OS) in the study group.**



dose. The objective response rate observed in this study was 13.33%, which is comparable to 8.60% reported by Bellmunt et al [25]. Likewise, the toxicity spectrum was similar, with neutropenia grade 3–4 being the most common side effect (37.50% in our study vs. 50.00% in Bellmunt's study), whereas the incidence of febrile neutropenia was relatively low (6.25% in this study vs. 6.0% in the study of Bellmunt et al). Constipation (grade 3–4) – the typical side effect of vinca alkaloids – was present in 18.75 patients (vs. 16,1% in Bellmunt's study). Median PFS of 2.3 months and median OS of 5.2 months obtained in this study was shorter than in the study of Bellmunt et al (3.0 months for PFS and 6.9 months for OS). This might be due to a smaller study population, as well as the pioneer nature of this prospective observational study of vinflunine treatment within Slovak boundaries.

In conclusion, single-agent vinflunine might be considered a standard of second-line treatment for patients with advanced urothelial cancer with good performance status (ECOG 0 a 1). The first Slovak experience confirms the effectivity of this treatment in terms of PFS and OS, with acceptable and well manageable toxicity profile. For patients who do not meet indication criteria, paclitaxel monotherapy could be considered with reference to a phase II study (Tab. 1). Best supportive care is optional for patients with poor performance status or when a patient refuses cytostatic treatment.

## References

- Ondrušová M, Ondruš D. Vybrané ukazovatele epidemiologie zhubných nádorov obličiek a močového mechúra v SR a ČR. *Onkologija* (Bratisl.) 2010; 5(5): 244–247.
- Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990; 8(6): 1050–1055.
- Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992; 10(7): 1066–1073.
- Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol No. 30924. *J Clin Oncol* 2001; 19(10): 2638–2646.
- Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42(1): 50–54.
- Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000; 18(17): 3068–3077.
- Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(21): 4602–4608.
- Lorusso V, Polera CF, Antimi M et al. A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. Italian Co-operative Group on Bladder Cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34(8): 1208–1212.
- Albers P, Siener R, Hartlein M et al. Gemcitabine monotherapy as second-line treatment in cisplatin-refractory transitional cell carcinoma – prognostic factors for response and improvement of quality of life. *Onkologie* 2002; 25(1): 47–52.
- Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M et al. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(4): 937–940.
- Pronzato P, Viganì A, Pensa F et al. Second line chemotherapy with ifosfamide as outpatient treatment for advanced bladder cancer. *Am J Clin Oncol* 1997; 20(5): 519–521.
- Witte RS, Elson P, Bono B et al. Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial of ifosfamide in the treatment of previously treated advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 1997; 15(2): 589–593.
- McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1997; 15(5): 1853–1857.
- Sweeney CJ, Roth BJ, Kabbinavar FF et al. Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. *J Clin Oncol* 2006; 24(21): 3451–3457.
- Dreicer R, Li S, Manola J et al. Phase 2 trial of epothilone B analog Bms-247550 (ixabepilone) in advanced carcinoma of the urothelium (E3800): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 2007; 110(4): 759–763.
- Krege S, Rembrink V, Borgermann C et al. Docetaxel and ifosfamide as second line treatment for patients with advanced or metastatic urothelial cancer after failure of platinum chemotherapy: a phase 2 study. *J Urol* 2001; 165(1): 67–71.
- Lin CC, Hsu CH, Huang CY et al. Gemcitabine and ifosfamide as a second-line treatment for cisplatin-refractory metastatic urothelial carcinoma: a phase II study. *Anticancer Drugs* 2007; 18(4): 487–491.
- Bellmunt J, Cos J, Cleries R et al. Feasibility trial of methotrexate-paclitaxel as a second line therapy in advanced urothelial cancer. *Cancer Invest* 2002; 20(5–6): 673–685.
- Sternberg CN, Calabro F, Pizzocaro G et al. Chemotherapy with an every 2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. *Cancer* 2001; 92(12): 2993–2998.
- Fechner G, Siener R, Reimann M et al. Randomised phase II trial of gemcitabine and paclitaxel second-line chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma (AUO Trial AB 20/99). *Int J Clin Pract* 2006; 60(1): 27–31.
- Vaishampayan UN, Faulkner JR, Saml EJ et al. Phase II trial of carboplatin and paclitaxel in cisplatin-pretreated advanced transitional cell carcinoma: a Southwest Oncology Group study. *Cancer* 2005; 104(8): 1627–1632.
- Pagliaro LC, Millikan RE, Tu SM et al. Cisplatin, gemcitabine, and ifosfamide as weekly therapy: a feasibility and phase II study of salvage treatment for advanced transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20(13): 2965–2970.
- Chen AC, Hovey E, Shelton G et al. Phase I/II study of docetaxel (D), gemcitabine (G), carboplatin (C) in poor prognosis and previously treated patients (pts) with urothelial carcinoma (UTC). *J Clin Oncol* 2004; 22 (Suppl): 14S.
- Tu SM, Hossain E, Amato R et al. Paclitaxel, cisplatin and methotrexate combination chemotherapy is active in the treatment of refractory urothelial malignancies. *J Urol* 1995; 154(5): 1719–1722.
- Bellmunt J, Theodore C, Demkov T et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009; 27(27): 4454–4461. doi: 10.1200/JCO.2008.20.5534.
- 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. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- Bellmunt J, Choueiri TK, Fougeray R et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol* 2010; 28(11): 1850–1855. doi: 10.1200/JCO.2009.25.4599.

# Spinocelulárny karcinóm v ložisku cirkumskriptnej sklerodermie

## Squamous Cell Carcinoma in Localized Scleroderma

Đurčanská V.<sup>1</sup>, Jedličková H.<sup>1</sup>, Sláma O.<sup>2</sup>, Velecký L.<sup>3</sup>, Březinová E.<sup>1</sup>, Vašků V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I. dermatovenerologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

<sup>2</sup>Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>3</sup>I. patologicko-anatomický ústav, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

### Súhrn

Popisujeme prípad mladej pacientky, u ktorej došlo k vzniku ulcerácií na pravej nohe v teréne 15 rokov trvajúcej ložiskovej sklerodermie (LS, morfeja). Podľa CT vyšetrenia a RTG bol nález zhodnotený ako osteomyelitída a pacientka bola liečená kombináciou antibiotík. Opakované histologické vyšetrenia zo spodiny vredu preukázali granulačné tkanivo, chronické zápalové zmeny a pseudoepiteliomatóznou hyperpláziu. Stav ale progredoval a bolo nutné pristúpiť k amputácii pod kolenom. S odstupom troch mesiacov bola diagnostikovaná metastáza spinocelulárneho karcinómu v lymfatickej uzline v triesle. Aj napriek kombinovanému prístupu (chirurgickej liečbe, rádioterapii a systémovej chemoterapii) sa tvorili ďalšie metastázy a pacientka po niekoľkých mesiacoch ochoreniu podľahla. Prípad bol uzatvorený ako spinocelulárny karcinóm maskovaný osteomyelitídou. Spinocelulárny karcinóm v teréne ložiskovej sklerodermie je veľmi vzácný a obvykle vzniká práve na dolných končatinách u pacientov s dlhotrvajúcou, pansklerotickou či generalizovanou morfeou.

### Klíúčové slová

lokalizovaná sklerodermia – spinocelulárny karcinóm – ulkus – osteomyelitída

### Summary

We present a case of a young 26-year-old woman, who has been suffering from localised scleroderma (morphea) for 15 years. Recently, a lesion on the dorsum of her right foot ulcerated. Based on a CT scan and X-ray a diagnosis of ulcerative osteomyelitis was established. The patient was treated with a combination of antibiotics. Subsequent histological examinations showed granulomatous tissue and chronic inflammatory changes on top of pseudoepitheliomatous hyperplasia. The patient's status was deteriorating, which resulted in a limb amputation under the knee. Three months later, there was a metastasis of squamous cell carcinoma found in the patient's inguinal lymph node. In spite of combined therapy (surgery, radiotherapy and systemic chemotherapy), new metastases occurred and the patient succumbed to the disease several months afterwards. The case was concluded as a squamous cell carcinoma camouflaged by osteomyelitis. Malignant turn of localised scleroderma is very rare. It usually occurs on the lower extremities of patients with a long course of the disease and is associated with pansclerotic or generalised variants of morphea.

### Key words

localized scleroderma – squamous cell carcinoma – ulcer – osteomyelitis

Autori deklaruji, 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. Veronika Ďurčanská**

I. dermatovenerologická klinika

LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Pekařská 53

656 91 Brno

e-mail:

veronika.durcanska@email.cz

Obdrženo/Submitted: 17. 9. 2014

Přijato/Accepted: 21. 10. 2014

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2014434>

### Popis prípadu

V júli 2011 bola odoslaná pacientka vo veku 26 rokov na I. dermatovenerologickú kliniku pre mesiac trvajúce ulcerácie v ložisku cirkumskriptnej sklerodermie (morfeý). Udávala, že morfeu mala od 11 rokov, v minulosti užívala prednison, vitamín E, absolvovala elektrolietbu. Ďalej bola sledovaná na gynekológii pre HPV infekciu čípku maternice. Inak bola anamnéza bez pozoruhodností.

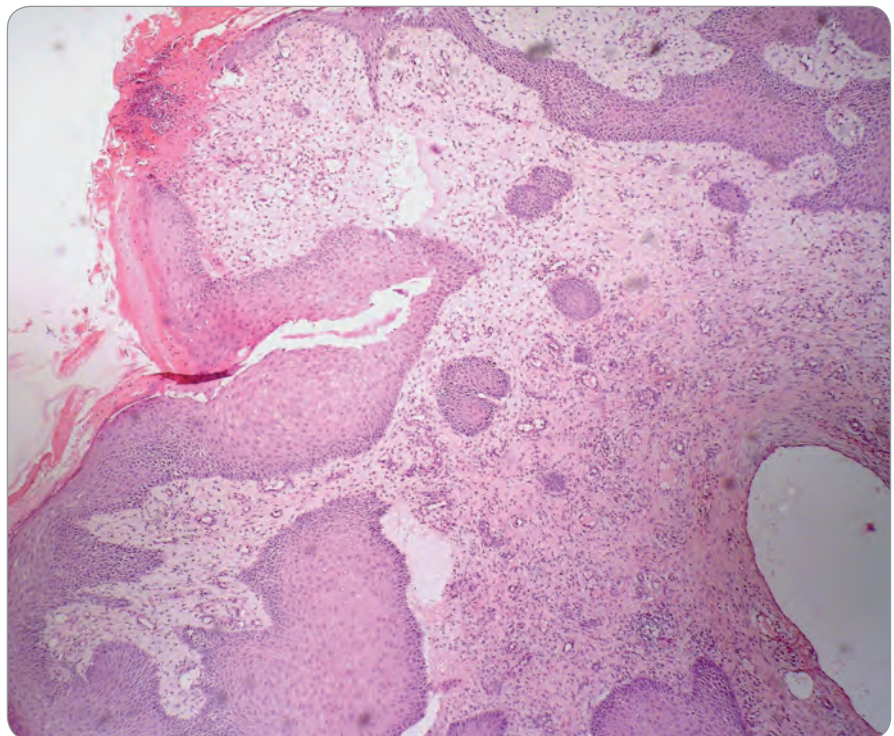
Ulcerácie boli lokalizované dorsolaterálne na náрте pravej nohy, veľkosti  $4 \times 3$  cm a  $2 \times 1$  cm, nepravidelného tvaru, spodina bola povlečená, hrboľatá, okraje navolité so zápalovou reakciou v okolí (obr. 1). Na nohe ďalej pretrvávali známky ložiskovej sklerodermie, koža bola tuhá, lesklá, nafialovelá, nebolo možné vytvoriť riasu. Vzhľadom k atypickému lokálnemu nálezu u pacientky mladého veku bola doporučená hospitalizácia. Vstupné laboratórne odbery boli s eleváciou CRP 35,1 mg/l, ostatné biochemické vyšetrenia boli v medziach normy, v krvnom obraze sme zachytili trombocytózu ( $553 \times 10^9/l$ ), ďalej bola vyššia aj sedimentácia 91/99 mm, koagulačné parametre boli bez patológie. Pre eleváciu CRP a prítomnosť ložiskovej sklerodermie bola liečená prokain penicilínom G, neskôr cefuroximom parenterálne. Súčasne bola aplikovaná miestna liečba vredov. Aj napriek komplexnému prístupu dochádzalo k ďalšiemu rozpadu, vzniku hlbokých, zápachajúcu tekutinu secernujúcich píšťelí, opuchu nohy a výraznej bolestivosti obmedzujúcej chôdzu. V mikrobiologických odberoch bola vykultivovaná rada patogénov (*Staphylococcus koaguláza* negatívny, *Enterobacter species*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*), mykológia, odbery na aktinomycéty a mykobaktérie boli negatívne. Pri histologickom vyšetrení tkaniva z ulcerácie bol zachytený úsek nešpecifickú ulcerácie s miernou proliferáciou granulačného tkaniva a edémom a pseudoepiteliomatóznou hyperpláziou (obr. 2), farbenie na Ziehl-Neelsen bolo negatívne. Pacientka ďalej absolvovala angiologické vyšetrenia, ktoré zachytili vazoneurotické zmeny, CT angio odhalilo výrazné zúženie a. fibularis, pri druhom čítaní boli navyše zistené zmeny, ktoré viedli k podozreniu na osteomyelitídu os cuboideum i oko-

litých kĺbov cuboideometatarzálnych, ktorá bola neskôr potvrdená i rentgenologickým vyšetrením (obr. 3, 4). Pacientka bola transferovaná na ortopedickú kliniku, kde sa pokračovalo v kombinovanej antibiotickej terapii cefuroxim + cotrimoxazol + ciprofloxacín, neskôr ambulantne dlhodobo v monoterapii klindamicín, či ciprofloxacín, výmeny krytia rany v lokálnej i v celkovej anestézii, a aplikáciu VAC systému. Pre progredujúci rozpad

tkaniva boli doplnené ďalšie histologické vyšetrenia k vylúčeniu nádorového procesu s nasledujúcim záverom – fragmenty novotvoreného riedkeho väzivového tkaniva s ložiskami zmiešanej zápalovej celulizácie, s početnými fokusmi reaktívnej osteoplázie, čapmi diferencovaného dlaždicobunkového epitelu s keratinizáciou, miestami viditeľnou granulárnou vrstvou, bez cytonukleárných atypií a bez mitotickej aktivity. Floridné

