

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Combining Systemic Therapies with Radiation in Non- small Cell Lung Cancer

Metody hodnocení kvality života u žen s karcinomem prsu – přehled
a základní charakteristika

Chirurgická liečba pľúcnych metastáz kolorektálneho karcinómu – prežívanie
a prognostické faktory



Somatuline® Autogel® 120 mg

DRŽTE PROGRESI NA UZDĚ



PRVNÍ A JEDINÝ SSA*
SCHVÁLENÝ K LÉČBĚ NET**
PANKREATU A STŘEDNÍHO STŘEVA

Somatuline® Autogel® 120 mg je **nově indikován** k léčbě gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs) stupně 1 a podskupiny stupně 2 (index Ki67 do 10 %) **středního střeva, pankreatu** nebo **s neznámou lokalizací**, u kterých byl vyloučen původ v zadním střevě, u dospělých pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním.¹

* Somatostatinový analog; ** neuroendokrinních tumorů

1. Somatuline® Autogel® SPC. Datum poslední revize textu: 27. 2. 2015

Zkrácená informace o přípravku:

Název přípravku: Somatuline Autogel 60 mg, 90 mg, 120 mg. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Lanreotidum 60 mg, 90 mg, 120 mg (jako lanreotid acetat). Každá předplněná stříkačka obsahuje supersycený roztok lanreotid acetátu, odpovídající 0,246 mg baze lanreotidu/mg roztoku, který zajišťuje podání dávky 60 mg, 90 mg nebo 120 mg lanreotidu. **Terapeutické indikace:** Dlouhodobá léčba pacientů s akromegalií, kde hladiny GH a/nebo IGF-1 zůstávají abnormální po chirurgické léčbě a/nebo radioterapii a u pacientů, pro které není chirurgická léčba a/nebo radioterapie možností volby. Úleva od příznaků spojených s akromegalií. Léčba symptomů spojených s neuroendokrinními tumory. ***Léčba gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs) stupně 1 a podskupiny stupně 2 (index Ki67 až do 10%) středního střeva, pankreatu nebo s neznámou lokalizací, u kterých byl vyloučen původ v zadním střevě, u dospělých pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním. Dávkování a způsob podání:** 60 mg, 90 mg nebo 120 mg každých 28 dnů formou hluboké subkutánní injekce do hýždí. U pacientů léčených pro akromegálii nebo symptomy související s neuroendokrinními tumory, může být podán buď pacientem, nebo poučenou osobou. V případě samoinjekce by měla být injekce podána do horní zevní části stehna. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na somatostatin nebo příbuzné peptidy nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Lanreotid může snižovat motilitu žlučníku a vést ke vzniku žlučových kamenů. Pacienti by měli být pravidelně sledováni. Podle farmakologické studie u zvířat a u lidí může způsobit přechodnou inhibici sekrece inzulínu a glukagonu. Proto se může u diabetiků, léčených přípravkem Somatuline Autogel, objevit hypoglykémie nebo hyperglykémie. Je třeba kontrolovat hladinu glukózy v krvi. U akromegalických pacientů bylo pozorováno mírné snížení funkcí štítné žlázy. U pacientů bez kardiálních problémů může vést lanreotid ke snížení pulsové frekvence. U pacientů trpících na srdeční poruchy před léčbou lanreotidem se může objevit sinusová bradykardie. Pozornosti je třeba, pokud se zahajuje léčba lanreotidem u pacientů s bradykardií. **Interakce:** Souběžné podání injekce lanreotidu s cyclosporinem může snížit hladinu cyclosporinu v krvi, z toho důvodu je třeba hladinu cyclosporinu v krvi monitorovat. **Farmakodynamické vlastnosti:** *Randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická, placebem kontrolovaná studie fáze III s fixní dobou trvání 96 týdnů s přípravkem Somatuline Autogel byla provedena u pacientů s gastroenteropankreatickými neuroendokrinními tumory za účelem hodnocení antiproliferativního účinku lanreotidu. Pacienti měli metastatické a/nebo lokálně pokročilé inoperabilní onemocnění s histologicky potvrzeným dobře nebo středně dobře diferencovaným tumorem primárně lokalizovaným v pankreatu (44,6% pacientů), středním střevě (35,8%), zadním střevě (6,9%) nebo jiné/neznámé primární lokalizaci (12,7%). Primárním cílem bylo přežít bez progresu (PFS) měřeno buď jako doba do progresu dle RECIST 1.0 nebo doba do úmrtí během 96 týdnů od prvního podání léčby. Analýza PFS využila nezávislého centrálního hodnocení radiologického hodnocení progresu. **Lanreotid, ve srovnání s placebem, významně prodloužil přežití bez progresu** (medián nebyl dosažen vs. medián 18,0 měsíců; $p < 0,001$ podle stratifikovaného log-rank testu; **poměrem rizik progresu nebo úmrtí 0,47** s 95% intervalem spolehlivosti [confidence interval, CI] 0,30–0,73. Příznivý účinek lanreotidu na snížení rizika progresu nebo úmrtí byl konzistentní bez ohledu na lokalizaci primárního nádoru, nálož tumoru v játrech, předchozí chemoterapii, počátečním Ki67, stupni tumoru nebo dalších předem specifikovaných vlastnostech. V otevřené studii byl Somatuline Autogel 120 mg podáván každých 28 dní po dobu 48 týdnů 90-ti dosud neléčeným akromegalickým pacientům s diagnostikovaným hypofyzárním makroadenomem. Pacienti, u kterých se v průběhu trvání studie očekávala potřeba operace hypofýzy nebo radioterapie, byli vyloučeni. Zatímco počet pacientů, kteří dosáhli požadovaných hodnot, nedosáhl statistické významnosti, u 56/89 pacientů (63%–95% CI:52%–73%) bylo v týdnu 48 pozorováno klinicky významné zmenšení objemu tumoru o $\geq 20\%$. Zmenšení o méně než 20% bylo získáno u 24/89 pacientů (27%) a zvětšení objemu tumoru bylo pozorováno u 9/89 pacientů (10%). V týdnu 48 bylo průměrné procentuální zmenšení objemu tumoru 26,8%. Při počátečním vyšetření byly hladiny růstového hormonu $\leq 2,5 \mu\text{g/l}$ u 13 (14,4%) pacientů a hladiny IGF-1 byly v normálním rozsahu u 1 (1,1%) pacienta. V týdnu 48 byly hladiny růstového hormonu pod $2,5 \mu\text{g/l}$ u 77,8% pacientů a hladiny IGF-1 byly normalizovány u 50%. Normalizované hladiny IGF-1 se současnou hladinou růstového hormonu pod $2,5 \mu\text{g/l}$ byly pozorovány u 43,5% pacientů. Většina pacientů hlásila zřetelnou úlevu od symptomů akromegalie jako je bolest hlavy (38,7%), únava (56,5%), nadměrné pocení (66,1%), artralgie (59,7%) a otoky měkkých tkání (66,1%). Snížení objemu tumoru stejně jako hladin růstového hormonu a IGF-1 bylo pozorováno od 12. až do 48. týdne. ***Nežádoucí účinky:** Velmi časté nežádoucí účinky: průjem, tíká stolice, bolest břicha, cholelitiáza. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte při teplotě 2°C–8°C (v chladničce) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Nemrazit. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Ipsen Pharma, Boulogne Billancourt, Francie. **Registrační číslo:** 56/002/03-C, 56/003/03-C, 56/004/03-C. **Datum registrace/prodloužení registrace:** 8. 1. 2003/23. 9. 2009. **Datum poslední revize textu:** 27. 2. 2015.

*Prosím, všimněte si změny textu SPC.

Ke dni tisku je síla 120 mg částečně hrazena zdravotní pojišťovnou s výjimkou indikace: Léčba gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs), síla 60 mg plně hrazena zdravotní pojišťovnou dle podmínek režimu A.

Plicní tumory

V tomto čísle Klinické onkologie jsou uvedeny dvě práce na téma primárních a metastatických tumorů plic. Léčba primárních nádorů je volena podle typu nádoru a jeho stagingu a je zpravidla kombinovaná. Významnou roli v léčbě tumorů plic mají lokální metody léčby, tzn. chirurgická léčba nemalobuněčných karcinomů a radioterapie obou základních typů nádorů plic. Do popředí se dostávají především moderní techniky radioterapie (IMRT, radiochirurgie aj.) využívající zlepšené možnosti diagnostických metod (PET/CT) při plánování radioterapie. Standardní metodou léčby zářením u plicních tumorů zůstává fotonová terapie lineárních urychlovačů nižších energií z důvodu omezení vlivu sekundárně vzniklých neutronů u vyšších energií a u korpuskulárního typu záření. Léčebná strategie metastáz se stanoví především podle vlastností primárního nádoru a jeho citlivosti k systémové protinádorové léčbě.

Shodou okolností je téma obou publikovaných prací v současné době v naší republice vysoce aktuální. Probíhá diskuze na úrovni odborných společností a ministerstva, zda zakládat pneumoonkologická centra s nejasnou vazbou na komplexní onkologická centra. Pracovní koncepce pneumologické společnosti byla důrazně odmítnuta výbory obou onkologických společností (Česká onkologická společnost a Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky); oba výbory nevidí žádný důvod pro zřizování center vysoce specializované pneumoon-

kologické péče v ČR. Jedním z hlavních impulzů pro vznik těchto center byl příchod nových nákladných léků pro léčbu primárních nádorů plic.

Důsledkem péče o nemocné s nádory plic na pneumoonkologických pracovištích je velmi nízké využívání účinné metody radioterapie, vzniká dramatická podzářenost v péči o nemocné s karcinomem plic ve srovnání se zahraničím. Jestliže využití radioterapie u pacientů s plicními nádory dosahuje ve Švédsku 70 %, v Austrálii 50 %, pak v ČR podle údajů ÚZIS pouze 25–28 % (extrémně nízké je využití radioterapie ve Středočeském kraji i s Prahou, 15 %; naopak v Pardubickém kraji je ozářeno 39 % pacientů, ale i toto je významně nižší číslo než ve vyspělých státech Evropy). Upřednostňování jedné léčebné modality nad druhou může zabránit jen multidisciplinární tým s rovnoprávným postavením ostatních odborností, tedy klinické a radiační onkologie, chirurgických oborů aj. Je nezbytné, aby indikace a aplikace protinádorové léčby byla jediné v rukou radiačních a klinických onkologů, obzvláště pak léčba vysoce specializovaná, vázaná na komplexní onkologická centra. Bohužel existence společných zasedání multidisciplinárních komisí, jak známe např. u gynekologických či ORL nádorů, v problematice plicních tumorů v naší republice prakticky neexistuje. Je nepochopitelné, že dokument pneumologické společnosti se radioterapie, která je základní metodou léčby karcinomu plic, prakticky nedotýká. Pneumolog ne-

může indikovat, natož provádět radioterapii a zásadní chybou koncepce pneumoonkologických center je absence spolupráce se zástupci Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky. Radioterapie je přitom mnohem důležitější než podávání nákladné léčby v paliativní indikaci, které jako by se stávalo „smyslem pneumoonkologických center“. Role radioterapie přitom v léčbě karcinomu plic roste zvláště s rozvojem IMRT a radiochirurgických technik radioterapie. S tím se však v praxi neseťkáváme, k ozáření je pacient odeslán zpravidla po aplikaci více řad chemoterapie či cílené biologické léčby. Argument pneumologů, že kapacita radioterapeutických pracovišť je nedostatečná a že jsou dlouhé čekací termíny, nemůže z odborného hlediska obstát. Je-li fungující organizace provozu v rámci indikačních multioborových týmů, pak lze vzájemnou spolupráci dosáhnout zahájením kurativní radioterapie vždy včas.

Vysoce specializovaná péče o onkologické pacienty je zajištěna existencí komplexních onkologických center, která pokrývají celou ČR, a v rámci těchto center jsou samozřejmě funkční multidisciplinární týmy, které řeší všechny onkologické diagnózy. Není tedy logické, aby problematika plicních nádorů byla řešena jiným způsobem než ostatní malignity.

*prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.
přednosta Kliniky radiační onkologie
LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno*

Pacientům s mCRPC Xofigo[®] prodlužuje celkové přežití cílenou léčbou kostních metastáz¹

Xofigo[®] vs. placebo:

- Signifikantně prodlužuje celkové přežití o 3,6 měsíce
- Signifikantně oddaluje výskyt první symptomatické skeletální příhody o 5,8 měsíce
- Nižší výskyt nežádoucích účinků než placebo

Xofigo[®] je indikováno pro léčbu kostních metastáz u pacientů s kastrací rezistentním karcinomem prostaty, symptomatickými metastázami v kostech a bez známých viscerálních metastáz.²

Reference:

1. Parker C, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013;369(3):213–23.
2. Xofigo[®] SPC.

Zkrácený souhrn údajů o přípravku Xofigo[®]

▼ 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 kastrací 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 hroící nebo přítomnou kompresí míchy by měla být léčba pomoci 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 radiační 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 vitamínem 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 radiační bezpečnost, tak požadavkům na farmaceutickou kvalitu. Příjem, uchování, 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 uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování. Uchování přípravku Xofigo by mělo být v souladu s národními předpisy pro radioaktivní látky. **Poslední revize SPC:** 22. 1. 2015. **Další informace získáte na adrese:** Bayer, s. r. o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5, tel.: 266 101 111, fax: 266 101 957, 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.03.2015.0224



Science For A
Better Life

Obsah | Contents

Editorial	315
PŘEHLEDY REVIEWS	
Combining Systemic Therapies with Radiation in Non-small Cell Lung Cancer Kombinace systematických terapií s radiací u nemalobuněčného karcinomu plic Adamowicz K., Goszczynska-Matysiak E.	321
Metody hodnocení kvality života u žen s karcinomem prsu – přehled a základní charakteristika Methods of Assessing Quality of Life in Women with Breast Cancer – Overview and Basic Characteristics Holoubková E., Skřivanová K., Nedvěd J., Jarkovský J.	332
Význam mikroRNA u glioblastomových kmenových buněk The Relevance of MicroRNAs in Glioblastoma Stem Cells Kleinová R., Slabý O., Šána J.	338
PŮVODNÍ PRÁCE ORIGINAL ARTICLES	
Chirurgická liečba pľúcnych metastáz kolorektálneho karcinómu – prežívanie a prognostické faktory Surgical Treatment of Lung Metastases of Colorectal Carcinoma – Survival and Prognostic Factors Džian A., Uhnák M., Hamžík J.	345
Utilization of Prognostic Indexes for Patients with Brain Metastases in Daily Radiotherapy Routine – Is the Complexity and Intricacy Still an Issue? Použití prognostických indexů pro pacienty s mozkovými metastázami v denní radioterapeutické praxi – je jejich složitý výpočet ještě stále problém? Kazda T., Kuklova A., Pospisil P., Burkon P., Slavik M., Hynkova L., Prochazka T., Vrzal M., Stavik M., Slampa P., Jancalek R.	352
Vyšetření párů těžkých/lehkých řetězců imunoglobulinu (Hevylite™ assay) – přínos pro stratifikaci mnohočetného myelomu? Assessment of Heavy/Light Chain Pairs of Immunoglobulin (Hevylite™ assay) – Benefit for Stratification of Multiple Myeloma? Ščudla V., Lochaman P., Pika T., Zapletalová J., Minařík J., Bačovský J.	359
KAZUISTIKY CASE REPORTS	
Forbidden to Drive – a New Chemotherapy Side Effect Zákaz řízení – nový vedlejší účinek chemoterapie Rovere R. K., Silva de Lima A.	370
AKTUALITY V ONKOLOGII ONCOLOGY HIGHLIGHTS	
Domácí parenterální výživa v onkologii Díl 5 – Domácí parenterální výživa může umožnit kvalitní život Maňák J.	373
AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU REPORTS FROM THE LITERATURE	377

PERSONALIA | PERSONAL NEWS

100 let od narození prof. MUDr. Jaroslava Švejdy, DrSc. 383
Žaloudík J.

Prof. MUDr. Jindřich Macháček, CSc., osmdesátiletý 384
Melichar B.

RŮZNÉ | VARIOUS

Onkologie v obrazech 386
Radioterapie pokročilých kožních nádorů
Doleželová H., Hübnerová P., Sovadinová Š., Kudláček A., Hynková L., Šlampa P.

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



FASLODEXTM 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 nitrovalově 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 antikoagulanty 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 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 progresi onemocnění o 20 % oproti dávce 250 mg (HR = 0,80; 95% CI 0,68–0,94; p = 0,006)

LÉČBA, KTERÁ JDE DO HLOUBKY...² ... PRODLUŽUJE PŘEŽITÍ^{1,2,3}



Merck Serono Oncology | *Combination is key[™]*

Erbitux[®] jako jediný v léčbě 1. linie pacientů s mCRC (RAS wt) prokázal prodloužení celkového přežití o více než 32 měsíců s FOLFOX i FOLFIRI ve studiích fáze III^{2,3}

Reference

1. SPC přípravku Erbitux[®]
2. Stintzing S, et al. ESMO 2014 (Abstract No. LBA11), aktualizovaná data prezentovaná na kongresu
3. Lenz H-J, et al. ESMO 2014 (Abstract No. 5010), aktualizovaná data prezentovaná na kongresu

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/m², následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². 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 (paronychie). **Interakce:** V kombinaci s infuzemi fluoropyrimidinů se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka – noha. **Léková forma a balení:** Infuzní roztok. Balení obsahuje jednu 20ml 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 seznáme 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

Combining Systemic Therapies with Radiation in Non-small Cell Lung Cancer

Kombinace systematických terapií s radiací u nemalobuněčného karcinomu plic

Adamowicz K., Goszczynska-Matysiak E.

Department of Oncology, Regional Oncology Center of Gdansk, Poland

Summary

Radiotherapy has been the mainstay of treatment of stage III non-small cell lung cancer patients. In the early 90s, combined treatment with chemotherapy was introduced. In 1995, a meta-analysis showed improved treatment outcome of the sequential use of cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy compared to radiotherapy alone. Subsequent randomized studies and two meta-analyses demonstrated that concurrent radiochemotherapy is superior (local control and overall survival) to sequential usage of both method. However, several questions remain unanswered concerning the optimal chemotherapy regimen and radiotherapy doses and techniques in terms of treatment outcome and toxicity profile. Targeted therapies represent a new class of drugs, which interfere with specific molecular targets (typically proteins) playing critical roles in tumor growth and progression. Some combinations appear to be too toxic, such as the vascular epithelial growth factor antibody bevacizumab. The feasibility of adding the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab has been recently reported for non-small cell lung cancer patients. Strategies to incorporate safely novel antiangiogenic agents into combined-modality therapy in lung cancer are needed. Hopefully, rapid development of molecular oncology will contribute to better patient selection to particular strategies and to treatment optimization. Increasing radiotherapy doses applied according to up-to-date techniques and combinations with new biologicals might lead to further treatment improvements.

Key words

lung neoplasms – chemotherapy – radiotherapy – drug therapy

Souhrn

Radioterapie je hlavní léčebnou modalitou při léčbě III. stadia nemalobuněčného plicního karcinomu. Na počátku 90. let 20. století byla zavedena kombinovaná léčba s chemoterapií. V roce 1995 prokázala metaanalýza zlepšené výsledky léčby při sekvenčním použití chemoterapie a radioterapie založené na cisplatině v porovnání se samotnou radioterapií. Následné randomizované studie a dvě metaanalýzy prokázaly, že současně používaná radiochemoterapie převyšuje sekvenční používání obou metod v celkovém přežití i lokální kontrole onemocnění. Přesto zůstává v rámci výsledků léčby a profilu toxicity nezodpovězeno několik otázek, včetně optimálního režimu chemoterapie a dávky a techniky radioterapie. Cílená léčba představuje novou třídu léčiv, která reagují se specifickými molekulárními cíli (typicky proteiny), které hrají klíčovou roli v růstu nádoru a progresi. Některé kombinace se jeví jako příliš toxické, jako třeba protilátka proti vaskulárnímu epiteliálnímu růstovému faktoru – bevacizumab. Možnost přidání inhibitoru receptoru epidermálního růstového inhibičního faktoru cetuximabu byla nedávno popsána u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic. Jsou zapotřebí vyvinout strategie, jak bezpečně začlenit nová antiangiogenní agens do kombinované terapie u rakoviny plic. Rychlý rozvoj molekulární onkologie snad přispěje k lepšímu výběru pacientů pro jednotlivé strategie a k optimalizaci léčby. K dalšímu zlepšení výsledků léčby může dále vést zvýšení dávek radioterapie, aplikované v souladu s nejnovějšími technikami a v kombinaci s novými biologickými látkami.

Klíčová slova

karcinom plic – chemoterapie – radioterapie – farmakoterapie

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 recommendation for biomedical papers.

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



Krzysztof Adamowicz, MD, PhD
Department of Oncology
Regional Oncology Center of Gdansk
Aleja Zwycięstwa 31/32
80-219 Gdansk
Poland
e-mail: krzys.adamowicz@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 27. 7. 2015

Accepted/Přijato: 14. 9. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015321>

Introduction

Lung cancer is the most common cause of cancer death globally [1]. Most cases of lung cancer occur around the age of 60–70 years [2].

Treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) is challenging in many ways. Until the 1990s, radiotherapy alone was the standard treatment for stages IIIA and IIIB of NSCLC. With the standard dose of 60 Gy in 30 doses, survival rates were extremely poor [3]. Indeed, technical developments allowing the administration of higher radiation doses resulted in strategies to improve treatment results include increasing doses of radiotherapy and decreasing overall treatment time [4]. For NSCLC, a dose-effect relationship exists: the higher the radiation dose, the greater the probability of tumor control improved local control and OS [5]. The theoretical solution of simply increasing radiation doses to high biologically effective doses, ideally above the threshold of 100 Gy, has been suggested by several groups [6–9]. However, radiation dose escalation does not address the issue of distant or out-of-field relapses. Therefore, a different option is to combine radiotherapy with chemotherapy. The first report on improved OS after adding chemotherapy to radiation was published more than 20 years ago [10]. Over the past decades, concomitant chemotherapy and radiotherapy have become the established treatment for patients with stage III NSCLC. In this review, we present current clinical knowledge on combining available systemic therapies with radiation.

Radiochemotherapy in locally advanced NSCLC

The strategy of exclusive radiotherapy for locally advanced inoperable NSCLC has been challenged after publication of meta-analysis by the Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group in 1995 [11]. Since then, a combination of chemotherapy and radiotherapy is the recommended treatment in this group of patients. Radiotherapy preceded by (usually) two courses of chemotherapy yielded an improvement of the 2-year overall survival rate (OS) from 21% to 25%. The 5-year survival increased from 6% to 8% pro-

vided that the chemotherapy regimen included cisplatin. The effect was explained by a reduction of distant metastases. Until now, this effect of a lower distant metastasis rate was observed in one study only [12]. In this study, Le Chevalier et al. compared radiotherapy alone to chemotherapy and radiotherapy. However, patients with adenocarcinoma were excluded. Since an important proportion of NSCLC patients were not included, results might not be representative. The 2-year survival rate was 14% in radiotherapy alone group and 21% in combined treatment group. The 3-year survival rate was 12% for the combination arm vs. 4% for the radiotherapy arm ($p < 0.02$) and local control was poor in both groups (17% and 15%, resp.). To our knowledge, these results have never been confirmed. Until recently, sequential cisplatin-containing radiochemotherapy has been the standard treatment for inoperable stage IIIA and IIIB disease. Various chemotherapy schedules have been applied, but the treatment outcome did not differ significantly.

Despite this progress, both loco-regional and distant failures are frequent. Over the last 20 years, concomitant use of radiotherapy and chemotherapy have been extensively studied in various malignancies, including NSCLC, rectal cancer, anal cancer and head and neck cancers, and has currently replaced radiotherapy alone in patients with good performance status. This strategy, through superadditive effect, not only improves local tumor control but also increases overall survival [13]. The benefits of concomitant radiochemotherapy include a potential synergism between both modalities and avoiding the delay of radiotherapy. Therefore, there is a rationale for considering concomitant chemo-radiation also in patients with high-risk lung cancer. Attempts to improve the loco-regional control included increasing radiotherapy dose using altered fractionation regimens and combining chemotherapy with radiotherapy. After phase I and phase II studies, the EORTC started a 3-arm phase III trial comparing split-course radiotherapy of 55 Gy using the same radiotherapy scheme, concurrently combined

with 30 mg/m² cisplatin once a week or 6 mg/m² daily [14]. No improvement was seen after treatment with radiotherapy and weekly cisplatin. The 6 mg/m² cisplatin daily added to radiotherapy improved OS due to improved control of local disease. The difference was also significant after adjustment for known prognostic factors in a multivariate analysis. There was no effect on the distant metastasis rate, and late toxicity was not increased. These data demonstrated that cisplatin improved the radiotherapy effect by radiosensitization. The most frequently reported acute side effects were nausea and vomiting. In 1992, Trovo et al. [15] also published their randomized phase III study. Three weeks of radiotherapy, to a dose of 45 Gy, were compared to the same radiotherapy dose with the addition of 6 mg/m² cisplatin daily. In this study, no significant advantage of the combined treatment over radiation therapy only was found. However, this result may be due to the lower dosage of radiation used in the study (Tab. 1).

All phase III trials were included in a meta-analysis including 12 trials and 1921 patients by Aupérin et al. [16] indicated a 4% survival gain at two years and 2% at five years for concurrent chemoradiation vs. radiotherapy alone, a comparable improvement to that observed with the sequential combination. Even though this meta-analysis was based on individual patient data, it did not allow to accurately define the size of such a potential treatment benefit and the optimal schedule of chemotherapy. The efficacy of concurrent chemoradiotherapy vs. radiotherapy also was compared in a metaanalysis including 14 randomized studies (and 2,393 patients) in 2010 [17]. A Cochrane meta-analysis confirmed these conclusions: concurrent chemoradiotherapy was associated with 14% reduction in the risk of death at two years compared to sequential chemoradiotherapy, and a 7% reduction compared to radiotherapy alone.

If sequential and concurrent radiochemotherapy improved overall survival, so there is another question: which is better? In several trials, improved 1- and 2-year overall survival rates in favor of the concurrent arm were reported [18–23].

Tab. 1. Chemoradiotherapy in locally advanced NSCLC.