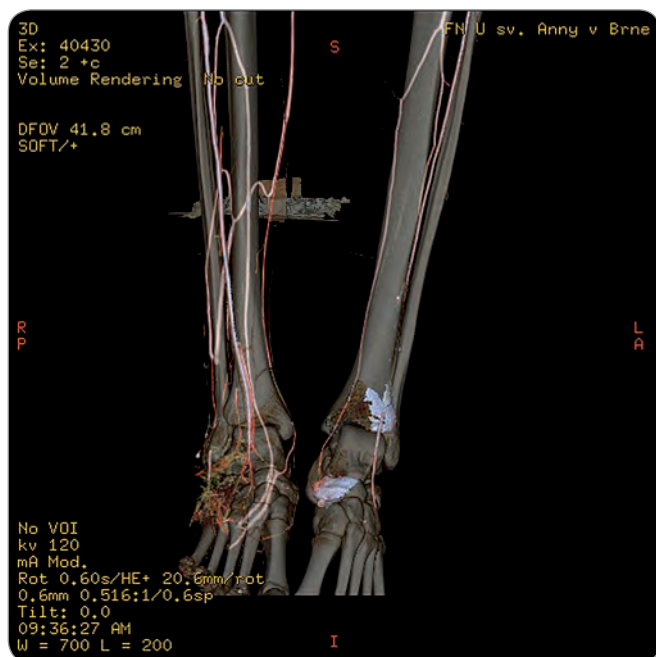


Obr. 1. Vstupný klinický obraz – ulkusy na dorze pravej nohy.



Obr. 2. Spodina ulkusu. Histologický nálež, farbenie HE.



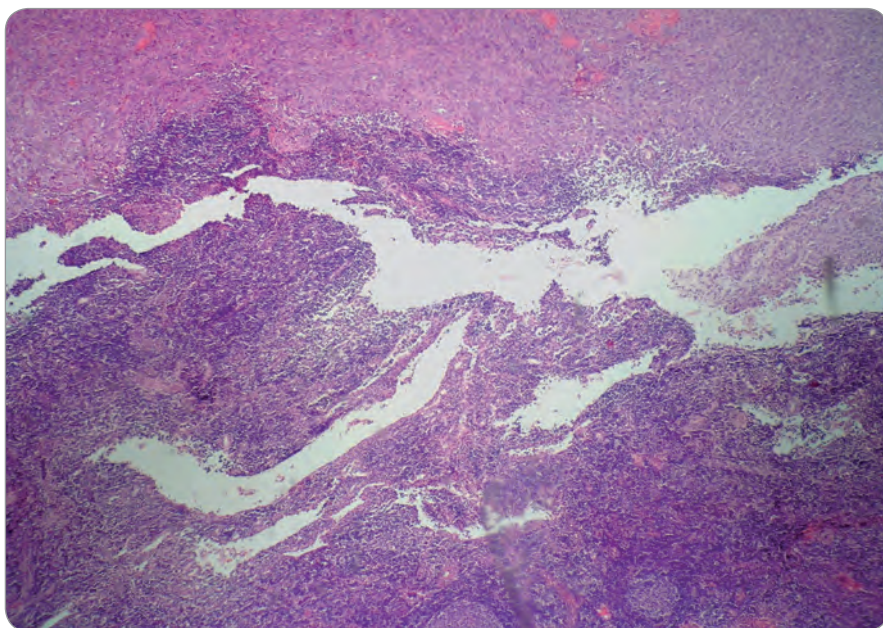


Obr. 3. Viditeľná osteolýza pri CT angiologickom vyšetrení pravej nohy.



Obr. 4. Osteolýza os cuboideum a okolitých cuboideometarzálnych kĺbov na RTG pravej nohy.

chronické zápalové zmeny, pseudoepiteliomatózna hyperplázia dlaždicového epitelu. Odlíšenie veľmi dobre diferencovaného dlaždicobunkového karcinómu v teréne osteomyelitídy môže byť ťažké, až nemožné, bolo preto odporúčané ďalšie sledovanie. Po vyčerpaní možností terapie a pre progresiu lokálneho nálezu bolo v januári 2012 prikročené k amputácii predkolenia. Histologické vyšetrenie už nebolo prevedené. S odstupom troch mesiacov vznikla rezistencia na pravom stehne, v UZ obraze bolo zachytené hypoechogénne ložisko s výraznou patologickou vaskularizáciou. V histologickom vyšetrení boli nájdené v stene útvaru pruhu dlaždicobunkového epitelu s pseudoepiteliomatóznou hyperpláziou, s defektnou maturáciou, spĺňajúce kritériá high-grade dysplázie, v centre potom infiltrácia lymfatickej uzliny stredne diferencovaným dlaždicobunkovým karcinómom (obr. 5). Pacientka bola predaná do starostlivosti onkologického ústavu, kde boli zistené početné metastázy v popliteálnej, inguinálnej a iliacej oblasti vpravo s následnou disekciou. Absolvovala sedem frakcií paliatívnej rádioterapie (RT) na oblasť podkolenia vpravo, pravé stehno mediálne a femoroinguinálnu oblasť vpravo, veľkoobjemovú RT na oblasť popliteálnej



Obr. 5. Infiltrácia inguinálnej lymfatickej uzliny spinocelulárnym karcinómom. Histologický nálež, farbenie HE.

jamky, mediálnej strany stehna, ilioinguinálnej oblasti, konkomitantnú RTG boost na kožné MTS ložiská v konkomitancii so štyrmi sériami chemoterapie – cDDP (cisdiamindichlorplatina) režim, s efektom progresie ochorenia – metastázy v pľúcach a skelete. Následne bola zavedená 2. séria paliatívnej chemoterapie v režime paclitaxel 3-krát týždenne a paliatívna rá-

dioterapia na oblasť stavcov Th12–L3. Pacientkin stav bol v priebehu liečby komplikovaný zmiešaným algickým syndrómom triesla a pravej dolnej končatiny, rádiodermitídou, nauzeou, sekundárnou obštipáciou, hypochromnou mikrocytárnou anémiou a mykotickou ezofagitídou s nutnosťou hospitalizácie. Od novembra 2012 bola pre klinickú



progresiu onkologického ochorenia indikovaná symptomatická terapia. V decembri 2012 pacientka ochoreniu podľahla.

## Diskusia

U pacientky bolo diagnostikované onkologické ochorenie ako metastáza dlaždicobunkového karcinómu v pravej inguinálnej uzline. Pre jej lokalizáciu – pravé trieslo, sa zvažoval i pôvodný tumor v gynecologickej oblasti, kde však nádorový proces nebol preukázaný. Vzhľadom k anamnéze, klinickému obrazu, i histologickému popisu a neskoršej prítomnosti metastáz, okrem inguinálnych i v popliteálnych uzlinách, sa prikláňame k záveru, že primárny nádorový proces bol lokalizovaný do oblasti pravej dolnej končatiny pod obrazom nehojajúcich sa kožných defektov. Histologické vyšetrenie zo spodiny ulcerácii odhalilo v koži pseudoepiteliomatóznou hyperpláziou, či nešpecifické zápalové zmeny a granulačné tkanivo. Mikroskopický obraz mohol byť modifikovaný prebiehajúcou osteomyelitídou, event. kostné zmeny mohli byť vyvolané inváziou karcinómu, prípadne sa mohlo jednať o dobre diferencovaný spinocelulárny karcinóm neskoršou transformáciou do agresívneho dlaždicobunkového karcinómu, či neboli odobrané dostatočne reprezentatívne vzorky tkaniva, kde by bol spinocelulárny karcinóm diagnostikovateľný. To, že amputácia pravej končatiny predchádzala diagnostike karcinómu, znemožnilo ďalší odber reprezentatívnych vzoriek. Výskyt spinocelulárneho karcinómu je popisovaný u chronických zápalových dermatóz ako ulkusu, rádiodermatitída, popáleniny, lupus vulgaris i erythematosus, v mieste HPV infekcie [1,2], rovnako i u lokalizovanej a systémovej sklerodermie. Freyom et al bol prvýkrát popísaný v roku 1952 na nohách u 43-ročnej pacientky s generalizovanou morfeou trvajúcou 22 rokov [3]. Patomechanizmus vzniku nie je objasnený, predpokladá sa podobný vývoj ako u popálenín – od marjolinského typu ulcerácií cez pseudoepiteliomatóznou hyperpláziou k spinocelulárnemu karcinómu [4,5]. Tu môže zohrávať rolu slabé cievne i lymfatické zásobovanie, ktoré vedie zníženému imunologickému dohľadu a zlej výžive spádovej oblasti [6]. Pri vzniku sa zvažuje aj podiel imunosupresívnej medikácie [2], či terapia UV

svetlom [7], avšak dlaždicobunkový karcinóm bol popísaný aj u pacientov, ktorí takúto liečbu nemali [7]. Ďalším rizikom je dlhoročný priebeh ochorenia [1], generalizovaná či pansklerotická varianta LS (u pansklerotických variant sa incidencia pohybuje až u 6,7 %) [1,8,9], a tak ako ulcerácie v teréne sklerodermie aj vznik dlaždicobunkového karcinómu je najčastejšie popisovaný na nohách a dolných končatinách [1,10], aj keď sa nevyhýba ani iným lokalitám ako brucho, či oblasť tváre, alebo pier. Klinicky býva popisovaný chronicky prebiehajúci ulcerujúci proces, menej často vegetujúce tumorózne hmoty, výnimkou nie je výskyt viacerých fokusov karcinómu u jedného pacienta. Histologické zmeny môžu preukazovať agresívne varianty s jadernými atypiami a početnými mitózami, i stredne diferencovaný typ nádoru, ktorý by mohol mylne napovedať o miernejšom priebehu ochorenia [5]. Terapeuticky sa uplatňujú hlavne chirurgické metódy – či už jednoduchá excízia, alebo pri rozsiahlych tumoroch široká excízia s nutnosťou plastickej rekonštrukcie, v prípade lokalizácie na dolných končatinách nebýva zriedkavá amputácia [7]. Pokiaľ je nádor pokročilý, nastupuje onkologická terapia s obmedzením radioterapie ako potenciálneho faktora pre vznik sklerodermie. Nie zriedka býva priebeh ochorenia fatálny pre metastatický rozsev karcinómu [5]. Na nohách a v miestach chronického dráždenia sa ďalej vyskytuje i varianta verukózneho karcinómu epitelioma cuniculatum, ktorý vytvára exofyticky rastúce útvary, či „zajačiu noru“ pripomínajúce defekty, a veľmi často invaduje do kostí nohy. Pri histologickom vyšetrení je popisovaný exofytický i endofytický rast, papilomatóza, hyperkeratóza [11,12]. Tumor môže zasahovať hlboko do dermis, či subkutánnej vrstvy, vytvárajúc hlboké sinusy vyplnené keratínom. Bunková atypia, zvýšená mitotická aktivita, či iné známky malignity veľmi často chýbajú, v okolitej strome býva zápalový infiltrát pozostávajúci z lymfocytov, histiocytov, eosinofilov a plazmatických buniek. Jedným z možných etiologických faktorov je HPV infekcia [12]. Povrchovo odobratá vzorka pre histologické vyšetrenie nie je zvyčajne pre stanovenie tejto diagnózy dostatočná a môže viesť k mylnému záveru ako napríklad vulgárna ve-

ruka, či pseudoepiteliomatózna hyperplázia. Tumor je lokálne deštruktívny, ale metastatický potenciál je považovaný za nízky.

## Záver

Výskyt spinocelulárneho karcinómu v ložisku lokalizovanej sklerodermie je veľmi zriedkavý, riziko pre jeho vznik stúpa s dĺžkou trvania sklerotizácie. Aj keď sa tvrdí, že ložisková sklerodermia neohrozuje pacientov na živote, táto jej komplikácia môže mať pre pacienta fatálne následky. Preto je nutné pacientov s týmto ochorením dlhodobo sledovať, pri vzniku vriedu na túto komplikáciu včas myslieť i u mladých pacientov a neváhať s opakovanými a dostatočne reprezentatívnymi odbermi tkaniva zo spodiny i okraja lézie k histologickému vyšetreniu.

## Podakovanie

Ďakujeme za konzultáciu doc. MUDr. Josefovi Feitovi, CSc.

## Literatúra

1. Greco M, Kupfer-Bessaguet L, Delahaye JF et al. Multiple cutaneous squamous cell carcinomas arising in a patient with generalised morphea. *Eur J Dermatol* 2006; 16(1): 90–91.
2. Nachbar F, Stolz W, Volkenand M et al. Squamous cell carcinoma in localised scleroderma following immunosuppressive therapy with azathioprine. *Acta Derm Venereol* 1993; 73(3): 217–219.
3. Frey E et al. Sklerodermie mit calcinosis der haut und symmetrischen pflesterzell-karzinom. *Dermatologica* 1952; 105: 273.
4. Grunwald MH, Lee JY, Ackerman AB. Pseudocarcinomatous hyperplasia. *Am J Dermatopathol* 1988; 10(2): 96–103.
5. Parodi PC, Riberti C, Draganic Sturio G et al. Squamous cell carcinoma arising in a patient with longstanding pansclerotic morphea. *Br J Dermatol* 2001; 144(2): 417–419.
6. Copcu E. Marjolin's ulcer: a preventable complication of burns? *Plast Reconstr Surg* 2009; 124(1): 156e–164e. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181a8082e.
7. Saleh DB, Williams AM, Smith IM. Cutaneous squamous cell carcinoma arising within generalised morphea. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011; 64(6): e149–e152. doi: 10.1016/j.bjps.2011.01.019.
8. Petrov I, Gantcheva M, Miteva L et al. Lower lip squamous cell carcinoma in disabling panclerotic morphea of childhood. *Pediatr Dermatol* 2009; 26(1): 59–61. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00823.x.
9. Wollina U, Buslau M, Heinig M et al. Disabling pansclerotic morphea of childhood poses a high risk of chronic ulceration of the skin and squamous cell carcinoma. *Int J Low Extrem Wounds* 2007; 6(4): 291–298.
10. Laux B, Braquingner W. Developement of a squamous cell carcinoma in generalised morphea. *Z Hautkr* 1985; 60(10): 767–768, 771–773.
11. Kotwal M, Poflee S, Bobhate S. Carcinoma cuniculatum at various anatomical sites. *Indian J Dermatol* 2005; 50(4): 216–220.
12. Rinker MH, Fenske NA, Scalf LA et al. Histologic variants of squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer control* 2001; 8(4): 354–363.

# Multiple Metachronous Malignant Fibrous Histiocytomas of the Upper Limbs – a Case Report

## Mnohopočetný metachrónny malígny fibrózny histiocytóm na horných končatinách – kazuistika

Scepanovic D., Masarykova A., Pobijakova M., Hanicova A., Fekete M.

Department of Radiation Oncology, National Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic

### Summary

**Background:** Soft-tissue sarcomas are rare tumors with the incidence of multiple metachronous or synchronous lesions in the extremities being even more uncommon. In effort to preserve the function of upper extremities, limb-salvage surgery became the treatment of choice for soft-tissue sarcomas. Subsequent adjuvant chemotherapy, as well as radiotherapy, is believed to decrease local recurrence rates, however, their effect on overall survival remains unclear.

**Case:** We report herein a case of symmetrical bilateral metachronous malignant fibrous histiocytomas of the shoulder. A 19-year-old patient presented with stiffness and pain in the right shoulder. The same symptoms developed 1.5 years later in the other shoulder. The culprit tumors are reported metachronous with regard to the succession in the onset of symptoms. Wide tumor resection was performed in both shoulders, and postoperative radiotherapy was then conducted. Chemotherapy was not indicated after the first surgery; whereas, in the second case it was the patient who refused the recommended adjuvant chemotherapy. **Conclusion:** The phenomenon of either metachronous or synchronous incidence of multiple soft tissue sarcomas is very rare and systematic reporting of every new case in the literature could contribute to further knowledge of tumor's unique behavior.

### Key words

malignant fibrous histiocytoma – radiotherapy – upper extremity – neoplasms – multiple primary

### Súhrn

**Úvod:** Sarkómy mäkkých tkanív sú zriedkavé nádory. Medzi nimi mnohopočetné metachrónne alebo synchronne sarkómy mäkkých tkanív končatín sú obzvlášť vzácne. Končatinu zachováajúca chirurgia je terapia voľby u sarkómov mäkkých tkanív, aby sa zachovala funkčnosť horných končatín. Po rozsiahlej resekcii tumoru môže adjuvantná terapia, teda chemoterapia a rádioterapia, znížiť počet lokálnych recidív, ale jej vplyv na celkové prežívanie pacientov zostáva nejasný. **Kazuistika:** V tejto kazuistike sme ukázali prípad mnohopočetných symetrických, metachronných malígnych fibróznych histiocytómov lokalizovaných na oboch ramenách. Prezentovaná je 19-ročná pacientka, ktorá pociťovala napätie a bolesť v pravom ramene. Rovnaké príznaky sa vyvinuli aj v ľavom ramene asi 1,5 roka neskôr. Nádory v ramenách u pacientky boli definované ako metachronné z dôvodu rôznych časových intervalov stanovenia diagnózy. Široká resekcia tumoru bolo vykonaná v oboch ramenách, následne bola aplikovaná pooperačná rádioterapia. Chemoterapia nebola doporučená po prvej operácii; avšak, pacientka odmietla adjuvantnú chemoterapiu po druhej operácii. **Záver:** Fenomén mnohopočetných sarkómov mäkkých tkanív, buď metachronných, alebo synchronných je veľmi zriedkavý. Preto sa domnievame, že každý nový prípad by mal byť opísaný.

### Kľúčové slová

malígny fibrózny histiocytóm – rádioterapia – horná končatina – mnohopočetné primárne nádory

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

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

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

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



**Danijela Scepanovic, MD, PhD**  
Department of Radiation Oncology  
National Cancer Institute  
Hlavacikova 26  
841 05 Bratislava  
Slovak Republic  
e-mail: danijelascepanovic@hotmail.com

Submitted/Obdrženo: 14. 7. 2014

Accepted/Přijato: 28. 9. 2014

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2014438>

## Backgrounds

Soft-tissue sarcoma (STS) is a rare tumor with estimated incidence around 3.0–4.5 per 100,000 individuals [1]. STS accounts for only 1% of all malignancies in adult patients with 60% of STS tumors being located in the extremities. STS constitutes a heterogeneous group of neoplasms of mesenchymal origin, often with a distinct age distribution, site of presentation, natural biological behavior and prognosis [2,3]. The most common types of STS of the upper extremities are epithelioid sarcoma, synovial cell sarcoma, and malignant fibrous histiocytoma (MFH). MFH is a common histologic subtype of this uncommon clinical entity. The origin of the term “malignant fibrous histiocytoma” dates back to the early 1960s. Murray [4] observed that STS cell cultures were characterized by a storiform (i.e. cartwheel-like) growth pattern with pleomorphic and giant tumor cells that displayed amoeba-like movement and phagocytosis. These features were reminiscent of his-

tiocytes (i.e. macrophages of local resident tissue) and gave rise to the term “malignant fibrous histiocytoma” that soon became established in the literature. MFH was further subdivided into five types: 1. storiform-pleomorphic, 2. myxoid (myxofibrosarcoma), 3. giant cell (malignant giant cell tumor of soft parts), 4. inflammatory, and 5. angiomatoid MFH. The inflammatory subtype is the rarest variant constituting 5% of all cases. This tumor presents with a distinctive inflammatory infiltrate comprising neutrophils, lymphocytes, and foamy histiocytes. In 2002 World Health Organization reclassified the inflammatory MFH as “undifferentiated pleomorphic sarcoma with prominent inflammation” [4].

As for the association of STS with other malignancies, this was recorded in patients with genetic disorders such as neurofibromatosis, familial adenomatous polyposis, retinoblastoma, and Li-Fraumeni syndrome. Moreover, several studies have suggested that patients with STS are at an increased

risk of developing a second malignancy, notably breast and kidney cancer, regardless of any underlying genetic disorder present [5–7]. Most cases of STS in adult patients (94%) are not significantly related to common risk factors such as radiation, genetic disease, and chronic lymphedema [1]. Multiple metachronous and synchronous STS of the extremities are very rare. In the study of Murray et al [7], only 4 of 1,201 patients presented with symmetrical bilateral STS of the extremities. The authors encourage physicians in awareness of these sarcomas and their characteristics in order to avoid neglect, since these tumors are typically misdiagnosed and treatment is delayed [7]. Magnetic resonance imaging (MRI) is the imaging modality of choice for the initial staging, as well as further follow-up of sarcomas. Although imaging itself usually cannot reliably predict the histopathological diagnosis or distinguish benign from malignant processes, in combination with clinical history and epidemiologic features of various tumors, it can help to narrow the list of differential diagnoses. In patients with STS, MRI plays a crucial role in outlining the lesion and its relationship to adjacent anatomic structures [8].

The goal of treatment of musculoskeletal sarcomas is to optimize the oncologic outcome without impinging limb's functional status. Surgical resection remains the mainstay of therapy. In patients with musculoskeletal sarcomas of the extremities, limb-sparing resection was proved significantly superior to amputation. Furthermore, wide local excision of the tumor encompassing the muscular compartment, followed by adjuvant chemotherapy and radiation therapy was not associated with an increased risk of recurrence in these patients. Yet, the influence of this treatment on overall survival remains unclear [7,9].

## Case

In October 2011, a 19-year-old female patient was referred to the Orthopaedic and Traumatology Clinic of Medical School, Comenius University and Slovak Medical University in Bratislava for

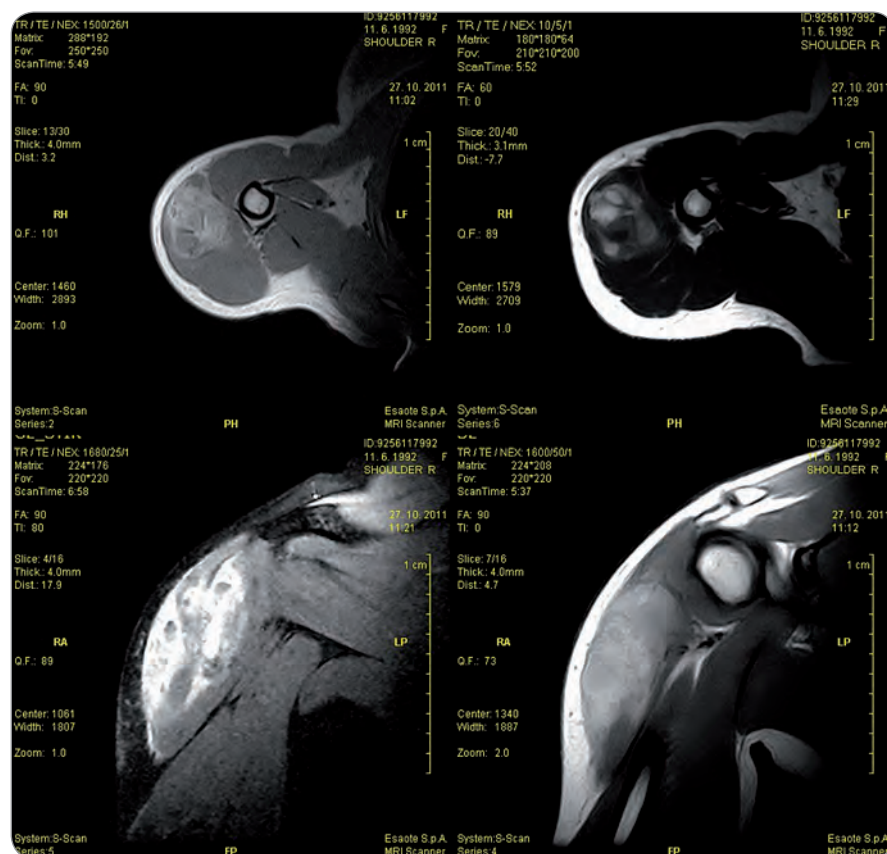


Fig. 1. Magnetic resonance image of right upper limb.



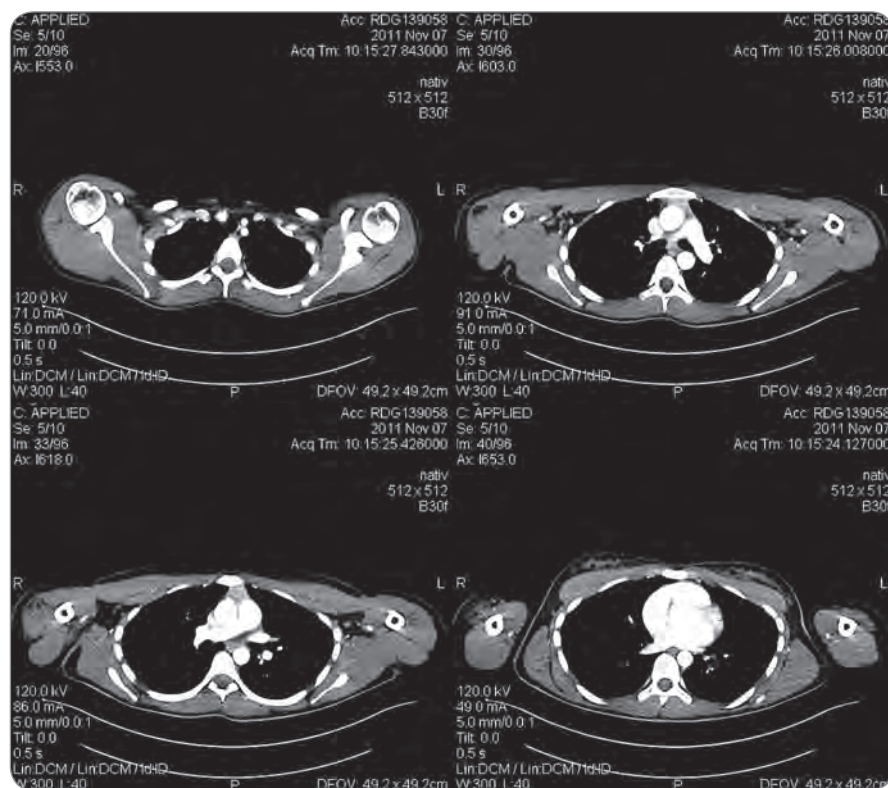
evaluation of stiffness and pain in the right lateral shoulder. She did not report any medical history of previous diseases or family history of genetic disorders. On 27 October 2011, MRI of the right upper limb revealed a well-circumscribed STS located in the deltoid muscle without any signs of shoulder joint involvement or local spread (Fig. 1). A preoperative lung computed tomography (CT) scan performed on 7 November 2011 did not show any lung metastases (Fig. 2).