Reference (therapy)	Study type	Patients	Radiotherapy schedule	Systemic therapy	Results
Le Chevalier et al. [12]	phase III n = 353	nonresectable squamous cell and large-cell lung carcinoma; WHO 0–1; stage IIIA or IIIB	the radiation dose was 65 Gy in each group	radiotherapy alone (group A), combined treatment (group B) + chemotherapy included vindesine, cyclophosphamide, cisplatin, and lomustine	2-year OS rate was 14% in group A and 21% in group B; distant metastasis rate was significantly lower in group B; local control was poor in both groups (17% and 15%)
Schaake-Koning et al. [14]	phase III n = 100	inoperable stage I, II, or III; no more than 70 years old; medical contraindications to operation; ECOG 0–2; creatinine clearance min. 70 ml per minute	radiation was administered for 2 weeks in a dose of 3 Gy given 10 times, followed by a rest period of 3 weeks; radiation was again administered for 2 weeks in a dose of 2.5 Gy given 10 times	radiotherapy alone (group A); radiotherapy combined with cisplatin in a dose of 30 mg/m ² , given intravenously on day 1 of each treatment week (group B); radiotherapy with cisplatin in a dose of 6 mg/m ² daily (group C)	OS was significantly improved in the group C as compared with the group A; OS in group C was 54% at 1 year, 26% at 2 years, and 16% at 3 years, as compared with 46%, 13%, and 2% in group A; OS in group B was intermediate (44%, 19%, and 13%) and not significantly different from OS in either of the other 2 groups, 26% and 28%, resp.
Trovo et al. [15]	phase III n = 173	inoperable stage III	radiotherapy 45 Gy/15 fractions/3 weeks	only radiotherapy (arm A) vs. radiotherapy and daily cisplatin dose 6 mg/m ² (arm B)	median TTP was 10.6 months for arm A and 14.2 months for arm B; median OS: 10.3 months and 9.97 months; no significant advantage of the combined treatment over radiation therapy only was found
Aupérin et al. [16]	meta-analysis n = 1,764	inoperable stage I, II, III and IV; ECOG 0–3	radiotherapy 45 Gy to 69.6 Gy/15–58 fractions/3–6 weeks	9 randomized studies only radiotherapy (arm A) and radiotherapy with chemotherapy (arm B) (cisplatin daily, cisplatin weekly, carboplatin, cisplatin + etoposide; carboplatin + etoposide)	the hazard ratio (HR) of death in arm B to arm A 0.89; absolute benefit of chemotherapy 4% at 2 years and 2.2% at 5 years; 2- and 5-year OS rates from 21.4% (arm A) to 25.4% (arm B), and from 6.0% (arm A) to 8.2% (arm B)
Rowell et al. [17]	meta-analysis n = 2,393	inoperable stage I, II, III; ECOG 0–3	radiotherapy 45 Gy to 69.6 Gy/15–58 fractions/3–6 weeks	14 randomized studies only radiotherapy (arm A) and radiotherapy with chemotherapy (arm B) (cisplatin daily, cisplatin weekly, carboplatin, cisplatin + etoposide; NR)	reduction in risk of death at 2 years (relative risk – RR 0.93); improvements in 2-year locoregional PFS (RR 0.84) and PFS at any site (RR 0.90); concurrent vs. sequential chemoradiotherapy – significant reduction in the risk of death at 2 years with concurrent treatment (RR 0.86)

Tab. 1 – continuation. Chemoradiotherapy in locally advanced NSCLC.

Reference (therapy)	Study type	Patients	Radiotherapy schedule	Systemic therapy	Results
Aupérin et al. [24]	meta-analysis n = 1,205	inoperable stage I, II, III and IV; ECOG 0–2	radiotherapy 60 and 66 Gy in 2 trial each, and 56 and 48.5 Gy in 1 trial each; in 1 trial the radiotherapy – different in the 2 arms – there was a 10 days split in the concomitant arm; in the 5 trials in the sequential arm, patients randomly assigned to concomitant arm received radiotherapy more frequently than those randomly assigned to the sequential arm	11 randomized studies sequential – cisplatin combined with 1 drug in 4 trials, or with 2 drugs in 2 trials; vinorelbine or gemcitabine were used in 2 trials; concomitant radiochemotherapy arm, cisplatin was used in 5 trials, either on a daily basis as single agent (2 trials) or combined with other drugs every 4 weeks (3 trials); carboplatin administered weekly was used in only 1 trial	OS: significant benefit of concomitant radiochemotherapy (HR 0.84) with an absolute benefit of 5.7% (from 18.1% to 23.8%) at 3 years and 4.5% at 5 years; PFS: significant benefit of concomitant radiochemotherapy HR was 0.90; concomitant treatment decreased locoregional progression (HR 0.77); concomitant radiochemotherapy increased acute esophageal toxicity (grade 3–4) from 4% to 18%
O'Rourke et al. [25] radiotherapy vs. radiotherapy and chemotherapy	meta-analysis n = 2,728	inoperable stage I, II, III; ECOG 0–3	radiotherapy 56 Gy/28 fractions – 70.2 Gy/39 fractions	19 randomized studies vindesine/cisplatin/ /mitomycin C; cisplatin/vinblastine; cisplatin/vinorelbine; carboplatin/paclitaxel	chemoradiotherapy reduced overall risk of death (HR 0.71) and PFS (HR 0.69); incidence of acute oesophagitis, neutropenia and anaemia were significantly increased with concurrent chemoradiation
O'Rourke et al. [25] sequential radiotherapy and chemotherapy vs. concomitant radiotherapy and chemotherapy	meta-analysis n = 1,024	inoperable stage I, II, III; ECOG 0–3	radiotherapy 56 Gy/28 fractions – 70.2 Gy/39 fractions	6 randomized trials vindesine/cisplatin/ /mitomycin C; cisplatin/vinblastine; cisplatin/vinorelbine; carboplatin/paclitaxel	OS: significant benefit of concurrent treatment (HR 0.74) with 10% absolute OS benefit at 2 years; more treatment-related deaths (4% vs. 2%) in the concurrent arm without statistical significance (RR 2.02); increased esophagitis with concurrent treatment (RR 4.96)

IMRT – intensity-modulated radiotherapy, KPS – Karnofsky performance status, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group performance status, WHO – World Health Organization performance status, ENI – elective nodal irradiation, OS – overall survival, PFS – progression-free survival, PR – partial remission, CR – complete remission, TTP – time to progression, NR – not reported

Most of these trials were included in a new meta-analysis based on individual patient data by Aupérin et al. [24] who concluded that concurrent radiochemotherapy yielded superior results compared to sequential combinations. There was a significant benefit of concomitant radiochemotherapy on overall survival ($p = 0.004$), with an absolute benefit of 5.7% (from 18.1% to 23.8%) at three years and 4.5% at five years. There was no significant difference regarding acute pul-

monary toxicity. Concomitant treatment decreased locoregional progression, but concomitant radiochemotherapy increased acute esophageal toxicity (grade 3–4) from 4% to 18%. This improved OS was accomplished because of an improved locoregional control. There were no significant differences between the regimens: single or double high-dose chemotherapy or daily low-dose cisplatin. No differences in distant metastasis rate were observed between the two approaches.

Within a few months, a meta-analysis was published by O'Rourke et al. reporting a 10% absolute survival benefit at two years [25]. Six trials (1,024 patients) of concurrent vs. sequential chemoradiation were included. A significant benefit of concurrent treatment was shown in overall survival (hazard ratio – HR 0.74, 95% CI 0.62–0.89). More treatment-related deaths (4% vs. 2%) were reported in the concurrent arm without statistical significance (relative risk – RR 2.02, 95%

CI 0.90–4.52). There was increased severe esophagitis with concurrent treatment (RR 4.96, 95% CI 2.17–11.37). The most important acute but manageable side effect was esophagitis grade 3 to 4 in 18% of the patients treated with concurrent radiochemotherapy vs. 4% in patients treated with sequential arm.

The role of timing and sequencing of the treatment may also depend on the tumor type, the degree of oxygenation of tumor cells and other biochemical processes occurring during radiation. In clinical practice, a compromise option is the alternation of radiotherapy and chemotherapy, for example by insertion of radiotherapy after 2–3 cycles of chemotherapy. The clinical efficacy of this strategy has, however, not been verified in prospective clinical studies. Concurrent chemoradiation is at present the treatment of choice for patients with locally advanced NSCLC. However, due to its higher toxicity, this combination is mostly restricted to patients in a good general condition, minimal comorbidity and who are relatively young [26–29]. There is a question what proportion of patients would be suitable for concurrent chemoradiation. We found only one report on a population-based study that prospectively evaluated comorbidities in all patients diagnosed with lung cancer, stage III for NSCLC [30]. In this prospective, population-based study, more than half of the patients with stage III NSCLC were not eligible for concurrent chemoradiation on the basis of criteria of age and important comorbidities that were present at diagnosis. Less toxic alternatives are needed for these patients. So, there are arguments for sequential treatment, such as “safe” delivery of full dose of radiotherapy and chemotherapy, but there are also problems like delayed radiotherapy delivery especially in patients’ slow recovery from chemotherapy. El Sharouni [31] shows that in the time interval between the end of induction chemotherapy and the start of radiotherapy rapid tumor progression occurs as a result of accelerated tumor cell proliferation: mean tumor doubling times are much shorter than those in not treated tumors. As a consequence, the gain obtained with induction chemo-

therapy with regard to volume reduction was lost in the waiting time for radiotherapy (chemo-resistant stem cells that persist and can give rise to tumor regrowth). A correlation was observed between the amount of delay and degree of regrowth for percent volume and percent tumor diameter change. A delay between induction chemotherapy and radiotherapy greater than 21 days produced greater increases in percent volume change and percent diameter than lesser delays [32]. Also, a retrospective analysis of a total of 474 patients demonstrates a correlation between prolonged overall radiotherapy treatment time and survival in patients with locally advanced NSCLC, even when concurrent chemotherapy is used [33]. It is recommended to diminish the time interval between chemo- and radiotherapy to as short as possible.

Targeted therapies and radiotherapy in locally advanced NSCLC

Targeted therapies represent a new class of drugs, which interfere with specific molecular targets (typically proteins) playing critical roles in tumor growth and progression. The approved targeted therapies in lung cancer include erlotinib, gefitinib (a small-molecule tyrosine kinase inhibitors) and bevacizumab (a monoclonal anti-VEGF antibody). The accepted dogma is that antiangiogenic therapy destroys or blocks the function of tumor-associated vessels to deprive the tumor of oxygen and nutrients, thereby inhibiting tumor growth. Numerous preclinical studies indicated synergistic activity of various antiangiogenic or antivascular therapies with single-dose or fractionated radiotherapy in human and murine tumors [34,35]. However, since multiple variables contribute to the sensitivity of tumors to radiation or antiangiogenic treatment, the most effective way of their combining is virtually unknown [36,37]. Blocking survival signaling in endothelial cells after irradiation seems to increase the radiation response considerably [38]. Moreover, sensitization of endothelial cells just before exposure to radiation may be the most effective way to improve re-

sponse of tumor cells to radiation [39,40]. On the other hand, induction of hypoxia via blood vessel damage may potentially induce radioprotection of the tumor. A logical and clearly proven premise for optimal multimodality therapy is therefore necessary for efficient translation of promising preclinical strategies into clinical applications. Many new biologicals have entered the therapeutic domain; several were combined with concurrent RCT regimens. Some combinations appear to be too toxic, such as the vascular epithelial growth factor antibody bevacizumab [41]. Also, the use of bevacizumab and erlotinib is not recommended given the lack of an efficacy signal and the substantial risk of esophageal toxicity (Tab. 2) [42].

Erlotinib and gefitinib are small molecule inhibitors that reversibly target tyrosine kinase activity of the epidermal growth factor receptor (EGFR). EGFR is overexpressed and/or mutated in many cancer types, and its activation triggers pathways involved in cell growth and proliferation. Early clinical studies with gefitinib showed promising efficacy and mild toxicity in patients with advanced NSCLC. In clonogenic *in vitro* survival experiments, gefitinib had significant radiosensitizing effects on NSCLC cell lines [43]. Gefitinib enhances radioresponse of NSCLC cells by suppressing cellular DNA repair capacity. But in unselected population, gefitinib did not improve OS [44]. The trial from the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group showed that erlotinib monotherapy prolonged OS in patients with advanced NSCLC who had progressed after standard chemotherapy [45], and erlotinib is approved in this setting. Interestingly, EGFR expression does not seem to correlate with response to EGFR inhibitors but a recent analysis of data from this trial indicated that EGFR mutations and high copy number are predictive of response to erlotinib [46]. In addition, EGFR fluorescence *in situ* hybridization score was a significant predictive marker of differential survival benefit of erlotinib. Erlotinib-induced apoptosis was augmented by radiation in cells with very high expression of HER1/EGFR only. In conclusion, high

HER1/EGFR expression may result in a high degree of radiosensitization with erlotinib combined with radiation [47]. A strong rationale may exist for combining erlotinib with radiotherapy. Erlotinib helps disrupt cell growth pathways

and enhances the sensitivity of cells to the effects of radiotherapy [48–50]. It is also possible that radiotherapy enhances the effectiveness of erlotinib by cytoreducing the tumor and creating a hypoxic environment [51]. Several studies

in NSCLC were conducted to evaluate erlotinib in combination with radiotherapy. A prospective phase II study found that radiotherapy and concurrent erlotinib used in the treatment of patients with unresectable NSCLC shows promis-

Tab. 2. Targeted therapies and radiotherapy in locally advanced NSCLC.