Hence, wide resection of the tumor was performed on 24 November 2011. The pathology report described a 61-mm inflammatory MFH with 3-mm resection margins.

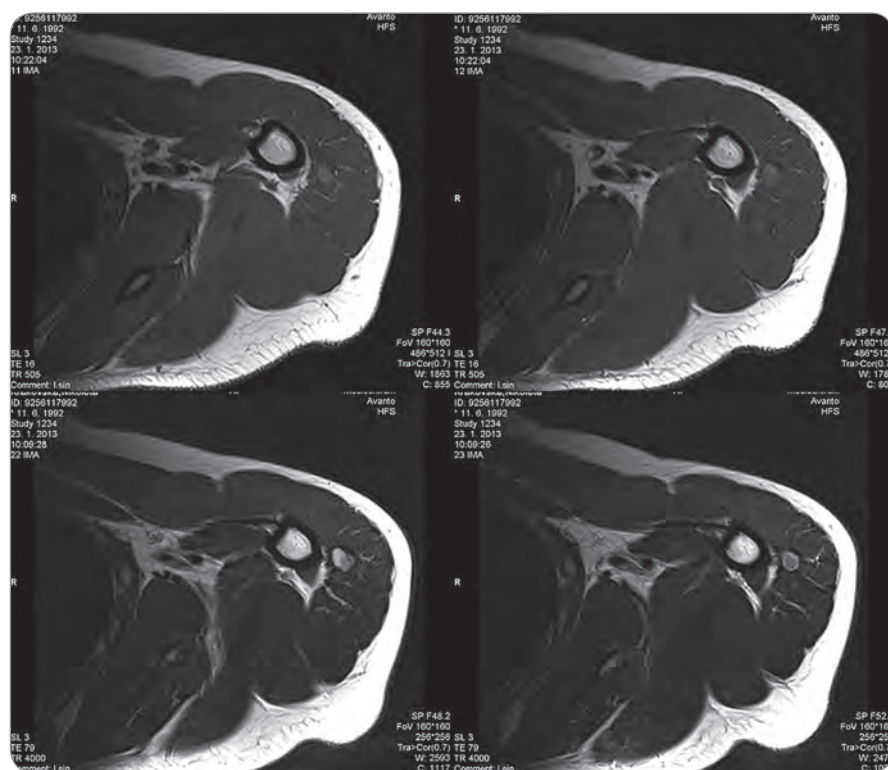
Adjuvant chemotherapy was not indicated; instead, postoperative radiotherapy was recommended. At the Department of Radiation Oncology of the National Cancer Institute in Bratislava, we conducted external beam radiotherapy on the lateral side of the right shoulder with a total dose of 40 Gy at 2 Gy per day by three fields' technique and a boost to the tumor bed in the second phase, with a total dose of 20 Gy at 2 Gy per day by two fields' technique. In both cases we used a multileaf collimator (80 leaves, 40 × 40) and 6-MV X-ray energy on a linear accelerator (Elekta Synergy; Elekta AB, Stockholm, Sweden). The radiotherapy was planned by co-registration of the preoperative MRI and postoperative planning CT. The patient was subsequently referred to her orthopedic surgeon for further follow-up.

In January 2013, the patient developed the same symptoms in the other shoulder and sought medical care again. On 23 January 2013, MRI of the left upper limb revealed a focal intramuscular lesion in the head of the deltoid muscle. The lesion had unclear boundaries, exhibited infiltrative growth, and measured  $15 \times 10 \times 20$  mm. The muscular fascia was intact, and the bones showed normal structure without any focal changes (Fig. 3).

On 8 April 2013, 1.5 years after the first surgery, the patient underwent wide tumor resection on the left shoulder. Histological examination of the lesion revealed a 21-mm MFH with



**Fig. 2. Computed tomography scan of lung.**



**Fig. 3. Magnetic resonance image of left upper limb.**

16-mm resection margins. The patient subsequently underwent postoperative radiotherapy on the left lateral shoulder.

Two phases of treatment were performed, involving a total dose of 60 Gy at 2 Gy per day with two fields' technique.



Again, we used a multileaf collimator (80 leaves, 40 × 40) and 6-MV X-ray energy on a linear accelerator (Elekta Synergy; Elekta AB) and planned the radiotherapy by co-registration of the preoperative MRI and postoperative planning CT. The patient refused to undergo adjuvant chemotherapy. She finished radiotherapy on 2 July 2013, and to date, she has exhibited neither signs of local recurrence, nor any distant metastases.

STS is a rare malignancy with an annual incidence of 3 per 100,000 individuals. Although the risk for patients with STS to develop a second malignancy is 12.5 times higher than in individuals with no history of the sarcoma, the occurrence of multiple primary STS in one patient is still uncommon [5,10]. There are many possible explanations for the appearance of multiple primary tumors in the same individual. It was proposed that these patients may have a genetic predisposition to malignant disease, or they may have been exposed to carcinogens [5]. Reports of multiple primary sarcomas unassociated with a predisposing syndrome (e.g. neurofibromatosis, familial adenomatous polyposis, retinoblastoma, or Li-Fraumeni syndrome) are rather anecdotal, particularly those referring to tumors localized in soft tissues of the extremities [6,11,12]. Daigeler et al [6] presented an interesting notion of the subsequent occurrence of a STS being an atypical manifestation of metastatic disease. With respect to the differentiation between a true synchronous, independently developed soft tissue sarcoma and its metastases, this might seem plausible,

especially if soft-tissue metastasis of a primary STS is quite a usual phenomenon (e.g. in cases of myxoid or round-cell liposarcoma) [7,13].

As a matter of fact, according to the new WHO classification from 2013, malignant fibrous histiocytoma was not accepted as a distinct histopathological unit and many of these tumors have now been reclassified into specific sarcoma subtypes. For a long time, malignant fibrous histiocytomas accounted for approximately 50% of sarcoma diagnoses. It took several years to discover that besides several subtypes of pleomorphic sarcomas (leiomyosarcomas, rhabdomyosarcomas, dedifferentiated liposarcoma etc.), this label included unrelated diagnoses such as lymphomas, malignant melanomas and sarcomatoid variants of carcinomas [14].

In this paper, we report a case of multiple metachronous MFH localized symmetrically in both shoulders. The tumors were defined as metachronous because their diagnosis and treatment occurred within a timespan of 1.5 years. This case is also unique because of the symmetrical development of STS bilaterally in the upper limbs. It is noteworthy that our patient had no familial disposition, no history of previous exposure to carcinogenic substances or irradiation.

## Conclusion

The phenomenon of either metachronous or synchronous incidence of multiple soft tissue sarcomas is very rare and systematic reporting of every new case in the literature could contribute to further knowledge of tumor's unique behavior.

## References

1. Penel N, Grosjean J, Robin YM et al (eds). Frequency of certain established risk factors in soft tissue sarcomas in adults: a prospective descriptive study of 658 cases [monograph on the Internet]. Hindawi Publishing Corporation Sarcoma 2008. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/sarcoma/2008/459386/>.
2. Grimer R, Judson I, Peake D et al (eds). Guidelines for the management of soft tissue sarcomas [monograph on the Internet]. Hindawi Publishing Corporation Sarcoma 2010. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/sarcoma/2010/506182/>.
3. Salo JC, Lewis JJ, Woodruff JM et al. Malignant fibrous histiocytoma of the extremity. *Cancer* 1999; 85(8): 1765–1772.
4. Matushansky I, Charytonowicz E, Mills J et al. MFH classification: differentiating undifferentiated pleomorphic sarcoma in the 21st century. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; 9(8): 1135–1144. doi: 10.1586/era.09.76.
5. Grobmyer SR, Luther N, Antonescu CR et al. Multiple primary soft tissue sarcomas. *Cancer* 2004; 101(11): 2633–2635.
6. Daigeler A, Lehnhardt M, Sebastian A et al. Metachronous bilateral soft tissue sarcoma of the extremities. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393(2): 207–212.
7. Murray PM. Soft tissue sarcoma of the upper extremity. *Hand Clin* 2004; 20(3): 325–333.
8. Singh AK, Shirkhoda A, Gupta T et al (eds). MR imaging of upper extremity sarcomas [monograph on the Internet]. The Free Library 2006 Anderson Publishing Ltd. Available from: <http://www.thefreelibrary.com/MR+imaging+of+upper+extremity+sarcomas.-a0209239079>.
9. Moreira-Gonzalez A, Djohan R, Lohman R. Considerations surrounding reconstruction after resection of musculoskeletal sarcomas. *Cleve Clin J Med* 2010; 77 (Suppl 1): S18–S22.
10. Jemal A, Tiwari RC, Murray T et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54(1): 8–29.
11. Merimsky O, Kollender Y, Issakov J et al. Multiple primary malignancies in association with soft tissue sarcomas. *Cancer* 2001; 91(7): 1363–1371.
12. Bridge JA, Sandberg AA. Cytogenetic and molecular genetic techniques as adjunctive approaches in the diagnosis of bone and soft tissue tumors. *Skeletal Radiol* 2000; 29(5): 249–258.
13. Antonescu CR, Elahi A, Healey JH et al. Monoclonality of multifocal myxoid liposarcoma: confirmation by analysis of TLS-CHOP or EWS-CHOP rearrangements. *Clin Cancer* 2000; 6(7): 2788–2793.
14. Doyle LA. Sarcoma classification: an update based on the 2013 World Health Organization Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. *Cancer* 2014; 120(12): 1763–1774. doi: 10.1002/cncr.28657.





**NOVARTIS**  
ONCOLOGY

**generální partner titulu**

**KLINICKÁ  
ONKOLOGIE**

**a hlavní partner**



brněnské onkologické dny

**přeje všem čtenářům klidné Vánoce  
a úspěšný rok 2015.**

**Těšíme se na setkání s Vámi na  
XXXIX. Brněnských onkologických dnech  
8. – 10. dubna 2015**

# Aktuality z odborného tisku

## Luminal B Breast Cancer: Molecular Characterization, Clinical Management, and Future Perspectives

Ades F, Zardavas D, Bozovic-Spasojevic I et al.

*J Clin Oncol* 2014; 32(25): 2794–2803. doi: 10.1200/JCO.2013.54.1870. PubMed PMID: 25049332.



### Komentář

Přehledový článek zcela komplexně pojímající současný stav vědění o lumenálním „B“ molekulárním podtypu karcinomu prsu. Autoři poukazují na rozdílné pojmání tohoto podtypu v klinické praxi, což vychází z rozdílných použitých definic, které se liší jak v případě genového profilování, tak klasifikování na základě imunohistochemického vyšetření. Kromě molekulární podstaty tohoto podtypu nádoru se obsáhle věnují i klinickým aspektům. Jsou diskutovány prognostické a prediktivní biomarkery, problematika odpovědi na chemoterapii a endokrinní léčbu. Nová léčiva v klinickém hodnocení, u kterých existuje předpoklad použití u „B“ lumenálního karcinomu prsu.

## Promise and Pitfalls of Heavy-particle Therapy

Mitin T, Zietman AL

*J Clin Oncol* 2014; 32(26): 2855–2863. doi: 10.1200/JCO.2014.55.1945. PubMed Central PMCID: PMC4152713.



### Komentář

Tento přehledový článek by neměl uniknout žádnému radioterapeutovi, klinickému onkologovi či jinému specialistovi, který se léčbou nádorů ve své praxi zabývá, a to bez ohledu na debatu, která v naší zemi probíhá v souvislosti s dostupností protonové léčby českým pacientům.

## Prognostic Factors for Relapse in Stage I Seminoma: a New Nomogram Derived from three Consecutive, Risk-adapted Studies from the Spanish Germ Cell Cancer Group (SGCCG)

Aparicio J, Maroto P, García Del Muro X et al.

*Ann Oncol* 2014; 25(11): 2173–2178. doi: 10.1093/annonc/mdu437. PubMed PMID: 25210015.



### Komentář

Původní práce, která se zabývá identifikací prognostických faktorů u pacientů se seminomem diagnostikovaných v I. klinickém stadiu. Zpracován je soubor 744 pacientů sledovaných v rámci prospektivních studií. Výsledkem práce je sestavení nomogramu rizika relapsu onemocnění v prvních třech letech od stanovení diagnózy a potvrzení dalších rizikových faktorů predikujících návrat choroby.

## Pathological Response and Safety of Two Neoadjuvant Strategies with Bevacizumab in MRI-defined Locally Advanced T3 Resectable Rectal Cancer: a Randomized, Noncomparative Phase II Study

Borg C, André T, Mantion G et al.

*Ann Oncol* 2014; 25(11): 2205–2210. doi: 10.1093/annonc/mdu377. PubMed PMID: 25122693.