Reference (therapy)	Study type	Patients	Radiotherapy schedule	Systemic therapy	Results
Spigel et al. [33] bevacizumab	phase II n = 29 (small cell) n = 5 non-small cell	NSCLC trial included patients with unresectable stage III non-squamous without pleural or pericardial effusions; ECOG 0–1	radiotherapy began with cycle 3, at a dose of 1.8 Gy/day to a total of 61.2 Gy	induction treatment included: carboplatin AUC = 5, pemetrexed 500 mg/m ² , and bevacizumab 15 mg/kg; consolidative therapy with carboplatin AUC = 6, pemetrexed 500 mg/m ² , and bevacizumab 15 mg/kg; patients received maintenance bevacizumab 15 mg/kg every 3 weeks for 9 cycles with restaging every 3 months	the trial's primary PFS end point could not be assessed due to early trial closure because of toxicity; the objective response rate was 88%; 2 patients developed tracheoesophageal fistulae, prompting early study closure; both patients developed esophageal toxicity during chemoradiotherapy and bevacizumab treatment
Socinski et al. [34] bevacizumab	phase I/II n = 45	medically inoperable or unresectable, WHO 0–1; stage IIIA or IIIB	conformal radiation therapy to 74 Gy	induction chemotherapy (carboplatin AUC 6, paclitaxel 225 mg/m ² , and bevacizumab 15 mg/kg followed by concurrent chemotherapy (carboplatin AUC 2 and paclitaxel 45 mg/m ² weekly with bevacizumab 10 mg/kg in the phase I portion, cohort 1 received no erlotinib, whereas cohorts 2 and 3 received erlotinib at 100 and 150 mg, resp.; consolidation therapy with erlotinib (150 mg daily) and bevacizumab (15 mg/kg every 3 weeks) 3 to 6 weeks later for 6 cycles	the objective response rates to induction and overall treatment were 39% and 60%; median PFS 10.2 months; median OS 18.4 months
Kelly et al. [36] gefitinib	phase III n = 243	inoperable stage IIIA or IIIB without pleural or pericardial effusions; ECOG 0–1	initial field received 1.8 Gy/day for 5 weeks for a dose of 45 Gy; an additional radiation boost to gross disease with 2 Gy/day to 16 Gy was delivered without a break; the total radiation dose received was 61 Gy	concurrent cisplatin and etoposide with thoracic radiation; cisplatin 50 mg/m ² with etoposide 50 mg/m ² ; 4 to 8 weeks after completion of radiation, patients without progressive disease received 3 cycles of docetaxel 75 mg/m ² ; 3 to 6 weeks after docetaxel, patients received gefitinib 500 mg or placebo orally, once a day for 5 years or until disease progression or intolerable toxicity; later gefitinib was amended to the 250 mg/day	median OS time was 23 months for gefitinib (n = 118) and 35 months for placebo; the toxic death rate was 2% with gefitinib compared with 0% for placebo

Tab. 2 – continuation. Targeted therapies and radiotherapy in locally advanced NSCLC.

Reference (therapy)	Study type	Patients	Radiotherapy schedule	Systemic therapy	Results
Martinez et al. [44] erlotinib	phase II n = 23	unresectable stage I–IIIA, not suitable to receive chemotherapy, ECOG 0–2	66 Gy in 33 fractions during 6 weeks	radiotherapy and placebo (arm A) or concomitant erlotinib 150 mg/day po maintained for 6 months (arm B)	esophagitis 40% in arm A and 23% in arm B, (no grade 3–4); radiodermatitis 50% in arm A (no grade 3–4 observed) and 8% in arm B, being grade 3; pneumonitis 20% in arm A (10% grade 3) and 8% in arm B (no grade 3–4 observed); main toxicities related to erlotinib were skin rash (61.5%) and diarrhea (23%); response rate in arm A was 55.5% and 83.3% in arm B; disease progression is documented in 22.2% in arm A and 16.7% in arm B
Jensen et al. [49] cetuximab	phase II n = 30	not candidates for concomitant chemoradiation (or refused), KPS at least 70, 1 of 2 trials with mandatory PET; stage IIIA or IIIB, no malignant pleural effusion	IMRT trial, 66 Gy in 33 daily fractions of 2 Gy, ENI to 50 Gy (or 40 depending on lung dose)	cetuximab followed by 13 weekly consolidation cycles	median OS 19.6 months, median PFS 8.5 months, 63% PR, no CR
Jatoi et al. [48] cetuximab	phase II n = 58	not candidates for concomitant chemoradiation, either age $\geq$ 65 years with ECOG 0–2 or younger but ECOG 2; stage IIIA or IIIB, no pleural effusion	RT 60 Gy in 30 daily fractions of 2 Gy, ENI to ipsilateral hilar and mediastinal nodes (44 Gy)	cetuximab 400 mg/m ² i.v. on day 1 followed by weekly cetuximab 250 mg/m ² i.v. with concomitant radiation	median OS 15.1 months, median PFS 7.2 months, 26% PR, no CR
Hallqvist et al. [50] cetuximab	phase II n = 71	medically inoperable or unresectable, WHO 0–1; stage IIIA or IIIB, no pleural effusion with positive cytology	radiotherapy 68 Gy in 34 daily fractions of 2 Gy, no ENI	2 cycles of induction cisplatin/docetaxel, cetuximab starting 1 week before radiotherapy	median OS 17 months, PFS NR, 16% PR and 7% CR at 12 months (NR at earlier time points), patterns of failure: 31% distant only, 23% local only, 7% regional only, 11% combinations of these
Hughes et al. [51] cetuximab	phase II n = 12	inoperable, WHO 0–1; stage IIIA or B, no pleural effusion	radiotherapy 64 Gy in 32 fractions of 2 Gy, in 4 cases ENI to ipsilateral hilar and mediastinal nodes (50 Gy)	up to 4 cycles (median 3) of platinum-based induction chemotherapy, cetuximab starting 1 week before radiotherapy	median OS NR, PFS NR, 58% PR, no CR

Tab. 2 – continuation. Targeted therapies and radiotherapy in locally advanced NSCLC.

Reference (therapy)	Study type	Patients	Radiotherapy schedule	Systemic therapy	Results
Blumen-schein et al. [52] cetuximab	phase II n = 87	inoperable, Zubrod 0–1; stage IIIA or B, weigh loss < 5%, FEV1 ≥ 1.2 l	radiotherapy 63 Gy in 35 fractions of 1.8 Gy, ENI to ipsilateral hilar and mediastinal nodes (45 Gy)	cetuximab week 1–17, weekly carboplatin/paclitaxel during radiotherapy followed by 2 cycles consolidation carboplatin/paclitaxel	median OS 22.7 months, median TTP around 14–15 months, 29% CR, 33% PR
Govindan et al. [53] cetuximab	phase II n = 101	inoperable, ECOG 0–1, 1 of 2 trials with mandatory PET; stage IIIA or B, no pleural effusion, weight loss ≤ 10%	70 Gy in 35 fractions of 2 Gy, no ENI	cetuximab (7 weeks) plus 4 cycles carboplatin/pemetrexed vs. chemotherapy without cetuximab (n = 48), afterwards 4 cycles of pemetrexed	median OS 25.2 months, median failure-free survival 12.3 months, 4% CR, 68% PR

IMRT – intensity-modulated radiotherapy, KPS – Karnofsky performance status, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group performance status, WHO – World Health Organization performance status, ENI – elective nodal irradiation, OS – overall survival, PFS – progression-free survival, PR – partial remission, CR – complete remission, TTP – time to progression, NR – not reported

ing results without an increase in toxicity [52]. Adverse events related to radiotherapy included esophagitis, radiation dermatitis, and pneumonitis. The addition of erlotinib to radiotherapy did not appear to increase radiotherapy associated toxicities. Erlotinib-related adverse events included mild to moderate skin rash (61.5%) and diarrhea (23%). The RR was 55.5% in the radiotherapy-alone arm compared with 83.3% in the erlotinib arm. The Cancer and Leukemia Group B is conducting a phase II trial, CALGB 30605, of paclitaxel followed by radiotherapy and erlotinib in patients with unresectable stage III NSCLC. The study is evaluating induction chemotherapy consisting of paclitaxel and carboplatin. Patients with no disease progression outside the planned radiation field will continue to receive concurrent erlotinib and radiotherapy. Results from current studies are eagerly awaited.

Several drugs interfering with the EGFR signaling pathway have been developed e.g. cetuximab (a human-murine chimeric IgG1 monoclonal antibody that binds to the extracellular region of the EGFR). Under experimental laboratory conditions in animal models, cetuximab increases tumor radiocurability

(fractionated and single dose irradiation) [53,54]. The feasibility of adding the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab has been recently reported for NSCLC patients [55]. We found a few phase II clinical trials of cetuximab combined with radiotherapy for NSCLC. Two of them have combined radiotherapy and cetuximab without any chemotherapy in patients who are not candidates for chemoradiation [56,57]. Combined radioimmunotherapy with cetuximab was safe and feasible, especially in elderly patients with multiple comorbidities. Another study included patients with inoperable stage III disease and good performance status after induction chemotherapy [58,59]. Induction chemotherapy followed by concurrent cetuximab and radiotherapy to 68 Gy was clearly feasible with promising OS. Toxicity, like pneumonitis and esophagitis was low compared to most schedules with concurrent chemotherapy. The last study published by Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) was a phase II study of chemoradiotherapy with carboplatin and paclitaxel plus cetuximab in patients with stage III NSCLC [60]. The combination of cetuximab with CRT is feasible and

shows promising activity. The overall survival achieved with this regimen was longer than any previously reported by the Radiation Therapy Oncology Group with median survival 22.7 months, and 24-month overall survival – 49.3%. The second trial in this category with several important differences (mandatory PET, higher radiation dose of 70 Gy, only seven weeks of cetuximab concomitant to radiotherapy, chemotherapy with carboplatin and pemetrexed) was done [61]. Median OS was 25.2 months and failure-free survival 12.3 months.

Until now, no definite data can be reported. Further basic research and appropriately designed clinical studies are clearly needed to optimize scheduling of combined radiation and molecular targeted therapies. The results of the published clinical trials (one of them was a phase III study) suggest that larger randomized trials are warranted. It is very important to include the right patient population, especially patients with the right genetics/mutations for these clinical trials.

Conclusions

Patients with stage III disease differ with regard to primary tumor volume and

proximity/infiltration of surrounding structures, extent of lymphatic spread, cancer biology, and host factors such as age, cardiopulmonary function and other comorbidity. Treatment recommendations have to take into account these differences and stratify patients according to technical resectability, ability to tolerate high-dose radiotherapy and chemotherapy, and many more. Many patients with inoperable stage III disease are candidates for combined modality chemo- and radiotherapy. In conclusion, after two decades of mainly sequentially combined treatment, concurrent radiochemotherapy is nowadays the standard treatment of locally advanced NSCLC. However, there are some doubts.

Firstly, it should be realized that the trial data were collected in a period before routine staging with FDG-PET and MRI of the brain. The routine use of these tests definitely changed the population of patients enrolled in radiochemotherapy.

Secondly, the other topics for future research are RCT with more sophisticated radiotherapy techniques allowing possibly higher tumor doses and/or lower toxicities in surrounding healthy tissues. For patients with larger tumor volumes, possibilities to increase the radiation dose were limited by normal tissue constraints (esophagus and spinal cord). Conventionally fractionated radiotherapy for stage I NSCLC has shown inferior outcomes than surgery, and these results are linked to insufficient radiation doses. After the impact of radiotherapy dose for lung cancer was established, a number of trials were structured in the quest for better local control and overall survival by either dose escalation or shortening the total treatment time through conventional/alterd fractionation, even in combination with chemotherapy. The delivery of 60 Gy resulted in a 5-year survival rate of 38% for patients with primary tumors less than 2 cm in size, 22% for tumors 2–3 cm in size, 5% for tumors 3–4 cm in size, and 0% for larger tumors [62]. Based on biological and statistical modelling of tumor responses to various radiation dose levels, it has been shown that doses as high as 80 to

90 Gy ensure a progression-free survival rate of 50% [63]. The majority of studies concluded that patients receiving higher radiation doses have better treatment outcomes [64,65].

New technical advances in the application of radiotherapy enhanced the ability of targeted treatment and sparing of normal tissues, making high BED studies possible. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) has the potential benefit to further increase the dose that can be safely prescribed in lung cancer patients due to a better conformity index [66–68]. In Stereotactic Radiation Therapy (SABR), high doses per limited number of fractions are used, although the actual biologically equivalent dose (BED) for the eradication is not yet completely understood [69]. When a sufficient dose ($BED \geq 100$ Gy) is used, it has been noted in most clinical studies that the success rate of local control is over 90%. In particular, the surprising results of the RTOG 0617 trial [70] drew attention to the importance of adverse effects, once again emphasizing that future research should focus on quality of life.

Thirdly, in most of these studies, authors did not include factors such as histological type, age, comorbid conditions into their analyses. Since the incidence of NSCLC is high among elderly patients and many of them have history of smoking, the majority of these patients have severe comorbidities. Therefore, aggressive combined modality treatment might be contraindicated or poorly tolerated. However, age is not an independent prognostic factor in stage III and IV NSCLC, and epidemiological studies show that, with increasing age, the percentage of people treated with chemotherapy decreases [71–73]. Elderly patients with marginal renal function (creatinine clearance < 70 mL/min) or marginal cardiac function are eligible for administration of daily low-dose cisplatin, while administration of full-dose chemotherapy is often contraindicated. Combination of concurrent daily cisplatin with radiation appears to be a good alternative, especially in these elderly, frail patients [74,75]. Also, preclinical studies on RCT support the use of daily

administration for optimal radiosensitizing effects [76]. This approach, delivered in a short overall treatment time, is suitable for both the elderly and for patients with comorbidities. It also offers the opportunity to combine concomitant radiochemotherapy with new agents. Existing data concerning targeted therapies in conjunction with radiotherapy are inconsistent and do not allow for firm conclusions. The optimal timing of the administration of radiotherapy and EGFR kinase inhibitors has yet to be determined. Strategies to safely incorporate novel antiangiogenic agents into combined-modality therapy in lung cancer are needed. Studies using targeted therapies, in particular addressing their optimal integration with radiotherapy, are still in their infancy. Rapid development of molecular oncology will hopefully contribute to better patient selection to particular strategies and to treatment optimization.

References

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127(12): 2893–2917. doi: 10.1002/ijc.25516.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer Statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57(1): 43–66.
3. Perez CA, Stanley K, Grundy G et al. Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung: report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982; 50(6): 1091–1099.
4. Saunders MI, Dische S. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) in non-small cell carcinoma of the bronchus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19(5): 1211–1215.
5. Kong FM, Ten Haken RK, Schipper MJ et al. High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(2): 324–333.
6. Wurstbauer K, Weise H, Deutschmann H et al. Non-small cell lung cancer in stages I–IIIB: Long-term results of definitive radiotherapy with doses ≥ 80 Gy in standard fractionation. *Strahlenther Onkol* 2010; 186(10): 551–557. doi: 10.1007/s00066-010-2108-3.
7. Machtay M, Bae K, Movsas B et al. Higher biologically effective dose of radiotherapy is associated with improved outcomes for locally advanced non-small cell lung carcinoma treated with chemoradiation: an analysis of the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(1): 425–434. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.004.
8. Guckenberger M, Wilbert J, Richter A et al. Potential of adaptive radiotherapy to escalate the radiation dose in combined radiochemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79(3): 901–908. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.050.
9. De Ruysscher D, Faivre-Finn C, Nestle U et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer

- recommendations for planning and delivery of high-dose, high-precision radiotherapy for lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(36): 5301–5310. doi: 10.1200/JCO.2010.30.3271.
10. Dillman RO, Seagren SL, Probert KJ et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990; 323(14): 940–945.
 11. Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 1995; 311(7010): 899–909.
 12. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83(6): 417–423.
 13. Jassem J, Begg AC, Stewart F et al. Combined chemotherapy and radiotherapy In: Peckham M, Pinedo HM, Veronesi U (eds). Oxford textbook of oncology. Oxford: Oxford University Press 1995: 811–823.
 14. Schaake-Koning C, Van den Bogaert W, Dalesio O et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 326(8): 524–530.
 15. Trovo MG, Minatel E, Franchin G et al. Radiotherapy versus radiotherapy enhanced by cisplatin in stage III non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24(7): 11–15.
 16. Aupérin A, Le Péchoux C, Pignon JP et al. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1,764 patients. *Ann Oncol* 2006; 17(3): 473–483.
 17. Rowell NP, O'Rourke NP. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD002140.
 18. Clamon G, Herndon J, Eaton W et al. A feasibility study of extended chemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a phase II trial of cancer and leukemia group B. *Cancer Invest* 1994; 12(3): 273–282.
 19. Fournel P, Robinet G, Thomas P et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95–01 Study. *J Clin Oncol* 2005; 23(25): 5910–5917.
 20. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(9): 2692–2699.
 21. Ulutin HC, Güden M, Oysul K et al. Split-course radiotherapy with or without concurrent or sequential chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Radiat Med* 2000; 18(2): 93–96.
 22. Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer* 2004; 46(1): 87–98.
 23. Belderbos J, Uitterhoeve L, van Zandwijk N et al. Randomized trial of sequential versus concurrent chemoradiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972–22973). *Eur J Cancer* 2007; 43(1): 114–121.
 24. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(13): 2181–2190. doi: 10.1200/JCO.2009.26.2543.
 25. O'Rourke N, Roqué I, Figuls M, Farré Bernadó N et al. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 6: CD002140. doi: 10.1002/14651858.CD002140.pub3.
 26. Auperin A, Rolland E, Curran W Jr et al. Concomitant radio-chemotherapy (RT-CT) versus sequential RT-CT in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis using individual patient data (IPD) from randomized clinical trials (RCTs). *J Thorac Oncol* 2007; 2 (Suppl 4): S310.
 27. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H Jr et al. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd ed.). *Chest* 2007; 132 (Suppl 3): 243S–265S.
 28. Jett JR, Schild SE, Keith RL et al. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IIIB: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd ed.). *Chest* 2007; 132 (Suppl 3): 266S–276S.
 29. Mayor S. NICE issues guidance for diagnosis and treatment of lung cancer. *BMJ* 2005; 330(7489): 439.
 30. De Ruysscher D, Botterweck A, Dix M et al. Eligibility for concurrent chemotherapy and radiotherapy of locally advanced lung cancer patients: a prospective, population-based study. *Ann Oncol* 2009; 20(1): 98–102. doi: 10.1093/annonc/mdn559.
 31. El Sharouni SY, Kal HB, Battermann JJ. Accelerated regrowth of non-small-cell lung tumours after induction chemotherapy. *Br J Cancer* 2003; 89(12): 2184–2189.
 32. Chen CP, Weinberg VK, Jahan TM et al. Implications of delayed initiation of radiotherapy: accelerated repopulation after induction chemotherapy for stage III non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6(11): 1857–1864. doi: 10.1097/JTO.0b013e318229a41e.
 33. Machtay M, Hsu C, Komaki R et al. Effect of overall treatment time on outcomes after concurrent chemoradiation for locally advanced non-small-cell lung carcinoma: analysis of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(3): 667–671.
 34. Hanna NN, Seetharam S, Mauceri HJ et al. Antitumor interaction of short-course endostatin and ionizing radiation. *Cancer J* 2000; 6(5): 287–293.
 35. Dings RP, Williams BW, Song CW et al. Anginex synergizes with radiation therapy to inhibit tumor growth by radiosensitizing endothelial cells. *Int J Cancer* 2005; 115(2): 312–319.
 36. Citrin D, Menard C, Camphausen K. Combining radiotherapy and angiogenesis inhibitors: clinical trial design. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(1): 15–25.
 37. Fogarty M. Learning from angiogenesis trial failures. *The Scientist* 2002; 16: 33–35.
 38. Gorski DH, Beckett MA, Jaskowiak NT et al. Blockage of the vascular endothelial growth factor stress response increases the antitumor effects of ionizing radiation. *Cancer Res* 1999; 59(14): 3374–3378.
 39. Abdollahi A, Lipson KE, Sckell A et al. Combined therapy with direct and indirect angiogenesis inhibition results in enhanced antiangiogenic and antitumor effects. *Cancer Res* 2003; 63(24): 8890–8898.
 40. Winkler F, Kozin SV, Tong RT et al. Kinetics of vascular normalization by VEGFR2 blockade governs brain tumor response to radiation: role of oxygenation, angiopoietin-1, and matrix metalloproteinases. *Cancer Cell* 2004; 6(6): 553–563.
 41. Spigel DR, Hainsworth JD, Yardley DA et al. Tracheoesophageal fistula formation in patients with lung cancer treated with chemoradiation and bevacizumab. *J Clin Oncol* 2010; 28(1): 43–48. doi: 10.1200/JCO.2009.24.7353.
 42. Socinski MA, Stinchcombe TE, Moore DT et al. Incorporating bevacizumab and erlotinib in the combined-modality treatment of stage III non-small-cell lung cancer: results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(32): 3953–3959. doi: 10.1200/JCO.2012.41.9820.
 43. Tanaka T, Munshi A, Brooks C et al. Gefitinib radiosensitizes non-small cell lung cancer cells by suppressing cellular DNA repair capacity. *Clin Cancer Res* 2008; 14(4): 1266–1273. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1606.
 44. Kelly K, Chansky K, Gaspar LE et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol* 2008; 26(15): 2450–2456. doi: 10.1200/JCO.2007.14.4824.
 45. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(2): 123–132.
 46. Zhu CQ, da Cunha Santos G, Ding K et al. Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2008; 26(26): 4268–4275. doi: 10.1200/JCO.2007.14.8924.
 47. Kim JC, Ali MA, Nandi A et al. Correlation of HER1/EGFR expression and degree of radiosensitizing effect of the HER1/EGFR-tyrosine kinase inhibitor erlotinib. *Indian J Biochem Biophys* 2005; 42(6): 358–365.
 48. Chinnaiyan P, Huang S, Vallabhaneni G et al. Mechanisms of enhanced radiation response following epidermal growth factor receptor signaling inhibition by erlotinib (Tarceva). *Cancer Res* 2005; 65(8): 3328–3335.
 49. Nyati MK, Morgan MA, Feng FY et al. Integration of EGFR inhibitors with radiochemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(11): 876–885.
 50. Baumann M, Krause M, Dikomey E et al. EGFR-targeted anti-cancer drugs in radiotherapy: preclinical evaluation of mechanisms. *Radiother Oncol* 2007; 83(3): 238–248.
 51. Tortora G, Gelardi T, Ciardiello F et al. The rationale for the combination of selective EGFR inhibitors with cytotoxic drugs and radiotherapy. *Int J Biol Markers* 2007; 22 (Suppl 4): S47–S52.
 52. Martinez E, Martinez M, Viñolas N et al. Feasibility and tolerability of the addition of erlotinib to 3D thoracic radiotherapy (RT) in patients (p) with unresectable NSCLC: a prospective randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2008; 26: abstr. 7563.
 53. Milas L, Fan Z, Andrascshke NH et al. Epidermal growth factor receptor and tumor response to radiation: in vivo preclinical studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(3): 966–971.
 54. Nasu S, Ang KK, Fan Z et al. C225 antiepidermal growth factor receptor antibody enhances tumor radiocurability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(2): 474–477.
 55. Govindan R, Bogart J, Stinchcombe T et al. Randomized phase II study of pemetrexed, carboplatin, and thoracic radiation with or without cetuximab in patients with locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B trial 30407. *J Clin Oncol* 2011; 29(23): 3120–3125. doi: 10.1200/JCO.2010.33.4979.
 56. Jatoi A, Schild SE, Foster N et al. A phase II study of cetuximab and radiation in elderly and/or poor performance status patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (N0422) *Ann Oncol* 2010; 21(10): 2040–2044. doi: 10.1093/annonc/mdq075.
 57. Jensen AD, Münster MW, Bischoff HG et al. Combined treatment of nonsmall cell lung cancer stage III with intensity-modulated radiotherapy and cetuximab: the NEAR trial. *Cancer* 2011; 117(13): 2986–2994. doi: 10.1002/cncr.25888.
 58. Hallqvist A, Wagenius G, Rylander H et al. Concurrent cetuximab and radiotherapy after docetaxel-cisplatin induction chemotherapy in stage III NSCLC: satellite – a phase II study from the Swedish Lung Cancer Study Group. *Lung Cancer* 2011; 71(2): 166–172. doi: 10.1016/j.lungcan.2010.05.011.
 59. Hughes S, Liong J, Miah A et al. A brief report on the safety study of induction chemotherapy followed by synchronous radiotherapy and cetuximab in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): SCRATCH study. *J Thorac Oncol* 2008; 3(6): 648–651. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181757a60.
 60. Blumenschein GR Jr, Paulus R, Curran WJ et al. Phase II study of cetuximab in combination with chemoradia-

- tion in patients with stage IIIA/B non-small-cell lung cancer: RTOG 0324. *J Clin Oncol* 2011; 29(17): 2312–2318. doi: 10.1200/JCO.2010.31.7875.
61. Govindan R, Bogart J, Stinchcombe T et al. Randomized phase II study of pemetrexed, carboplatin, and thoracic radiation with or without cetuximab in patients with locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 30407. *J Clin Oncol* 2011; 29(23): 3120–3125. doi: 10.1200/JCO.2010.33.4979.
62. Noordijk EM, Poest Clement E et al. Radiotherapy as an alternative to surgery in elderly patients with resectable lung cancer. *Radiother Oncol* 1988; 13(2): 83–89.
63. Onishi H, Shirato H, Nagata Y et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol* 2007; 2 (Suppl 3): 94–100.
64. Sibley GS. Radiotherapy for patients with medically inoperable stage I nonsmall cell lung carcinoma: smaller volumes and higher doses – a review. *Cancer* 1998; 82(3): 433–438.
65. Timmerman R, Paulus R, Galvin J et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010; 303(11): 1070–1076. doi: 10.1001/jama.2010.261.
66. Grills IS, Yan D, Martinez AA et al. Potential for reduced toxicity and dose escalation in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer: a comparison of intensity-modulated radiation therapy (IMRT), 3D conformal radiation, and elective nodal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(3): 875–890.
67. Murshed H, Liu HH, Liao Z et al. Dose and volume reduction for normal lung using intensity-modulated radiotherapy for advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(4): 1258–1267.
68. Schwarz M, Alber M, Lebesque JV et al. Dose heterogeneity in the target volume and intensity-modulated radiotherapy to escalate the dose in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(2): 561–570.
69. Park C, Papiez L, Zhang S et al. Universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(3): 847–852. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.10.059.
70. Bradley JD, Paulus R, Komaki R et al. A randomized phase III comparison of standard-dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) conformal chemoradiotherapy with or without cetuximab for stage IIIa/IIIb non-small cell lung cancer: preliminary findings on radiation dose in RTOG 0617. 53rd Annual Meeting of the American Society of Radiation Oncology; Miami, FL, USA. 2–6 October 2011.
71. Janssen-Heijnen ML, Smulders S, Lemmens VE et al. Effect of comorbidity on the treatment and prognosis of elderly patients with non-small cell lung cancer. *Thorax* 2004; 59(7): 602–607.
72. Pignon T, Gregor A, Schaake-Koning C et al. Age has no impact on acute and late toxicity of curative thoracic radiotherapy. *Radiother Oncol* 1998; 46(3): 239–248.
73. Socinski MA. Clinical issues in the management of non-small-cell lung cancer and the role of platinum-based therapy. *Clin Lung Cancer* 2004; 5(5): 274–289.
74. Takata I, Ueoka H, Kiura K et al. Daily low-dose cisplatin and concurrent thoracic irradiation for poor-risk patients with unresectable non-small-cell lung cancer. *Acta Med Okayama* 2002; 56(5): 261–266.
75. Uitterhoeve AL, Koolen MG, van Os RM et al. Accelerated high-dose radiotherapy alone or combined with either concomitant or sequential chemotherapy: treatments of choice in patients with non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 2007; 2(1): 27.
76. Bartelink H, Kallman RF, Rapacchietta D et al. Therapeutic enhancement in mice by clinically relevant dose and fractionation schedules of cis-diamminedichloroplatinum (II) and irradiation. *Radiother Oncol* 1986; 6(1): 61–74.