### Komentář

Původní práce srovnávající výsledky předoperační konkomitantní systémové léčby a radioterapie u pacientů s T3 (N–/+) nádorem rekta. Ve skupině A je systémová léčba založená na aplikaci bevacizumabu a 5-FU/leukovorinu/oxaliplatinu (Folfox 4) po dobu 12 týdnů před zahájením radioterapie, v průběhu které je konkomitantně podáván bevacizumab s 5-FU (225 mg/m<sup>2</sup> D1–D5/5 týdnů). Ve skupině B probíhá „pouze“ vlastní chemoradioterapie, při které je v konkomitanci bevacizumab + 5-FU. Patologická kompletní remise byla dosažena u pacientů v prvním rameni ve 23,8 % případů, ve druhém rameni v 11,4 % případů (p = 0,015). Toxicita stupně G3 nebo G4 byla zaznamenána u 50 % pacientů ramene A a 20 % pacientů ramene B. Jak byla vedena pooperační strategie léčby není ve studii uvedeno. Pouze je konstatováno, že to bylo na uvážení ošetřujícího lékaře. Přestože uvedené výsledky jsou zajímavé, nelze z nich, při srovnání s výsledky pCR dosaženými při standardní chemoradioterapii, ať již s 5-FU nebo kapecitabinem, usuzovat, zda jsou v případě ramene A skutečně lepší. Navíc, zastoupení tumorů T3N2M0 bylo v rameni B téměř 2× větší, takže je otázka zda tato skutečnost nemohla zkreslit výsledek pCR na souboru 91 hodnocených pacientů. Bohužel, studie neměla jednotný protokol



i pro algoritmus léčby po provedení chirurgického zákroku. Bohužel pCR není jednoznačným ukazatelem prognózy a intenzivněji vedená „indukční“ léčba před vlastní chemoradioterapií, při znalosti odpovědi nádoru na tuto léčbu, mohla být zachována u rizikových pacientů, kteří současně na terapii alespoň částečně odpověděli i v adjuvanci. Jistě to bude předmětem jiných klinických hodnocení.

## The Efficacy and Safety of Probiotics in People with Cancer: a Systematic Review

Redman MG, Ward EJ, Phillips RS.

Ann Oncol 2014; 25(10): 1919–1929. doi: 10.1093/annonc/mdu106.



### Komentář

Práce pojednává o účinnosti a bezpečnosti probiotik u osob s nádorovým onemocněním. Do hodnocení účinnosti bylo zahrnuto 11 studií (n = 1 557 účastníků). Výsledky ukázaly, že použití probiotik může snížit frekvenci a závažnost průjmů a snížit používání protiprůjmových léčiv. Nicméně autoři dodávají, že s ohledem na heterogenitu analyzovaných studií, tato interpretace by měla být posílena ještě dalšími prospektivními studiemi. Zvláštní mi připadá, že uvedený, relativně optimistický výsledek, následně autoři snižují konstatováním, že zaznamenali pět případů, kdy byla diagnostikována bakteriémie/fungémie způsobená kmeny v podávaných probiotikách. Na tuto skutečnost upozorňují, bez další podrobnější diskuze či analýzy těchto případů. Jistě, u pacientů s těžkou střevní toxicitou, při narušení slizničních bariér, může dojít k takovému stavu, nicméně z doložených počtů je zřejmé, že se jedná skutečně pouze o ojedinělé případy.

Články vybral a komentoval  
doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.  
výkonný redaktor









Záštita nad kolokviem převzaly: Ministerstvo školství, mládeže a tělovýchovy ČR | Ministerstvo zdravotnictví ČR  
Česká onkologická společnost ČLS JEP | Česká gastroenterologická společnost ČLS JEP  
Česká urologická společnost ČLS JEP | Česká gynekologická a porodnická společnost ČLS JEP

1. LF UK a Onkologická klinika VFN pořádají  
ve spolupráci s 2. a 3. LF UK

**„6. pražské mezioborové onkologické kolokvium“**

**21. - 23. leden 2015**  
Clarion Congress Hotel Prague \*\*\*\*  
Freyova 33, Praha 9, Česká republika

**Témata pro šestý ročník kolokvia:**

|                                        |                                                                                                                                |                                                                                         |                                                                       |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Středa 21. 1. 2015</b><br>• ASCO GI | <b>Čtvrtek 22. 1. 2015</b><br>• Karcinom prsu<br>• Kolorektální karcinom<br>• Genomika, imunoterapie<br>• Cílená léčba lymfomů | <b>Pátek 23. 1. 2015</b><br>• Karcinom prostaty<br>• Onkogynekologie<br>• Karcinom plic | <b>Paralelní sekce</b><br>Neuroonkologická<br>Sesterská<br>Paliativní |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|

V rámci kolokvia bude opět probíhat posterová sekce. Autoři posterů se mohou zabývat problematikou i mimo stanovená témata. | Vzdělávací akce bude zařazena do systému celoživotního vzdělávání lékařských a nelékařských pracovníků a ohodnocena kredity.

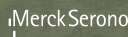
**we make media**

Organizátor:  
We Make Media, s. r. o. / tel.: +420 778 476 475  
e-mail: info@wemakemedia.cz / www.PragueONCO.cz

Diamantový partner:



Generální partner:



# U pacientek s HR+ HER2- pokročilým karcinomem prsu

**AFINITOR®**  
(everolimus) tablety

**... více než zdvojnásobuje přežití bez progresse onemocnění<sup>1</sup>**

Indikován v kombinaci s exemestanem u postmenopauzálních pacientek s HR+ HER2- pokročilým karcinomem prsu bez symptomatického viscerálního postižení s recidivou nebo progresí onemocnění po předchozí léčbě NSAI<sup>1</sup>

**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 nepříjemné známky toxicity. Podávání dětem a mladistvým (<18 let) není doporučeno. U starších pacientů (≥65 let) a pacientů se zhoršenou funkcí ledvin není nutná úprava dávkování. \*U pacientů 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/opatření:** U 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 ústupu klinických příznaků. Při léčbě Afinitorem mohou být pacienti náchylnější k bakteriálnímu, plišovému nebo protozoárnímu 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 reaktivace virové hepatitidy B. Některé z těchto infekcí byly závažné a občas fatální. Před zahájením léčby by měly být předcházející infekce zcela vyléčeny. V souvislosti s užíváním everolimu byly hlášeny příznaky precitlivělosti. V případě výskytu ulcerace v ústech, stomatitidy a mukozitidy se doporučuje lokální léčba, k výplachu úst se nedoporučuje užívat roztoky obsahující alkohol, peroxid, \*deriváty jodu a mateřidousky\*. 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, \*imatinib\*, verapamil, perorálně podávaný cyklosporin, flukonazol, diltiazem, \*dromedaron\*, 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, snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, hypercholesterolemie, dyzgeuzie, bolesti hlavy, pneumonitida, epistaxe, stomatitida, průjem, nauzea, zvracení, vyrážka, svědění, únava, periferní otoky, astenie, úbytek tělesné hmotnosti. *Časté:* trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, lymfopenie, hypotriglyceridemie, hypofosfatemie, diabetes mellitus, hyperlipidemie, hypokalcemie, nespavost, edém obličej, hypertenze, hemoragie, kašel, dušnost, sucho v ústech, bolesti břicha, slizniční zánět, bolest v ústech, dyspepsie, dysfagie, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, suchá kůže, onemocnění nehtů, mírná alopecie, akné, erytém, onychoklaze, palmoplantární erytrodysestezie (hand-foot syndrom), kožní exfoliace, kožní léze, artralgie, proteinurie, zvýšená hladina kreatininu v krvi, selhání ledvin, pyrexie. *Méně časté:* plicní embolismus, akutní selhání ledvin. \* 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:** 21.11.2013. **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, a indikace léčba pankreatických neuroendokrinních tumorů jsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Pro indikaci léčba pokročilého HER2 negativního karcinomu prsu nebyla úhrada dosud stanovena.

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

<sup>1</sup> Afinitor, souhrn údajů o přípravku, 11/2013

CZ1403191385/03/2014

# “Highest level of evidence ever reported”

ESMO and EAU Guidelines

*Jediná registrovaná chemoterapie pokročilého či metastatického nádoru močového měchýře z přechodných buněk po selhání léčby platinovými deriváty.*

## Javlor®

vinflunine



Pierre Fabre  
Médicament

Pierre Fabre Médicament, s.r.o.  
Onkologická divize  
Prosecká 851/64, 190 00 Praha 9, Česká republika  
e-mail: [oncology.cz@pierre-fabre.com](mailto:oncology.cz@pierre-fabre.com)  
tel.: +420 286 004 111

#### ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU:

##### Javlor 25 mg/ml (koncentrát pro přípravu infuzního roztoku)

**Složení:** 1 ml koncentrátu obsahuje 25 mg vinfluninu ve formě vinflunini ditartras. **Indikace:** Monoterapie dospělých s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem přechodného epitelu močového ústrojí po selhání režimů obsahujících platinu. **Dávkování:** Doporučená dávka je 320 mg/m<sup>2</sup> ve dvacetiminutové i.v. infuzi každé 3 týdny. Přípravek se užívá výhradně jako intravenózní infuze po naředění. **Kontraindikace:** Hypersensitivita na vinflunin nebo vinca alkaloidy; závažná infekce během posledních 2 týdnů; počet neutrofilů pod 1500/mm<sup>3</sup> pro první aplikaci nebo pod 1000/mm<sup>3</sup> pro následné aplikace; počet trombocytů pod 100000/mm<sup>3</sup>; kojení. **Interakce:** Silné inhibitory CYP3A4 (např. ritonavir, ketokonazol, grapefruitová šťáva) a induktory CYP3A4 (rifampicin, třezalka tečkovaná); léčiva prodlužující QT/QTc interval. S nimi není kombinace doporučena. Interakce byla pozorována s pegylovaným/liposomálním doxorubicinem (kombinace jen se zvýšenou opatrností). Potenciální interakce s paklitaxelem a docetaxelem na základě in vitro studií. **Nežádoucí účinky:** Hematologické poruchy (neutropenie, anémie), gastrointestinální poruchy (zácpa, nechutenství, nevolnost, stomatitida/mukositida, zvracení, průjem, bolesti břicha), tělesná slabost/únava. Podrobněji v SPC. **Upozornění:** Přípravek MUSÍ být podáván intravenózní infuzí. Úprava dávky při toxicitě a/nebo komorbiditách je specifikována v SPC. **Požadavky na uchování:** Uchovávejte v chladničce při teplotě 2°C až 8°C. Chraňte před světlem. **Velikost balení:** balení 1x2 ml; 1x10 ml. **Způsob výdeje:** Léčivo na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** Přípravek je hrazen z veřejných prostředků. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Pierre Fabre Médicament; Boulogne, Francie **Registrační číslo:** balení 1x2 ml: EU/1/09/550/001; EU/1/09/550/007; balení 1x10 ml: EU/1/09/550/005; EU/1/09/550/011. **Datum poslední revize textu:** 21.6.2013

Před použitím přípravku se seznámte s úplnou informací o přípravku!

24H farmakovigilanční servis: 286 004 334



# Jiří Vorlíček, žijící, bdící aneb Jak ubíhaly mé roky s jubilantem!

Svoboda M.

Když jsem se v říjnu 1996 poprvé setkal s panem profesorem Jiřím Vorlíčkem, nejenže jsem netušil, že právě slaví 52. narozeniny, ale určitě mě v tu chvíli ani nenapadlo, že se jedná o setkání pro mě zcela jistě osudové, a už vůbec ne, že v říjnu 2014 budu psát do Klinické onkologie tento příspěvek k životnímu jubileu předsedy České onkologické společnosti ČLS JEP a nositele státního vyznamenání České republiky. Když se ohlédnu zpět a promítnu si těch 18 let, po kterých jsem měl možnost se s ním pravidelně setkávat, zcela jistě vím, že je jedním z mých učitelů, kterých si velmi vážím. Osmnáct let je i není dlouhá doba. Pro něj ne, pro mě ano a pro tento omezený formát příspěvku je tak akorát, abych zde mohl uvést alespoň ty nejsilnější zážitky, které mám s prof. Vorlíčkem spojené. Začalo to volbou děkana Lékařské fakulty MU v Brně. Profesor Vorlíček tehdy za námi, student-skými senátory, přišel, aby se představil. Dostavil se přesně, byl charizmatičtější, výborně připravený, věděl téměř o všech problémech, které nás při studiu trápily, jako by loni promoval, pozorně nám naslouchal a přislíbil nám pomoc. Nevěděli jsme, že naše studentské problémy jsou tak chronické, že není třeba být čerstvým absolventem, abyste o nich mohli tak zaslíbeně hovořit, ale věděli jsme, že nás přesvědčil. A dnes vím, že to byl přesně on – charizmatičtější, empatictější a „exaktní“ (*časem, místem i situací*). O půl roku později jsem se s ním setkal jako s děkanem. Seděli jsme proti sobě u prorektora doc. Janáse, projednávala se odvolání studentů neúspěšných v přijímacím řízení na LF. Již u prvního případu nastal problém, který způsobil, že jsme se velmi ostře postavili proti sobě. I přes protesty děkana nakonec prorektor přistoupil na moje argumenty a studenta v odvolacím řízení přijal. Čekal

jsem, že tím začne můj konec, ale po skončení jednání ke mně děkan Vorlíček na chodbě přistoupil a řekl, že by si velmi přál mít ve svém poradním orgánu – kolegiu děkana – studenta, který se nebude bát mu sdělit svůj, i opačný názor. A tak jsem trávil téměř pět let několik hodin týdně vedle něj v tomto orgánu fakulty. Pozoroval jsem, jak se díky jeho činnosti mění celá fakulta, opravují se budovy, připravuje se nový kampus, kvalitativně dopředu se posouvá kurikulum..., ale taktéž jak se měním já! Otevření jakéhokoliv problému totiž předcházel vždy nějaký ten dortík, višně v čokoládě nebo aspoň chlebiček či čokoláda samotná.