Metody hodnocení kvality života u žen s karcinomem prsu – přehled a základní charakteristika

Methods of Assessing Quality of Life in Women with Breast Cancer – Overview and Basic Characteristics

Holoubková E.¹, Skřivanová K.¹, Nedvěd J.², Jarkovský J.³

¹ Ústav psychologie a psychosomatiky, LF MU, Brno

² Psychologická ambulance – PhDr. Dagmar Konečná s.r.o., Olomouc

³ Institut biostatistiky a analýz, LF a PŘF MU, Brno

Souhrn

Východiska: Pro hodnocení ke zdraví vztažené kvality života (health-related quality of life – HRQOL) u žen s diagnózou karcinomu prsu jsou využívány sebeposuzovací dotazníky, které umožňují subjektivní posouzení oblastí kvality života souvisejících se zdravotním stavem a spokojeností s léčbou a lékařskou péčí. Jejich výzkumné využití je však stále limitováno malou dostupností reliabilních a validních nástrojů testovaných na vzorcích specifických populací s onkologickým onemocněním. **Cíl:** Cílem článku je uvést přehled a stručný popis v současnosti dostupných validizovaných nástrojů ve světě a v ČR, které jsou specificky určeny pro posuzování oblastí souvisejících s HRQOL u pacientek s karcinomem prsu. **Výsledky:** V přehledové studii přinášíme přehled 15 validizovaných sebeposuzovacích dotazníků, které se vztahují k HRQOL u žen s karcinomem prsu. **Závěr:** Představené dotazníky jsou využitelné ve výzkumných studiích, ale ve většině nejsou vhodné pro individuální využití v klinické praxi. Většina specifických nástrojů pro měření HRQOL u pacientek s karcinomem prsu zatím není dostupná v adaptovaných verzích převedených do češtiny a českého kulturního prostředí. Dostupné jsou výzkumné verze některých dotazníků, metody však dosud nebyly v ČR validizovány. Nedostatek nástrojů využitelných v našich podmínkách limituje možnosti výzkumu na poli HRQOL žen s diagnózou karcinomu prsu v ČR i klinickou péčí o tyto pacientky. Současně se nabízí velký prostor pro validizační studie.

Klíčová slova

karcinom prsu – ke zdraví vztažená kvalita života – sebeposuzovací dotazníky – klinická onkologie

Tato práce byla podpořena grantem GA ČR P407/12/0607.

This study was supported by the Czech Science Foundation project P407/12/0607.

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 recommendation for biomedical papers.



Mgr. Kateřina Skřivanová
Ústav psychologie a psychosomatiky
LF MU
Kamenice 753/5
625 00 Brno
e-mail: kskrivan@med.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 11. 4. 2015

Přijato/Accepted: 13. 8. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015332>

Summary

Background: For the assessment of health-related quality of life (HRQOL) in women with diagnosis of breast carcinoma, patient-reported outcome measures are reported that allow subjective assessment of quality of life related to health status and satisfaction with treatment and medical care. However, their research use is still limited by the low availability of reliable and valid tools tested on samples of specific populations with malignant disease. **Aim:** The aim of the article is to provide review and short description of available instruments related to HRQOL of patients with a history of treatment for breast cancer with evidence of validation in the breast cancer population. **Results:** In this review 15 validated patient-reported outcome measures are presented specifically relating to HRQOL in women with breast carcinoma. **Conclusion:** Most of the presented measures are suitable in research and clinical trials but not for individual use in clinical practice. Most of the specific measures for assessing HRQOL in patients with breast cancer are not yet available in Czech language and Czech cultural environment adapted versions. Research versions of some of these measures are available in Czech, but these methods have not yet been validated in the Czech Republic. Lack of available tools for use in our conditions means significant limiting factor for research as well as for clinical practice in the Czech Republic. On the other hand, it also offers great scope for validation studies.

Key words

breast cancer – health related quality of life – patient-reported outcome measures – clinical oncology

Úvod

Karcinom prsu představuje nejčastější onkologické onemocnění, které je diagnostikováno u žen v ČR, a jeho incidence dlouhodobě stále stoupá [1–3]. Mortalita na zhoubné nádory prsu v ČR v letech 2001–2011 poklesla o 9 %, přestože incidence ve stejném období vzrostla o téměř 23 %. Díky dobré screeningové péči přibývá diagnostikovaných onemocnění v raném stadiu (přes 75 % případů karcinomu prsu je diagnostikováno v stadiu I a II) a zároveň se prodlužuje i délka celkového přežití. Je tedy zřejmé, že počet žen s dlouhodobým přežitím karcinomu prsu se stále zvyšuje [1].

Kvalita života (quality of life – QOL) žen s diagnózou karcinomu prsu se proto stává čím dál důležitějším klinickým i výzkumným tématem. S tím souvisí i rostoucí potřeba specifických měřících nástrojů, kterými lze QOL vztaženou ke zdraví (health-related quality of life – HRQOL) žen s diagnózou karcinomu prsu posuzovat. Pro měření HRQOL žen s karcinodem prsu se jako nejvhodnější a nejpoužívanější nástroj jeví sebeuposuzovací dotazníky, které umožňují subjektivní posouzení oblastí QOL souvisejících se zdravotním stavem a spokojeností s léčbou a lékařskou péčí.

Sebeuposuzovacích dotazníků určených k hodnocení různých oblastí HRQOL u žen s diagnózou karcinomu prsu v současnosti existuje celá řada. Problém však často je v jejich kvalitě i užívání. Jejich výzkumné využití je stále do značné míry limitováno malou dostupností reliabilních a validních ná-

strojů testovaných na vzorcích specifických populací s onkologickým onemocněním. Rovněž je nedostatečně standardizována metodologie vývoje těchto nástrojů. Naprostá menšina dotazníků splňuje v současnosti mezinárodně akceptovaná psychometrická kritéria doporučená Scientific Advisory Committee of the Medical Outcomes Trust. Ačkoli je používání kvalitních měřících nástrojů zásadní z toho důvodu, aby získané výsledky byly smysluplné, setkáváme se stále ve výzkumných studiích zaměřených na HRQOL žen s diagnózou karcinomu prsu s používáním dotazníků vytvořených ad hoc, při absenci řádného zhodnocení jejich psychometrických charakteristik či formálního vývoje jako takového. Závěry studií, jež se opírají o nástroje bez průkazné schopnosti opakovatelnosti a konzistentně měřit to, co mají, však nemůžeme považovat za platné a spolehlivé [4,5]. Z pohledu českého výzkumníka je dalším úskalím skutečnost, že převážná většina dotazníků je dosud dostupná pouze v původní verzi v anglickém jazyce a často neexistují jejich řádně ověřené adaptované verze v jiných jazycích. Výzkumné využívání vlastních, nijak neověřených překladů cizojazyčných dotazníků však opět vede ke zkreslení získaných výsledků [6] a ztěžuje porovnání s publikovanými údaji.

Přehled specifických HRQOL dotazníků pro ženy s karcinodem prsu

Kanatas et al [7] předložili seznam a analýzu sebeuposuzovacích dotazníků, které

se vztahují k různým oblastem HRQOL u žen s karcinodem prsu. Jednoduchým kritériem pro zařazení dotazníku do analýzy bylo, že u něho proběhl proces validizace na této populaci žen. Kritérium naplnilo 15 dotazníků vnímaných autory jako potenciálně užitečných u pacientek s historií léčby karcinomu prsu (včetně radioterapie, chemoterapie či chirurgické léčby). Jednalo se o tři (resp. čtyři) multidimenzionální dotazníky (FACT-B, EORTC QLQ-C30 s QLQ-BR23, SDLS-BC), tři dotazníky vztahující se k tělesnému sebeobrazu (BIBCQ, HBIS, PBIS), čtyři dotazníky, které se vztahují k rekonstrukci prsu (MBROS-S, MBROS-BI, BREAST-Q, BCTOS), a čtyři dotazníky zaměřené na účinky chemoterapie či hormonální terapie, které souvisejí s HRQOL (BCQ, BCPT, FACT-ES a MAS, který autoři také zahrnuli do této skupiny, i když se jedná spíše o dotazník vztahující se k postojům žen k mastektomii).

Chen et al [4] publikovali článek zaměřený na HRQOL dotazníky související s chirurgickou léčbou karcinomu prsu, který obdobným způsobem identifikuje celkem 10 HRQOL dotazníků. Pět dotazníků (EORTC QLQ BR-23, FACT-B, HBIS, BIBCQ, BREAST-Q) hodnotí jako ty, které prošly adekvátním vývojem a validizačním procesem. Zbývající dotazníky (PBIS, BCTOS, MAS, MBROS-S, MBROS-BI) dle autorů prošly méně pečlivým psychometrickým vývojem.

Chen et al [4] rovněž zmiňují, že vyjma BREAST-Q byly veškeré dotazníky konstruovány na podkladě klasické teorie testů (classical test theory – CTT).

Výstupem naprosté většiny měřicích nástrojů jsou pak data ordinální povahy, což umožňuje porovnání různých populací mezi sebou, ale nedostačuje jako opora pro individuální klinické rozhodování. K zlepšení klinické využitelnosti HRQOL dotazníků by přispělo širší využití postupů teorie odpovědi na položku (item response theory – IRT) a Raschových modelů [4].

Multidimenzionální dotazníky **EORTC QLQ-C30 s modulem** **QLQ-BR23 – European Organization** **for Research and Treatment of Cancer** **Quality of Life Questionnaire-Breast** **Cancer Module**

Dotazník EORTC QLQ-C30 s modulem pro ženy s karcinodem prsu QLQ-BR23 jsou dotazníky určené pro využití v klinických studiích, vyvinuté v rámci Evropské organizace pro výzkum a léčbu rakoviny (EORTC) [8,9]. QLQ-BR23 je 23položkový dotazník určený pacientkám ve všech stádiích onemocnění a pro všechny způsoby podstupované léčby. Dotazník vytváří čtyři funkční škály/položky – tělesný sebeobraz, sexuální fungování, uspokojivost sexuálního života (1 položka) a obavy o zdraví do budoucna (1 položka) a čtyři symptomové škály – vedlejší účinky léčby, symptomy spojené s paží operované strany, symptomy spojené s léčeným prsem a rozrušení ze ztráty vlasů (1 položka). Položky (např. „bolela vás paže nebo rameno?“) jsou hodnoceny na čtyřbodové škále od 1 „vůbec ne“ po 4 „velmi“, tak aby odpověď odpovídala stavu během uplynulých sedmi dnů a během uplynulých čtyř týdnů v případě hodnocení sexuálního života. Samostatné užití QLQ-BR23 není dostačující pro posouzení celkové HRQOL, měl by být administrován společně s dotazníkem EORTC QLQ-C30, který byl vyvinut jako základní dotazník zaměřený na QOL u pacientů s onkologickým onemocněním [9,10]. Jeho 3. verze (1995) obsahuje 30 položek, které vytvářejí pět funkčních škál, devět symptomových škál/položek a škálu celkové HRQOL. Funkční škály hodnotí oblast fyzického fungování, vykonávání každodenních činností, emocionální oblast, kognitivní a sociální oblast. Na symptomových škálách je posuzována

pocitovaná únava, nevolnost, bolest, jednotlivé položky pak hodnotí dušnost, nespavost, ztrátu chuti k jídlu, zácpu, průjem a finanční obtíže způsobené léčbou. Položky (např. „byla jste unavená?“) jsou hodnoceny na čtyřbodové škále od 1 „vůbec ne“ po 4 „velmi“. Položky, které se vztahují k celkové HRQOL (např. „jak byste ohodnotila svoje celkové zdraví v průběhu minulého týdne?“), jsou hodnoceny na sedmibodové škále od 1 „velmi špatně“ po 7 „vynikající“ [10,11]. EORTC v současnosti připravuje modul určený pro posuzování HRQOL u žen po rekonstrukci prsu **QLQ-BR24** – Quality of Life Questionnaire – Module for Breast Reconstruction [12].