Kombinace někoho, kdo vás stále vybízí k požívání sladkostí, a vlastní genetické výbavy vedla k nárůstu mé hmotnosti o téměř 10 kg. A tímto mě prof. Vorlíček rovněž natrvalo poznamenal.

Již od studií jsem věděl, že chci dělat onkologii. Nějakou dobu mi trvalo, než jsem zjistil, že pouze šikovné ruce ze mě onkochirurga neudělají. A když jsem se ze zahraničního působení vrátil s pocitem, že jediné, pro co chci žít, jsou lymfomy, setkal jsem se s prof. Vorlíčkem znovu, tentokrát jako s přednostou II. interní hematologické a onkologické kliniky FN Brno, kterou v roce 1989 založil a dalších 21 let vedl. Nezměnil se. Vyptával se, jak bylo, naslouchal, pak hovořil a já odcházel s vítězným pocitem, že jeho klinika se beze mě už ani na minutu neobejde, a ani trochu mi nevadilo, že s úvazkem 0,2. Následovalo období, které mě formovalo, a to nejen po profesní stránce. Zažil jsem skvělý kolektiv lidí, kteří byli zcela oddaní své práci, podporovaní ve svém odborném růstu a přitom udržovaní ve zdravé „řízení“ kompetici, která vedla k „produkci“ tolika docentů a profesorů. Profesor Vor-

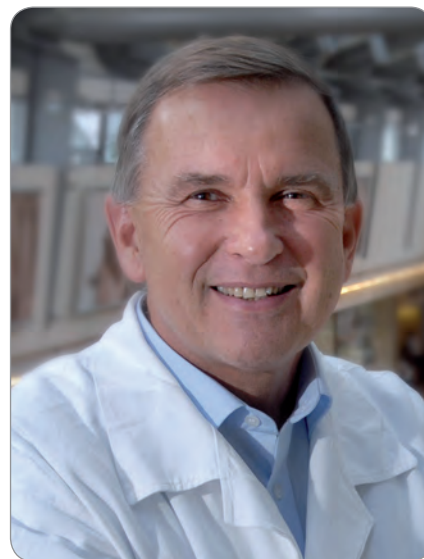


Foto: Tino Kratochvil.

líček věděl, jak tuto atmosféru vytvořit a udržet. Pravidelně se zajímal o to, jaký máme pocit z práce, kterou děláme, jak se nám daří v našich soukromých životech. Plnil nejenom roli otce kliniky, ale v podstatě se stával „otcem“ nás všech. V té době byl pro mě vzorem i u lůžka pacienta. Byl neuvěřitelně bystrý a nám i pacientům dokázal dát správnou radu. Vždy, pokud to stav umožňoval, podal pacientovi ruku. Bylo to poprvé, kdy jsem viděl profesora či přednostu nemocného člověka pohlédit. Na pracovišti plném intenzivní medicíny a principů molekulární biologie nádorů nám současně vštěpoval principy a důležitost paliativní medicíny, oboru, jehož rozvoji v naší zemi tolik pomohl.

Když jsem odešel pracovat do Masarykova onkologického ústavu, setkávali jsme se první roky především při příležitostech zasedání výkonné redakční rady Klinické onkologie, oficiálního časopisu České onkologické společnosti ČLS JEP, které je prof. Vorlíček již 11. rokem

předsedou. Časopis pravidelně přinášel informace z České onkologické společnosti, která pod jeho vedením vytvořila novou koncepci onkologické péče, jejíž součástí se stala síť akreditovaných komplexních onkologických center, a prosadila Národní onkologický program. V roce 2008 se prof. Vorlíček stal ředitelem Masarykova onkologického ústavu a o dva roky později mi nabídl možnost pracovat v jeho manažerském týmu. Byla to zajímavá zkušenost. Oceňoval jsem jeho manažerské schopnosti i ochotu jít do rizika „nasažení vlastní kůže“, bylo-li to nezbytné. A takových situací nebylo málo. Častokrát, i veřejně, musel obhajovat úhradu onkologické péče, existenci komplexních onkologických center a v neposlední řadě i samostatnou existenci ústavu. Na straně druhé jsem jako jeho náměstek i dosti trpěl, a teď, když už není mým ředitelem, to konečně mohu říct veřejně. Moje nedochvilnost, ve které je podle něj v této zemi horší už jenom jeden „nejmenovaný“ pražský profesor, jehož všichni dobře známe, byla v přímém rozporu s vrozenou časovou exaktností prof. Vorlíčka. Celé čtyři roky jsem nosil hodinky nastavené o 5 minut dopředu,

pořídil jsem si „chytrý“ telefon, ve kterém jsem budík nastavoval na 15 minut před smlouvanou schůzkou, ale ve více než 60 % případů to stejně nestačilo. Přijít pozdě bylo stresující. Ti, kdo to u něj zažili, vědí proč. Trpěl jsem z toho žaludečními vředy (*byť je dr. Šachlová nenašla*). Před „degradací“ mě zachránila až informace o výsledku lékařského výzkumu, kterého jsem se ještě jako student LF zúčastnil. Tehdy, v hodinách fyziologie nás prof. Kukleta požádal o účast ve výzkumném programu zaměřeném na identifikaci časového centra v lidském mozku. Ani po hodinovém vyšetření a otočení všech 64 svodů vysokodenzního EEG se mu v mém mozku (při konstatování, že ten mám) časové centrum odhalit nepodařilo. Ještě že jsem si na tento výzkum vzpomněl. Profesor Vorlíček tuto informaci přijal jako lékař, který – pro vážné nemoci – měl vždy pochopení, a od té doby mě za nedochvilnost již nekáral. Mohl bych popsat další a další trable, které mně jako šéf přinášel, např. jak mi roztrhal žádost o dovolenou s tím, že novou podepíše až poté, co odevzdám svou věčně rozepsanou habilitační práci, ale pro vaši představu to jistě stačí. V duchu svého hesla „Co tě nezabije, to tě posílí“

ze mě udělal „Iron Mana“ a i za to jsem mu vděčný!

Roky, které jsem prožíval s jubilem, ukončil jubilant sám. A i v tom bude mým vzorem. Jeho odchod z postu ředitele Masarykova onkologického ústavu a avizované rozhodnutí o tom, že se již nebude ucházet o pozici předsedy České onkologické společnosti ČLS JEP, je přesně v duchu jeho pragmatického myšlení. Na druhou stranu, odejít v nejlepším je umění, kterého není každý schopen. Naštěstí, pro umění, i to nelékařské, má prof. Vorlíček vlohy.

Profesor Vorlíček udělal mnohé „pro mě“, stejně tak jako pro řadu dalších lidí. Jsem rád, že jsem mohl pracovat „pro něj“, stejně tak, jak to jistě dělala i řada dalších lidí. Víím, že ta řada lidí je dlouhá a jistě mu všichni přejeme všechno nejlepší a hlavně zdraví do dalšího života! Více potřeba není, protože on, on život žít umí. *Ad multos annos, pane profesore!*

říjen 2014

doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.  
výkonný redaktor  
časopis Klinická onkologie



# Ochrňte své pacienty, zvolte vakcínu SILGARD®.

  
**SILGARD®**

Vakcína proti lidskému papilomaviru  
[typy 6, 11, 16, 18] (rekombinantní, adsorbovaná)

**Silgard je očkovací látka k použití  
od věku 9 let k prevenci:**

- cervikálních karcinomů
- análních karcinomů
- premaligních genitálních lézí  
(cervikálních, vulválních a vaginálních)
- premaligních lézí análních

**v příčinné souvislosti s jistými onkogenními typy  
lidského papilomaviru (HPV)**

- bradavic genitálů (condilomata acuminata)  
v příčinné souvislosti se specifickými typy HPV.

**Poskytuje 96,9% ochranu proti rakovině děložního čípku.**

**Nově vakcína SILGARD poskytuje ochranu  
proti análním karcinomům a premaligním  
análním lézím u žen a mužů\*.**

**86,6% účinnost proti AIN 2/3 související s HPV  
typy 16/18.**



**\* v příčinné souvislosti s jistými  
onkogenními typy lidského  
papilomaviru (HPV)**

## **Zkrácená informace o léčivém přípravku**

**Silgard®, injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce.** Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 6, 11, 16, 18] (rekombinantní, adsorbovaná). **Kvalitativní a kvantitativní složení:** 1 dávka (0,5 ml) obsahuje přibližně: Papillomaviri humani typus 6 proteinum L1 – 20 mikrogramů; Papillomaviri humani typus 11 proteinum L1 – 40 mikrogramů; Papillomaviri humani typus 16 proteinum L1 – 40 mikrogramů; Papillomaviri humani typus 18 proteinum L1 – 20 mikrogramů. **Léková forma:** Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. **Indikace\*:** Silgard je vakcína k použití od věku 9 let k prevenci: – premaligních genitálních lézí (cervikálních, vulválních a vaginálních), premaligních análních lézí, cervikálních karcinomů a análních karcinomů v příčinné souvislosti s jistými onkogenními typy lidského papilomaviru (HPV); – bradavic zevního genitálu (condyloma acuminata) v příčinné souvislosti se specifickými typy HPV. Tato indikace je založena na průkazu účinnosti vakcíny Silgard u žen ve věku 16 až 45 let a u mužů ve věku 16 až 26 let a na průkazu imunogenicity vakcíny Silgard u dětí ve věku 9 až 15 let a dospívajících. Použití přípravku Silgard musí být v souladu s oficiálními doporučeními. **Dávkování a způsob podání\*:** Dávkování: *Jedinci ve věku 9 až 13 let věku včetně:* Přípravek Silgard lze podávat podle dvoudávkového schématu (0,5 ml v nultém a šestém měsíci). Pokud se druhá dávka očkovací látky podá dříve než 6 měsíců po první dávce, je nutno vždy podat třetí dávku. Alternativně lze přípravek Silgard podat podle třídávkového schématu (0,5 ml v nultém, druhém a šestém měsíci). Druhou dávku je nutno podat nejméně jeden měsíc po první dávce a třetí dávku je nutno podat nejméně 3 měsíce po druhé dávce. Všechny tři dávky musí být podány během období jednoho roku. *Jedinci ve věku 14 let a starší:* Přípravek Silgard je nutno podat podle třídávkového schématu (0,5 ml v nultém, druhém a šestém měsíci). Druhou dávku je nutno podat nejméně jeden měsíc po první dávce a třetí dávku je nutno podat nejméně 3 měsíce po druhé dávce. Všechny tři dávky musí být podány během období jednoho roku. Podávání přípravku Silgard musí probíhat v souladu s oficiálními doporučeními. **Pediatrická populace:** bezpečnost a účinnost přípravku Silgard u dětí mladších 9 let nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Jedinci, u nichž se po podání dávky přípravku Silgard objeví příznaky hypersenzitivity, nesmí další dávku přípravku Silgard dostat.** Podávání přípravku Silgard musí být odloženo u jedinců trpících závažným akutním horečnatým onemocněním. Přítomnost lehké infekce, jako je lehká infekce horních cest dýchacích, nebo horečka nízkého stupně však nejsou kontraindikací pro imunizaci. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Při rozhodování o vakcinaci jednotlivce se musí vzít v potaz riziko, že již byl vystaven působení HPV a potenciální přínos, který může z vakcinace mít. Stejně jako u všech injekčních vakcín musí být pro případ vzácných anafylaktických reakcí po aplikaci vakcíny snadno k dispozici odpovídající léčebná opatření. Po každé vakcinaci, někdy i před ní, může v důsledku psychogenní reakce na vpich jehly dojít k synkopě (mdlobám), někdy s pádem, zejména u dospívajících jedinců. Při probírání se z mdlob se mohou objevit některé neurologické projevy, jako jsou přechodné poruchy vidění, parestezie, tonicko-klonické pohyby končetin. Očkování by proto mělo být přibližně 15 minut po podání vakcíny sledováno. Je potřeba zavést opatření proti úrazům v důsledku mdlob. Stejně jako u jiných vakcín se nemusí přípravkem Silgard zajistit ochrana všem očkováným. Neprokázalo se, že by měl přípravek Silgard terapeutický efekt. Bezpečnost a imunogenita vakcíny byly hodnoceny u jedinců ve věku od 7 do 12 let s prokázanou infekcí virem lidské imunodeficiency (HIV). Jedinci se sníženou imunitní reakcí, ať již v důsledku buď silné imunosupresivní léčby, genetické poruchy, nebo jiných příčin, nemusí na vakcínu zareagovat. Tuto vakcínu je nutno podávat opatrně jedincům s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace, protože po intramuskulárním podání vakcíny může dojít ke krvácení. Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti, imunogenitě ani účinnosti, které by podporovaly zaměnitelnost přípravku Silgard s jinými vakcínami proti HPV. **Interakce:** Jedinci, kteří dostali imunoglobulin nebo krevní deriváty během 6 měsíců před první dávkou vakcíny, byli ve všech klinických studiích vyřazeni. **Použití spolu s dalšími vakcínami:** Při podání přípravku Silgard ve stejnou dobu (ale při podání vakcín do různých injekčních míst) s vakcínou proti hepatitidě typu B (rekombinantní) nedošlo k zásahu do imunitní odpovědi na HPV typy. Přípravek Silgard lze podávat současně s kombinovanou posilovací (booster) vakcínou obsahující diftérii (d) a tetanus (T) buď s pertusí [acelulární komponenta] (ap) a/nebo s poliomyelitidou [inaktivovaná] (IPV) (vakcíny dTap, dT-IPV, dTap-IPV) bez významné interference s protilátkovou odpovědí na kteroukoli ze složek kterékoli z vakcín. Současné podávání přípravku Silgard s jinými vakcínami, než jsou vakcíny uvedené výše, nebylo studováno. Nezázáda se, že by použití hormonální antikoncepce ovlivnilo imunitní odpověď na přípravek Silgard. **Těhotenství a kojení:** Údaje o podávání přípravku Silgard v průběhu těhotenství neprokázaly žádný bezpečnostní signál. Tyto údaje však nejsou dostatečné pro doporučení používání přípravku Silgard v průběhu těhotenství. Očkování je nutno odložit na dobu po ukončení těhotenství. Přípravek Silgard lze podávat během kojení. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté ( $\geq 1/10$ ): bolesti hlavy, v místě injekce: erytém, bolest, otok. Časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): pyrexie, nauzea, bolesti v končetinách, v místě injekce: hematoma, svědění. Ostatní nežádoucí účinky byly hlášeny v nižších frekvencích (jako méně časté ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), případně byla jejich četnost kvalifikována jako „není známo“, jelikož byly hlášeny dobrovolně z populace nejisté velikosti a nebylo vždy možné odhadnout jejich četnost ani stanovit příčinnou souvislost s expozicí vakcíně). Šlo o tyto nežádoucí účinky: celulitida v místě aplikace injekce, idiopatická trombocytopenická purpura, lymfadenopatie. Hypersenzitivní reakce včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí, točení hlavy, syndrom Guillain-Barrého, synkopa někdy doprovázená tonicko-klonickými pohyby, zvracení, artralgie, myalgie, astenie, zimnice, únava, celkový pocit nemoci, bronchospasmus a kopřivka. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte lahvičku ve vnější krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** 0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce se dvěma jehlami v balení po 1 kus. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie. **Registrační číslo(a):** EU/1/06/358/007. **Datum poslední revize textu:** 26. 6. 2014.