FACT-B – Functional Assessment **of Cancer Therapy-Breast Cancer**

FACT-B je sebesposuzovací dotazník pro hodnocení multidimenzionální HRQOL pacientek s karcinodem prsu. Dotazník vznikl v rámci souboru HRQOL dotazníků pro nemocné v léčbě chronického onemocnění FACIT (Funkční posouzení léčby chronického onemocnění) [13]. Jde o modifikaci dotazníku pro osoby s onkologickým onemocněním FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) specificky určenou pacientkám s karcinodem prsu [14]. 4. verze FACT-B (2007) obsahuje čtyři základní subškály (27 položek) dotazníku FACT-G a subškálu pro karcinom prsu (BCS – 10 položek). Subškály generického dotazníku FACT-G hodnotí zdravotní stav (např. „cítím se nemocná“), společenské a rodinné vztahy (např. „má rodina mě citově podporuje“), emocionální stav (např. „obávám se zhoršení svého stavu“) a funkční stav (např. „jsem schopna pracovat“). Subškála pro karcinom prsu (dodatečné starosti) obsahuje specifické symptomy, jako např. „jedna nebo obě paže jsou oteklé nebo citlivé či jsem opatrná ve výběru oblečení“. Položky jsou hodnoceny na pětibodové škále od 0 „vůbec ne“ po 5 „velice“, tak aby odpověď vystihovala stav během posledních sedmi dnů [14,15]. Dotazník je stručný, jeho vyplnění trvá asi 10 min. Je vhodný pro využití v klinických studiích i v klinické praxi [14].

V rámci FACIT dále vznikla osmipoložková zkrácená verze dotazníku **FBSI** – FACT

Breast Symptom Index (2007) [16] a 16položková verze **NFBSI-16** – NCCN-FACT Breast Symptom Index (2010) [17].

Dotazník SLDS-BC – Satisfaction with Life **Domains Scale for Breast Cancer**

SLDS-BC je 32položkový sebesposuzovací dotazník, který posuzuje HRQOL v různých fázích onemocnění od sdělení diagnózy a léčbu po zotavování pacientky. Položky jsou hodnoceny na sedmibodové škále, kde dotazovaná osoba vybírá z obrázků obličejů („emotikonů“) od radostného (1) po velmi smutný (7). Hodnoceno je celkem pět oblastí: sociální fungování (zaměstnání, vztahy s blízkými, celková spokojenost), vzhled (vzhled, váha, životní energie), fyzické fungování (fyzická zdatnost, zdravotní komplikace spojené s léčbou, bolestí), komunikace s poskytovateli lékařské péče (komunikace s lékařem a dalšími zdravotnickými pracovníky) a oblast spirituality (důležitost a přínos osobní spirituality v léčbě) [18]. V porovnání s FACT-B nabízí uživatelsky příjemnější formát pro posuzování QOL a péče v různých fázích onemocnění v klinických podmínkách [7].

Dotazníky vztahující se k tělesnému **sebeobrazu**

BIBCQ – Body Image after Breast Cancer **Questionnaire**

BIBCQ je 53položkový dotazník zaměřený na dlouhodobý vliv léčby karcinomu prsu na tělesný sebeobraz žen, zahrnující šest volitelných položek pro ženy s oběma prsy a dvě volitelné položky specifické pro ženy po mastektomii jednoho či obou prsů. Položky vytvářejí šest škál – zranitelnost (citlivost k nemoci, např. „obávám se o své tělo“), tělesné stigma (potřeba skrývat své tělo, např. „vyhýbám se pohledu na jizvy po operaci“), omezení (pocit vnímané zdatnosti, např. „během dne se cítím ospalá“), hodnocení těla (spokojenost s postavou a vzhledem, např. „jsem spokojená se svou postavou“), viditelnost (obavy o viditelnost tělesných změn spojených s nemocí, např. „mám pocit, že se lidé dívají na moji hrud“) a hodnocení ruky operované strany (symptomy ruky a její vzhled, např. „mám potíže s bolestí ruky“).

Položky jsou hodnoceny na pětibodové škále, podle typu položky buď od 1 „rozhodně nesouhlasím“ po 5 „rozhodně souhlasím“, nebo od 1 „nikdy/téměř nikdy“ po 5 „vždy/téměř vždy“. Dotazník je uživatelsky nenáročný, jeho vyplnění trvá méně než 10 min. Je vhodný pro výzkumné využití [19].

HBIS – Hopwood Body Image Scale

HBIS je 10položkový dotazník zaměřený na zhodnocení změn v tělesném sebeobrazu pacientek s onkologickým onemocněním. Hodnocena je emocionální oblast (např. „cítím se atraktivní“), chování (např. „vyhýbám se lidem kvůli svému vzhledu“) a kognitivní oblast (např. „jsem spokojená se svým vzhledem“). Položky jsou hodnoceny na čtyřbodové škále, od „vůbec ne“ (0 bodů) po „velmi“ (3 body). Z hodnocení jednotlivých položek vyplývá celkové skóre dotazníku, které se pohybuje v rozmezí 0–30 bodů, přičemž 0 bodů ukazuje na žádné symptomy/distress. Dotazník vznikl ve spolupráci s EORTC, čtyři položky z HBIS byly začleněny do dotazníku EORTC-QLQ-Br23. Je vhodný pro využití v klinických studiích [20].

PBIS – Polivy Body Image Scale

PBIS je 13položkový dotazník zaměřený na zhodnocení psychologických dopadů mastektomie u pacientek s karcinodem prsu. Dotazník zjišťuje vnímání sebe sama ve vztahu k ostatním lidem a zahrnuje dimenzi tělesného sebeobrazu, sebepojetí a spokojenosti v intimních vztazích. Pacientky hodnotí položky na šestibodové škále, která se pohybuje od 1 „velmi nespokojena“ po 6 „velmi spokojena“. Dotazník byl odvozen ze starší škály tělesného sebeobrazu (Body Image Scale) [21].

Dotazníky vztahující se k chirurgickým zákrokům (mastektomii, konzervativní léčbě a rekonstrukci prsu)

MBROS-S – Michigan Breast Reconstruction Outcomes Study – Satisfaction Questionnaire

MBROS-S je sedmipolžkový sebesposuzovací dotazník, který byl vytvořen pro účely klinické studie. Posuzuje spokojenost pacientek, které podstoupily rekonstrukci prsu – mastektomii. Pět položek

dotazníku měří obecnou spokojenost (např. „celkově jsem s rekonstrukcí prsu spokojena“), dvě položky estetickou spokojenost s rekonstrukcí prsu (např. „velikost a tvar mých prsou jsou stejné“). Na pětibodové škále pacientky hodnotí položky od 1 „velmi spokojena“ po 5 „velmi nespokojena“ [22].

MBROS-BI – Michigan Breast Reconstruction Outcomes Study – Body Image Questionnaires

MBROS-BI je devítipolžkový sebesposuzovací dotazník vytvořený v rámci klinické studie. Posuzuje spokojenost pacientek, které dříve podstoupily mastektomii, s fyzickým vzhledem po rekonstrukci prsu. Položky (např. „cítím se atraktivní“ či „když se podívám na svou hrud, vzpomenu si na své onemocnění“) jsou hodnoceny na pětibodové škále od 1 „velmi spokojena“ po 5 „velmi nespokojena“. Z hodnocení jednotlivých položek vyplývá celkové skóre dotazníku, které se pohybuje v rozmezí 9–45 bodů, přičemž čím vyšší počet získaných bodů, tím lépe je fyzický vzhled hodnocen [23].

BREAST-Q

BREAST-Q je nový sebesposuzovací dotazník, který se zaměřuje na oblast spokojenosti a HRQOL související s chirurgickými zákroky v oblasti prsou. Je vhodný pro využití v klinických studiích i v klinické praxi [24]. V současnosti existují čtyři specifické moduly dotazníku dle typu podstupovaného zákroku: augmentace, redukce, mastektomie a rekonstrukce po mastektomii. Ve vývoji je modul BREAST-Q pro ženy s karcinodem prsu podstupujících konzervativní chirurgickou léčbu. Jednotlivé moduly dotazníku existují v preoperační a postoperační verzi, aby bylo možné zachytit změnu. Jednotlivé škály jsou na sobě navzájem nezávislé a je možné je administrovat samostatně. Dotazníky posuzují dvě hlavní oblasti. První je oblast HRQOL, kterou tvoří škály posuzující fyzický stav (pocitovaná bolest, problémy s pohybem), psychosociální oblast (tělesný sebeobraz, atraktivita) a oblast sexuality (hodnocení sexuální atraktivity, sebevědomí). Druhá je oblast spokojenosti pacientek, ve které jsou škály hodnotící spojoje-

nost se vzhledem prsou, celková spokojenost s výsledkem zákroku a spokojenost s lékařskou péčí. Modul pro ženy, které podstoupily rekonstrukci prsu, obsahuje navíc ještě škály vztahující se k očekáváním, která mají pacientky od zákroku (např. očekávaná míra podpory zdravotníků, očekávaný vzhled prsou). Modul pro ženy, které podstupují mastektomii, obsahuje 37 položek v preoperační a 63 položek v postoperační verzi. Modul pro pacientky, které absolvují rekonstrukci prsu, obsahuje 42 položek v preoperační a 116 položek v postoperační verzi. Položky ženy hodnotí dle jejich typu na čtyřbodové škále od 1 „velmi nespokojena“ po 4 „velmi spokojena“, třibodové škále od 1 „nesouhlasím“ po 3 „rozhodně souhlasím“, pětibodové škále od 1 „nikdy“ po 5 „vždy“ a čtyřbodové škále od 1 „rozhodně nesouhlasím“ po 4 „rozhodně souhlasím“. Vyplnění celého dotazníku trvá asi 15 min [25].

BCTOS – The Breast Cancer Treatment Outcome Scale

Dotazník BCTOS hodnotí pacientkami vnímané estetické a funkční výsledky léčby karcinomu prsu, které souvisí s HRQOL. Dotazník je určen ženám, které podstoupily konzervativní chirurgickou léčbu (BCT) a radioterapii. Obsahuje 22 položek, které hodnotí tři oblasti – funkční, estetickou a oblast pocitované bolesti spojené s onemocněním a léčbou. Ženy posuzují položky na čtyřbodové škále, kde hodnotí vnímaný rozdíl mezi léčeným a zdravým prsem, od „žádný rozdíl“ po „značný rozdíl“ [26]. Podstatnou limitací dotazníku je, že není využitelný pro ženy s bilaterálním onemocněním [7].

MAS – Mastectomy Attitude Scale

Dotazník MAS je 33položkový dotazník vytvořený v rámci klinické studie. Je zaměřen na postoje k mastektomii u žen, které ji podstoupily. Posuzuje sedm oblastí – negativní pocity spojené s mastektomií, oblast sexuality, spokojenost se vzhledem, životní náhled, skrývání operovaného prsu, otevřenost k tématu mastektomie, vnímaná nutnost mastektomie. Jednotlivé položky ženy hodnotí na čtyřbodové škále od 1 „nesouhlasím“ po 4 „souhlasím“ [27,28].

Dotazníky, které se vztahují k chemoterapii nebo hormonální terapii

BCQ – Breast Cancer Chemotherapy Questionnaire

BCQ je dotazník zkonstruovaný pro využití v klinických studiích specificky zaměřených na ženy, které právě absolvují (nebo v nedávné době absolvovaly) adjuvantní chemoterapii ve II. stadiu karcinomu prsu. Obsahuje 30 otázek, které posuzují sedm oblastí: oblast související se ztrátou vlasů, emocionální dysfunkce, fyzické symptomy, nesnáze a nepohodlí související s léčbou, únavu, nevolnost a životní pohodu. Odpovědi ženy vybírají na sedmibodové škále, kde podle typu položky hodnotí, jak často daný symptom či pocit prožívaly (od 1 „často“ po 7 „vůbec“, příp. od 1 „vůbec“ po 7 „často“), nebo jeho pocíťovanou závažnost a obtíže v uplynulých dvou týdnech (od 1 „mnoho problémů nebo obtíží“ po 7 „žádné problémy nebo obtíže“). Vyplnění dotazníku zabere okolo 15 min [29].

BCPT – Breast Cancer Prevention Trial Symptom Checklist

BCPT je 43položkový sebesposuzovací dotazník zaměřený na subjektivní hodnocení vedlejších účinků využívaný v klinických studiích preventivního využití tamoxifenu u žen ohrožených karcinodem prsu. Dotazník obsahuje seznam fyzických a psychických symptomů, které se při jeho užívání vyskytují. Hodnoceno je celkem osm oblastí – návaly horka, nevolnost, kontrola močového měchýře, vaginální obtíže, bolesti muskuloskeletárního systému, kognitivní obtíže, problémy s váhou a bolesti paže [30,31]. Ženy odpovídají, zda se u nich příznak v uplynulých čtyřech týdnech vyskytl, či nikoli (ano/ne). Pokud se symptom vyskytl, hodnotí dále jeho intenzitu na pětibodové škále od 0 „vůbec“ až po 4 „extrémně“ [30].

FACT-ES – Functional Assessment of Cancer Therapy-Endocrine System

FACT-ES je sebesposuzovací dotazník zaměřený na posouzení subjektivně prožívaných vedlejších účinků hormonální léčby. Dotazník vznikl v rámci souboru HRQOL dotazníků pro nemocné v léčbě chronického onemocnění FACIT [32].

Čtvrtá verze dotazníku (2007) obsahuje čtyři subškály (24 položek) generického dotazníku FACT-G a 19 položek symptomové subškály FACT-ES. Ženy na pětibodové škále hodnotí, zda se u nich v uplynulých sedmi dnech vyskytly jmenované příznaky (např. „mívám návaly horka“ či „zažívám výkyvy nálady“) a jak byly intenzivní – od 0 „vůbec“ až po 4 „velmi“ [33].