\*) Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

**PRO KOHORTU DÍVEK OD DOVRŠENÉHO 13. DO DOVRŠENÉHO 14. ROKU ČÁSTEČNĚ HRAZENO Z PROSTŘEDKŮ VEŘEJNÉHO ZDRAVOTNÍHO POJIŠTĚNÍ, MAXIMÁLNÍ DOPLATEK NA JEDNU DÁVKU VAKCÍNY SILGARD ČINÍ 302,60 Kč. PRO OSTATNÍ PACIENTKY A PACIENTY NENÍ HRAZENO Z PROSTŘEDKŮ VEŘEJNÉHO ZDRAVOTNÍHO POJIŠTĚNÍ. STEJNĚ JAKO U JINÝCH VAKCÍN, PŘÍPRAVKEM SILGARD NEMUSÍ BÝT ZAJIŠTĚNA OCHRANA VŠEM OČKOVANÝM. PŘÍPRAVEK JE VÁZÁN NA LÉKAŘSKÝ PŘEDPIS. DŘÍVE NEŽ PŘÍPRAVEK PŘEDEPÍŠETE, SEZNAMTE SE, PROSÍM, S ÚPLNÝM SOUHRNEM ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU.**

**Reference: 1.** SPC přípravku SILGARD.

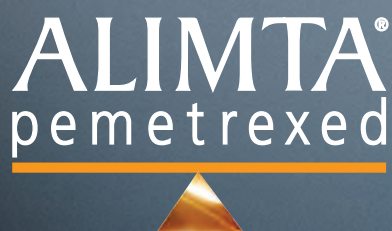


Copyright © (2014) Merck & Co., Inc. Všechna práva vyhrazena.  
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Evropská 2588/33a, 160 00 Praha 6 – Česká republika, tel.: 233 010 111, fax: 233 010 133, www.msd.cz

**Očkejte vakcínou SILGARD.**

07-2015-VACC-1125950-0000





## ZVOLTE ÚČINNOU LÉČEBNOU STRATEGII

### ALIMTA V LÉČBĚ POKROČILÉHO NEBO METASTAZUJÍCÍHO NESKVAMÓZNÍHO NSCLC

**Zkrácená informace o přípravku ALIMTA – 100 mg nebo 500 mg prášek pro přípravu infuzního roztoku:**

ALIMTA (pemetrexed) je protinádorové léčivo ze skupiny antifolátů. **Složení:** Jedna lahvička obsahuje 100 mg nebo 500 mg pemetrexedum dinatrium ve formě prášku pro přípravu koncentráty pro přípravu infuzního roztoku. **Indikace:** V kombinaci s cisplatinou k léčbě pacientů s neresekovatelným maligním mezoteliomem pleury bez předchozí chemoterapie. V kombinaci s cisplatinou v první linii k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk. V monoterapii k udržovací léčbě lokálně pokročilého či metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic, jiného histologického typu než predominantně z dlaždicových buněk u pacientů, u kterých po chemoterapii založené na platině nedošlo k bezprostřední progresi onemocnění. Ve druhé linii jako monoterapie k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk. **Dávkování a způsob podání:** V monoterapii i pro kombinaci s cisplatinou je doporučená dávka pemetrexedu 500 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu podávaná jako intravenózní infuze po dobu 10 minut první den každého 21-denního cyklu. Při kombinaci s cisplatinou je doporučená dávka cisplatinu 75 mg/m<sup>2</sup>, podaná infuzí během dvou hodin přibližně 30 minut po ukončení infuze pemetrexedu v první den každého 21denního cyklu, s přiměřenou antiemetickou terapií a hydratací. Ke snížení výskytu a závažnosti kožních reakcí se podávají kortikosteroidy den před podáním pemetrexedu, v den jeho podání a v den po jeho podání. Dávka kortikosteroidu by měla být ekvivalentní 4 mg dexametazonu podávaného perorálně 2x denně. Ke snížení toxicity musí pacienti léčení pemetrexedem dostávat rovněž vitamínovou suplementaci. Pacienti musí denně užívat kyselinu listovou perorálně nebo multivitamíny s obsahem kyseliny listové (350–1 000 µg). Během sedmi dnů před první dávkou pemetrexedu se musí podat nejméně pět dávek kyseliny listové a její podávání musí pokračovat po celý průběh léčby a po dobu 21 dní po poslední dávce pemetrexedu. Pacienti musí rovněž dostat intramuskulární injekci vitamínu B12 (1000 µg) v týdnu před první dávkou pemetrexedu a jednou každé tři cykly poté. Další injekce vitamínu B12 se mohou podávat ve stejný den jako pemetrexed. Pacienti užívající pemetrexed musí mít před každým podáním nové dávky monitorovaný celý krevní obraz, včetně diferenciálního počtu a počtu destiček. Před každým podáním chemoterapie musí být provedeno biochemické vyšetření za účelem vyhodnocení funkce ledvin a jater. U pacientů s clearancí kreatininu pod 45 ml/min se podání pemetrexedu nedoporučuje. Přípravek ALIMTA se nedoporučuje používat u dětí mladších 18 let vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na pemetrexed nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné podávání vakcíny proti žluté zimnici. **Těhotenství a laktace:** Pemetrexed se nesmí používat v těhotenství, při léčbě musí být přerušeno kojení. **Zvláštní upozornění:** Pemetrexed může potlačit funkci kostní dřeně, manifestující se jako neutropenie, trombocytopenie a anémie, což představuje obvykle toxicitu, která limituje velikost použité dávky. Pacienti

musí být během léčby sledováni z hlediska útlumu kostní dřeně a pemetrexed se nesmí podávat do doby, než se absolutní počet neutrofilů nevrátí na hodnoty  $\geq 1500$  buněk/mm<sup>3</sup> a počet destiček se nevrátí na hodnoty  $\geq 100\,000$  buněk/mm<sup>3</sup>. Pacienti s mírnou až střední renální insuficiencí (clearance kreatininu 45–79 ml/min) by se měli vyvarovat užívání nesteroidních protizánětlivých léků (NSAIDs) jako je ibuprofen a kys. acetylsalicylová (> 1,3 g denně) dva dny před podáním pemetrexedu, v den jeho podání a dva dny po podání pemetrexedu. Pacienti užívající pemetrexed by se měli obecně vyvarovat užívání NSAIDs s dlouhým poločasem účinku (např. piroxicam, rofecoxib) nejméně pět dnů před podáním pemetrexedu, v den jeho podání a nejméně dva dny po podání pemetrexedu. U pacientů s klinicky významnou přítomností tekutiny ve třetím prostoru je zapotřebí zvážit drenáž výpotku před podáním pemetrexedu. Pacienti by měli dostávat přiměřenou antiemetickou terapii a odpovídající hydrataci před podáním a případně i po podání medikace. Není doporučeno současné užívání živých oslabených vakcín. Pohlavně zralým mužům se doporučuje během léčby a až 6 měsíců po jejím ukončení nezpłodit dítě. Ženy v plodném věku musí během léčby pemetrexedem používat účinnou antikoncepční metodu. Pemetrexed může způsobovat únavu, pacienti proto musejí být varováni o vlivu na schopnost řídit a používat stroje v případě, že se tyto příhody objeví. **Interakce:** Souběžné podávání některých léků může vést k opožděné clearanci pemetrexedu. Jde hlavně o nefrotoxicke léky (např. amoniglykosidy, kličková diuretika, sloučeniny platiny, cyklosporin) a látky, které se rovněž vylučují tubulární sekrecí (např. probenecid, penicilin). Zvýšené opatrnosti je zapotřebí při současném podání nesteroidních antirevmatik (NSA) (ibuprofen, kyselina salicylová). **Nežádoucí účinky:** velmi časté/časté: *Poruchy krve a lymfatického systému:* leukopenie, neutropenie, anémie, trombocytopenie. *Gastrointestinální:* nauzea, zvracení, stomatitida, faryngitida, anorexie, průjem, zácpa, dyspepsie. *Kožní:* vyrážka, alopecie, pruritus. *Nervové:* Senzorická neuropatie, poruchy chuti. *Jiné:* Únava, dehydratace, zvýšení hodnot sérového kreatininu, zvýšení hladiny aminotransferáz. Méně časté/vzácné: edém, alergická hypersenzitivita, renální selhání, hepatitida, pancytopenie, intersticiální pneumonitida, kolitida, kardiovaskulární a cerebrovaskulární příhody, kožní reakce v místě předchozího ozařování. **Balení, výdej a hrazení:** 1 lahvička obsahuje 100 mg nebo 500 mg pemetrexedu. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Podmínky pro uchovávání:** Neotevřená lahvička nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání. **Držitel registračního rozhodnutí:** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1–5, NL-3991 RA, Houten, Nizozemsko. **Číslo registračního rozhodnutí a datum poslední revize textu:** EU/1/04/290/002; EU/1/04/290/001; 10/3/2014.

Před předepsáním přípravku si pečlivě prostudujte úplné znění Souhrnu údajů o přípravku. Úplné znění Souhrnu údajů o přípravku obdržíte na webových stránkách VPOIS spol. Lilly: <https://www.lilly.cz/info/default-page/vpois> nebo na adrese: ELI LILLY ČR, s.r.o., Pobřežní 394/12, 186 00 Praha 8, tel.: 234 664 111, fax: 234 664 891.d



# Recenze knihy „Molekulární genetika v onkologii“

autoři Lenka Foretová, Marek Svoboda, Ondřej Slabý a kol., Mladá fronta

Büchler T.

Renomovaní autoři z brněnských pracovišť připravili kvalitní monografii, která se týká velmi aktuálního tématu molekulární genetiky v onkologii. Využití molekulární genetiky v diagnostice a léčbě nádorů je vysoce dynamický obor a i specializovaní lékaři mají často problém držet krok s nejnovějším vývojem technologií a poznatků.

V šesti kapitolách autoři poskytují přehled nejdůležitějších metod a jejich aplikací v onkologii solidních nádorů, nádorové patologie, farmakogenetice, hematatoonkologii a v onkologii hereditárních nádorů. Kniha je psaná přehlednou a srozumitelnou formou, ale poskytuje i možnost hlubšího ponoru do příslušných okruhů a obsahuje relativně rozsáhlé citace.

V kapitole 1 (Úloha molekulární genetiky v onkologii) autoři poskytují stručný úvod do problematiky prediktivní onkologie a zabývají se nejdůležitějšími prediktory pro systémovou léčbu solidních nádorů. Kapitola 2 (Molekulární patologie v onkologii) je věnovaná hlavně popisu nejčastěji používaných metod molekulární onkologie z pohledu laboratorního. Farmakogenetika v onkologii (kapitola 3) popisuje vybrané molekulární mechanismy ovlivňující účinek systémové onkologické terapie. Kapitola 4 (Molekulární genetika v hematatoonkologii) se zabývá molekulární podstatou hematologických malignit, které patří v tomto ohledu k nejlépe prozkoumaným ze všech maligních onemocnění. Kapitola 5 (Hereditární nádorová onemocnění) je věnována principům genetického testování v onkologii a charakterizaci nejvýznamnějších hereditárních nádorových syndromů. Závěrečná ka-

pitola Perspektivy molekulární genetiky v onkologii pak popisuje některé novější možnosti molekulárně-genetické analýzy a nastiňuje možnosti individualizace onkologické terapie, což je nepochybně trend, k němuž onkologie jako celek směřuje. Autoři také odlehčeně popisují, jaká by měla být onkologie roku 2060. Samozřejmě predikce v tomto oboru jsou snad ještě těžší než jinde, tím spíše v horizontu 46 let (pro srovnání před 46 lety – v roce 1968 – byly právě publikovány kurativní režimy pro Hodgkinův lymfom, tedy první kurativní onkologická systémová léčba vůbec).

Jednou z nevýhod psaní o molekulární genetice je, že hrozí rychlé stárnutí textu. Autoři se tomuto úskalí moudře vyhnuli tím, že málokdy přímo popisují/citují výsledky provedených studií a svoje texty zakládají spíše na popisu molekulární podstaty nádorů a metabolických pochodů – a tyto poznatky budou jistě aktuální ještě mnoho let, i když se budou rozšiřovat a doplňovat.

Pro budoucí vydání knihy by stálo za zvážení doplnit ještě kapitolu o významu molekulární genetiky v radiační onkologii, kterou autoři v tomto vydání úplně opomíjejí. Molekulární biologie se postupně uplatňuje i v této specializaci, i když její význam může být někdy zastíněn technologickým pokrokem v oblasti radioterapeutických přístrojů.

Kniha bude asi nejvíce využívána odborníky, kteří potřebují ve své každodenní praxi překračovat hranici mezi klinikou a vědou a potřebují získat rychlou orientaci v problematice. Jsou to hlavně kliničtí onkologové a hematologové, patologové a výzkumníci zabývající se zá-



kladní a preklinickou molekulární onkologií. Mohu z vlastních zkušeností říct, že tyto skupiny odborníků, ač mají společný cíl, často trochu hůře jeden druhého chápou. Právě jejich vzájemné komunikaci a porozumění by mohlo napomoci přečtení této monografie. Dále vidím potenciál této knihy ve výuce na lékařských a přírodovědeckých fakultách, i když její plný rozsah překračuje požadavky normálně kladené na studenty.

Závěrem si lze jen přát, aby poznatky molekulární genetiky ještě více přispívaly k individualizaci onkologické léčby k prospěchu našich pacientů – k tomu tato publikace jistě přispěje.

*doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.  
Onkologická klinika 1. LF UK  
a Thomayerova nemocnice, Praha*

# Onkologie v obrazech

## Příznivý efekt paliativní radioterapie u maligního melanomu vlasaté části hlavy

Pospíšil P.<sup>1</sup>, Kazda T.<sup>1</sup>, Procházka T.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Oddělení radiologické fyziky, Masarykův onkologický ústav, Brno



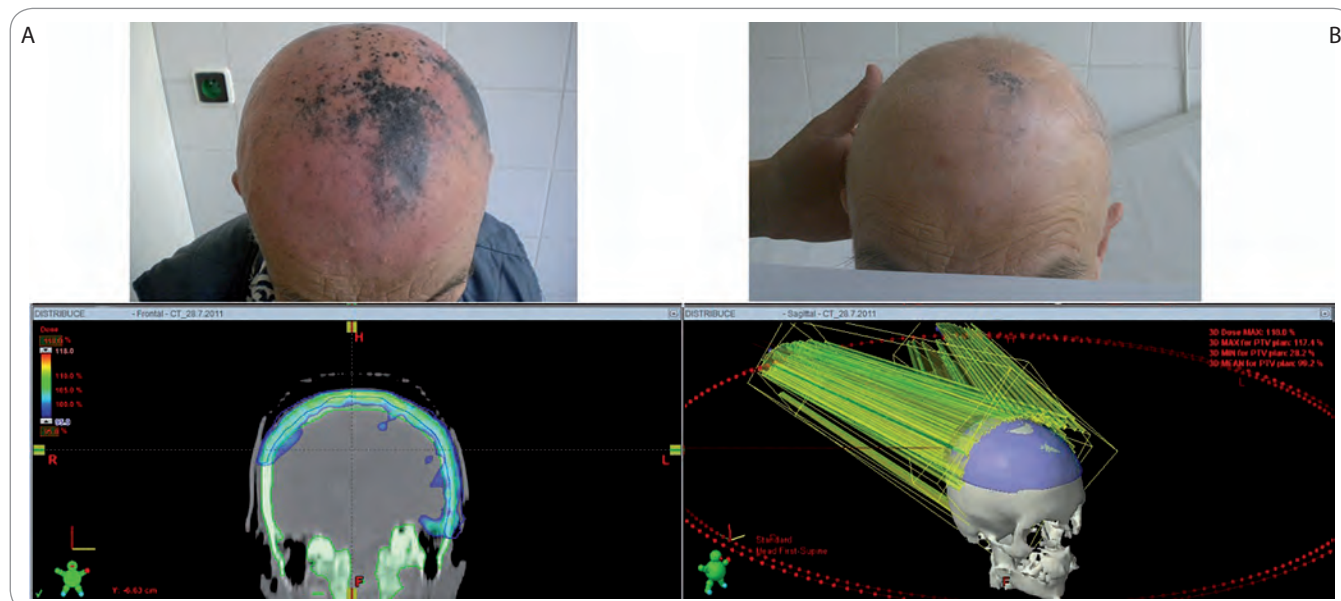
MUDr. Petr Pospíšil  
Klinika radiační onkologie  
LF MU a Masarykův onkologický  
ústav  
Žlutý kopec 7  
656 53 Brno  
e-mail: ppospisil@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 28. 10. 2014

Pacientka ve věku 83 let s maligním melanomem v oblasti vlasové části kůže hlavy. Plošně rozsáhlé postižení v oblasti frontální, parietální, temporální krajiny velikosti cca 15 × 25 cm, klinicky charakteru mnohočetných intranzitních, satelitních (lentikulárních) ložisek, místy až splývajících infiltrátů, bez ulcerace (obr. 1A), tedy klinické stadium IIIC. Od února 2011 pacientka pozorovala rychle se zvětšující nebolestivé tmavé morfy ve vlasové části kůže hlavy. Do MOÚ přichází poprvé v červnu 2011, kdy je provedena histologická verifikace a celkové přešetření. Neshledáno postižení regionálních uzlin, celotělový PET byl bez průkazu diseminace. Vzhledem k

lokálnímu rozsahu byl však nález chirurgicky neřešitelný. Indikována byla paliativní radioterapie s dlouhodobým záměrem lokální kontroly onemocnění. Různé možnosti provedení radioterapie (RT) na našem pracovišti byly diskutovány především ve vztahu ke skutečnosti, že maligní melanom se z hlediska radiobiologie řadí k radiorezistentním nádorům, kdy je i pro paliativní efekt nutná poměrně vysoká dávka záření. Vzhledem k lokalizaci, velikosti a tvaru cílového objemu byla u pacientky naplánována RT s modulovanou intenzitou svazku technikou RapidArc lineárního urychlovače. Pro dosažení adekvátního ozáření kůže kalvy byl použit bolusový materiál. V průběhu

přípravy RT byl kladen důraz na pokud možno maximální šetření přilehlé mozkové tkáně. Ukázka ozařovacího plánu je na obrázcích dole. Celkově byla ve čtyřech týdnech aplikována dávka 50,0 Gy, po 2,5 Gy/den s přijatelnou akutní toxicitou. V průběhu sledování po RT dochází k pozvolné velikostní regresi morf, včetně postupné depigmentace. Obr. 1B je z doby 18 měsíců po ukončení RT, pacientka byla stále bez průkazu vzdálené diseminace. Případ ilustruje potenciál využití moderních metod RT v paliativní léčbě lokálně pokročilého melanomu, který byl z důvodu nepříznivé lokality nevhodný k operačnímu řešení a ozáření klasickou RT technikou.



Obr. 1. Původní rozsah onemocnění frontální, parietální a temporální krajiny vlasaté části hlavy (A) a efekt paliativní radioterapie po 18 měsících (B). V dolní řadě jsou ukázky ozařovacího plánu technikou RapidArc; v colorwash izodozním zobrazení je demonstrováno šetření přilehlé mozkové tkáně při adekvátním prozáření cílového objemu. Minimum je nastaveno na 95 % předepsané dávky.





**Sandostatin® LAR®**  
octreotidum/i.m. injekce

Když přemýšlíte  
o svých pacientech  
s GEP NET...

Od léčby symptomů k protinádorové terapii pacientů s GEP-NET  
Prokázané 66% snížení rizika progresu nádoru oproti placebu<sup>1</sup>



# SÍLA, POSTAVENÁ NA DŮKAZECH

**Sandostatin® LAR 20 mg, Sandostatin® LAR 30 mg - prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi**

**Složení:** Léčivá látka: octreotidum 20 mg nebo 30 mg. **Indikace:** Léčba pacientů s akromegalií, kteří adekvátně reagovali na léčbu Sandostatinem. Léčba pacientů s akromegalií, u kterých je chirurgická léčba nebo radioterapie nevhodná nebo neúčinná nebo v mezidobí, než nastoupí plný účinek radioterapie. Potlačení symptomů souvisejících s funkčními gastro-entero-pankreatickými endokrinními nádory: karcinoidy vyvolávajícími karcinoidní syndrom, VIPomy, glukagonomy, gastrinomy/Zollinger-Ellisonův syndrom, inzulinomy, GRFomy. Pokročilé neuroendokrinní nádory středního střeva nebo neznámé lokalizace primárního nádoru. **Dávkování:** 20 mg nebo 30 mg každé 4 týdny formou i.m. injekce hluboko do gluteálního svalu. \*U pacientů s akromegalií může být při nedostatečné odpovědi na léčbu dávka zvýšena až na 40 mg každé 4 týdny. \* **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Ženy s akromegalií ve fertilním věku by měly během léčby octreotidem užívat adekvátní antikoncepci. \*Během léčby octreotidem musí být sledovány funkce jater. \* U pacientů dlouhodobě léčených octreotidem by měla být sledována funkce štítné žlázy. Byly hlášeny méně časté případy bradykardie. Může být nutná úprava dávkování léčivých přípravků jako jsou např. beta-blokátory, blokátory kalciového kanálu nebo látky kontrolující rovnováhu tekutin a elektrolytů. Před zahájením léčby a dále pak v 6měsíčních intervalech se doporučuje provádět UZ vyšetření žlučníku na přítomnost žlučových kamenů. Octreotid může ovlivňovat regulaci glykemie. Doporučuje se pečlivé monitorování pacientů s diabetem mellitus I. i II. typu a pacientů s inzulinomy. Octreotid může u některých pacientů měnit absorpci tuků. U některých pacientů léčených octreotidem byly pozorovány snížené hladiny vitamínu B12 a abnormální Schillingův test. **Interakce:** Zhoršené vstřebávání cyklosporinu, cimetidinu; zvýšená biologická dostupnost bromokriptinu. Octreotid může snižovat metabolickou clearance látek metabolizovaných enzymy cytochromu P450. **Těhotenství a kojení:** U těhotných a kojících žen smí být octreotid podáván jen v krajně naléhavých případech. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: průjem, bolesti břicha, nauzea, zácpa, nadýmání, bolesti hlavy, cholelitiáza, hyperglykemie, lokální bolest v místě injekce. Časté: dyspepsie, zvracení, nadmutí břicha, steatorea, únik stolice, změna barvy stolice, závratě, hypotyreóza, porucha funkce štítné žlázy (např. pokles TSH, pokles celkového T4 a pokles volného T4), cholecystitis, žlučový písek, hyperbilirubinemie, hypoglykemie, porušená glukózová tolerance, anorexie, zvýšené hladiny transamináz, svědění, vyrážka, alopecie, dyspnoe, bradykardie.

**Podmínky uchovávání:** Při teplotě 2 až 8°C (v chladničce), v původním obalu, chráněný před světlem. V den aplikace lze přípravek uchovávat při teplotě pod 25°C v původním obalu, suspenze musí být připravena bezprostředně před podáním. **Dostupné lékové formy/balení:** 1x 20 mg a 1x 30 mg (1 lahvička s lyofilizátem + 1 předplněná injekční stříkačka s rozpouštědlem).

**Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg.č.:** Sandostatin LAR 20 mg: 56/125/00-C, Sandostatin LAR 30 mg: 56/126/00-C. **Datum registrace/prodloužení registrace:** 1. 3. 2000/9. 10. 2013. **Datum poslední revize textu SPC:** 29. 1. 2014. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis s.r.o., Praha, ČR.

Přípravek je pouze na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úhrada přípravku z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro indikaci „Pokročilé neuroendokrinní nádory středního střeva nebo neznámou lokalizaci primárního nádoru“ dosud nebyla stanovena.

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

**NOVARTIS**  
ONCOLOGY

Novartis, s. r. o. Pharma  
Gemini, budova B, Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4  
Czech Republic, Phone: +420 225 775 197

# 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

doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

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

doc. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.  
RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.  
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc., Brno

### 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. Luděk Pour, 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 Štěrbá, Ph.D., Brno  
doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., Brno  
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno  
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr. h. c.  
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno  
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice

### Čestní členové redakční rady

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

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

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

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2014

## 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](http://www.linkos.cz) nebo [www.klinickaonkologie.cz](http://www.klinickaonkologie.cz).

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

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

Odpovědná redaktorka: Mgr. Simona Nováková, e-mail: [simona.novakova@ambitmedia.cz](mailto:simona.novakova@ambitmedia.cz).

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

Grafická úprava: Karel Zlevor. Jazyková korektura: Mgr. Ivana Dachary.

Vychází 6krát ročně. Předplatné na rok 2014 činí 540 Kč (22 eur).

Informace o předplatném podává a objednávky předplatitelů přijímá: e-mail: [předplatne@ambitmedia.cz](mailto:předplatne@ambitmedia.cz).

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Mgr. Blanka Turínová, e-mail: [blanka.turinova@ambitmedia.cz](mailto:blanka.turinova@ambitmedia.cz), tel.: +420 724 811 983.

Rukopisy vkládejte do redakčního systému: <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>; případné dotazy směřujte na mail [klinickaonkologie@mou.cz](mailto:klinickaonkologie@mou.cz)

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

Pokyny pro autory naleznete na [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz) v sekci časopisu nebo na [www.klinickaonkologie.cz](http://www.klinickaonkologie.cz).

Toto číslo vychází 15. 12. 2014.