Dotazníky dostupné v ČR

V českém jazyce jsou v současné době dostupné výzkumné verze dotazníků organizací EORTC, FACIT a Mapi Research Trust. Jedná se o odborné překlady vytvořené v rámci těchto organizací určené k výzkumnému využití. Ačkoli originální metody prošly poměrně pečlivým validizačním procesem, jejich české ekvivalenty dosud neprošli procesem validizace v ČR. V rámci organizace FACIT byl do češtiny přeložen multidimenzionální dotazník FACT-B, jeho zkrácená verze FBSI a dotazník FACT-ES, který posuzuje subjektivně prožívané účinky hormonální léčby [34]. EORTC vytvořila český překlad generického HRQOL dotazníku určeného osobám s onkologickým onemocněním QLQ-C30, s modulem pro ženy s karcinodem prsu QLQ-BR23 [35]. Výzkumná organizace Mapi Research Trust disponuje českým překladem dotazníku BREAST-Q, přeložen byl modul dotazníku určený ženám po mastektomii a následné rekonstrukci prsu [25]. V českém jazykovém a kulturním prostředí dosud nebyla vyvinuta metoda pro posouzení HRQOL žen s diagnózou karcinomu prsu.

Závěr

Obecným problémem sebesposuzovacích dotazníků specificky zaměřených na HRQOL žen s karcinodem prsu bývá absence jejich validizace. Rovněž je nedostatečně standardizována metodologie vývoje těchto nástrojů. V článku jsme předložili přehled 14 sebesposuzovacích dotazníků specificky zaměřených na HRQOL žen s karcinodem prsu, které prošly formálním vývojem a validizačním procesem. Představené dotazníky jsou ve většině případů využitelné v klinických studiích, ve kterých jsou porovnávány velké soubory dat, ale nejsou

vhodné pro individuální využití v klinické praxi. Většina specifických nástrojů pro měření HRQOL u pacientek s karcinodem prsu nebyla prozatím přeložena do českého jazyka. V českém jazyce jsou dostupné výzkumné verze dotazníků vyvinuté v rámci velkých výzkumných organizací EORTC, FACIT a Mapi Research Trust, metody však dosud nebyly v ČR validizovány. V českém jazykovém a kulturním prostředí vyvinutá metoda pro posouzení HRQOL vztažené k onkologickému onemocnění prsu doposud neexistuje. Nedostatek nástrojů využitelných v našich podmínkách limituje možnosti výzkumu na poli HRQOL žen s diagnózou karcinomu prsu v ČR i klinickou péčí o tyto pacientky. Současně se nabízí velký prostor pro validizační studie.

Literatura

1. Dusek L, Mužík J, Malusková D et al. Cancer incidence and mortality in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2014; 27(6): 406–423. doi: 10.14735/amko2014406.
2. Skovajsová M, Májek O, Daneš J et al. Výsledky národního programu screeningu karcinomu prsu v České republice. *Klin Onkol* 2014; 27 (Suppl 2): 69–78. doi: 10.14735/amko20142569.
3. Dušek L, Májek O, Mužík J et al. Vývoj epidemiologie zhoubných nádorů prsu u žen dle nových dat Národního onkologického registru ČR a dalších datových zdrojů. *Prakt Gyn* 2013; 17(1): 31–39.
4. Chen C, Cano S, Klassen A et al. Measuring quality of life in oncologic breast surgery: a systematic review of patient reported outcome measures. *Breast Journal* 2010; 16(6): 587–597. doi: 10.1111/j.1524-4741.2010.00983.x.
5. Pusic AI, Chen CM, Cano S et al. Measuring quality of life in cosmetic and reconstructive breast surgery: a systematic review of patient-reported outcomes instruments. *Plast Reconstr Surg* 2007; 120(4): 823–837.
6. Swaroop R, Nalini R, Sridhar S et al. Quality of life assessment in breast cancer patients: the need of stratification of patients and of the use of appropriate questionnaires. *J Cancer Res Ther* 2013; 9(4): 760. doi: 10.4103/0973-1482.126496.
7. Kanatas A, Velikova G, Roe B et al. Patient-reported outcomes in breast oncology: a review of validated outcome instruments. *Tumori* 2012; 98(6): 678–688. doi: 10.1700/1217.13489.
8. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al. The EORTC QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365–376.
9. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JL et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality of life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol* 1996; 14(10): 2756–2768.
10. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K et al. The EORTC QLQ-30 Scoring Manual. (3rd ed.) [Internet]. EORTC Quality of Life Group; 2001 [cited 2015 Mar 10]. Available from: <http://groups.eortc.be/qol/manuals>.
11. EORTC QLQ-C30, version 3.0 [Internet]. EORTC Quality of Life Group; 1995 [cited 2015 Mar 10]. Available from: <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30>.

12. Winters ZE, Balta V, Thomson HJ et al. Phase III development of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire module for women undergoing breast reconstruction. *Br J Surg* 2014; 101(4): 371–382. doi: 10.1002/bjs.9397.
13. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) measurement system: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 79.
14. Brady MJ, Cella DF, Mo F et al. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-breast quality-of-life instrument. *J Clin Oncol* 1997; 15(3): 974–986.
15. FACT-B, version 4.0 [Internet]. FACIT; 2007 [cited 2015 Mar 10]. Available from: <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>.
16. Lee CF, Ng R, Wong NS et al. Measurement properties of the eight-item abbreviated functional assessment of cancer therapy-breast symptom index and comparison with its 37-item parent measure. *J Pain Symptom Manage* 2013; 45(4): 782–791. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.03.012.
17. Garcia SF, Rosenbloom SK, Beaumont JL et al. Priority symptoms in advanced breast cancer: development and initial validation of the National Comprehensive Cancer Network-Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Cancer Symptom Index (NFBSCI-16). *Value Health* 2012; 15(1): 183–190. doi: 10.1016/j.jval.2011.08.1739.
18. Spagnola S, Zabora J, Brintzenhofesoc K et al. The satisfaction with life domains scale for breast cancer (SLDS-BC). *Breast J* 2003; 9(6): 463–471.
19. Baxter NN, Goodwin PJ, McLeod RS et al. Reliability and validity of the body image after breast cancer questionnaire. *Breast J* 2006; 12(3): 221–232.
20. Hopwood P, Fletcher I, Lee A et al. A body image scale for use with cancer patients. *Eur J Cancer* 2001; 37(2): 189–197.
21. Polivy J. Psychological effects of mastectomy on a woman's feminine self-concept. *J Nerv Ment Dis* 1977; 164(2): 77–87.
22. Alderman AK, Wilkins EG, Lowery JC et al. Determinants of patient satisfaction in post mastectomy breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106(4): 769–776.
23. Wilkins EG, Cederna PS, Lowery JC et al. Prospective analysis of psychosocial outcomes in breast reconstruction: one-year postoperative results from the Michigan Breast Reconstruction Outcome study. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106(5): 1014–1025.
24. Pusic AL, Klassen AF, Scott AM et al. Development of a new patient-reported outcome measure for breast surgery: the BREAST-Q. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124(2): 345–353. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181aee807.
25. BREAST-Q Users Manual, version 1.0 [Internet]. Memorial Sloan Kettering Cancer Center; 2012 [cited 2015 Mar 10]. Available from: <https://webcore.mskcc.org/breastq/qscore/qscore-manual.pdf>.
26. Stanton AL, Krishnan L, Collins CA. Form or function? Part 1. Subjective cosmetic and functional correlates of quality of life in women treated with breast-conserving surgical procedures and radiotherapy. *Cancer* 2001; 91(12): 2273–2281.
27. Feather BL, Wainstock JM, Remington A et al. Post-mastectomy educational needs and social support. *J Cancer Educ* 1988; 3(2): 135–144.
28. Feather BL, Wainstock JM. Perceptions of post-mastectomy patients. Part II. Social support and attitudes towards mastectomy. *Cancer Nursing* 1989; 12(5): 301–309.
29. Levine MN, Guyatt GH, Gent M et al. Quality of life in stage II breast cancer, an instrument for clinical trials. *J Clin Oncol* 1988; 6(12): 1798–1810.
30. Ganz PA, Day R, Ware JE Jr et al. Base-line quality-of-life assessment in the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Breast Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(18): 1372–1382.
31. Day R, Ganz PA, Costantino JP et al. Health-related quality of life and tamoxifen in breast cancer prevention: a report from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Clin Oncol* 1999; 17(9): 2659–2669.
32. Fallowfield LJ, Leaity SK, Howell A et al. Assessment of quality of life in women undergoing hormonal therapy for breast cancer: validation of an endocrine symptom subscale for the FACT-B. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 55(5): 189–199.
33. FACT-ES, version 4.0, [Internet]. FACIT; 2007 [cited 2015 Mar 10]. Available from: <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>.
34. Facit.org [homepage on the Internet]. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; c2010 [cited 2015 Mar 10]. Available from: <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>.
35. Eortc.be [homepage on the Internet]. EORTC Quality of Life Department. Brussels, Belgium; [cited 2015 Mar 10]. Available from: <http://groups.eortc.be/qol/why-do-we-need-modules>.

Význam mikroRNA u glioblastomových kmenových buněk

The Relevance of MicroRNAs in Glioblastoma Stem Cells

Kleinová R.¹, Slabý O.^{1,2}, Šána J.^{1,2}

¹ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

² Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Multifonní glioblastom je nejčastější intrakraniální malignitou astrocytárního původu dospělé populace. I přes absolvování komplexní terapie skládající se z maximální možné chirurgické resekce, adjuvantní konkomitantní chemoradioterapie s temozolomidem a následného podání temozolomidu v monoterapii se medián přežití pacientů pohybuje pouze mezi 12 a 15 měsíci od stanovení diagnózy. Za touto špatnou prognózou stojí jednak velmi často nemožnost dosažení dostatečně radikální chirurgické resekce a dále značná rezistence nádoru k adjuvantní léčbě, jež je v současné době velmi často dávána do souvislosti s přítomností tzv. glioblastomových kmenových buněk. Tyto buňky, stejně jako normální kmenové buňky, disponují několika unikátními vlastnostmi, jako jsou schopnost sebeobnovy, diferenciace a neomezeného, avšak pomalého buněčného dělení. Jejich rezistence ke konvenční terapii pak zcela jistě souvisí i se zvýšenou expresí DNA reparačních enzymů, antiapoptotických faktorů a mnohočetných lékových transportérů. Cílené ovlivnění těchto unikátních vlastností by proto mohlo být novým slibným terapeutickým přístupem vedoucím k zefektivnění léčby a zlepšení prognózy pacientů s multifonním glioblastomem. Jednou z možností, jak úspěšně ovlivňovat zmíněné vlastnosti, je cílená regulace mikroRNA (miRNA). Tyto krátké nekódující molekuly RNA posttranskripčně reprimují expresi více než 2/3 celkového počtu lidských genů, jež jsou mimo jiné součástí signálních drah spojovaných právě s kmenovými vlastnostmi buněk. Mimoto pozměněné hladiny některých miRNA byly pozorovány u mnoha nádorových onemocnění, včetně multifonního glioblastomu.

Klíčová slova

nádorové kmenové buňky – multifonní glioblastom – mikroRNA

Summary

Glioblastoma multiforme is the most common intracranial malignancy of astrocyte origin in adults. Despite complex therapy consisting of maximal surgical resection, adjuvant concomitant chemoradiotherapy with temozolomide followed by temozolomide in monotherapy, the median of survival ranges between 12 and 15 months from diagnosis. This infaust prognosis is very often caused by both impossibility of achieving of sufficient radical surgical resection and tumor resistance to adjuvant therapy, which relates to the presence of glioblastoma stem cells. Similarly to normal stem cells, glioblastoma stem cells are capable of self-renewal, differentiation, and unlimited slow proliferation. Their resistance to conventional therapy is also due to higher expressions of DNA repair enzymes, antiapoptotic factors and multidrug transporters. Therefore, targeting these unique properties could be a novel promising therapeutic approach leading to more effective therapy and better prognosis of glioblastoma multiforme patients. One of the approaches how to successfully regulate above-mentioned properties is targeted regulation of microRNAs (miRNAs). These small non-coding RNA molecules post-transcriptionally regulate expression of more than 2/3 of all human genes that are also involved in stem cell associated signaling pathways. Moreover, deregulated expression of some miRNAs has been observed in many cancers, including glioblastoma multiforme.

Key words

cancer stem cells – glioblastoma multiforme – microRNA

Práce byla podpořena grantovým projektem IGA MZ ČR NT13514-4/2012 a projektem „CEITEC – Středoevropský technologický institut“ (CZ.1.05/1.1.00/02.0068).

This study was supported by grant of Internal Grant Agency of the Czech Ministry of Health No. NT13514-4/2012 and project „CEITEC – Central European Institute of Technology“ (CZ.1.05/1.1.00/02.0068).

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

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

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

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



Mgr. Jiří Šána

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: sana.jiri@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 12. 5. 2015

Přijato/Accepted: 10. 9. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015338>

Úvod

Multiformní glioblastom (glioblastoma multiforme – GBM) patří do skupiny high-grade astrocytomů a s incidencí 3,55 nových případů na 100 000 lidí ročně se řadí mezi nejčastěji se vyskytující intrakraniální malignity [1]. Tento nádor je tvořen rychle rostoucí masou málo diferencovaných astrocytů, která často prorůstá do okolní tkáně. Bývá velmi silně vaskularizován, špatně ohraničen a často inklinuje k nekrotizaci. Léčba je založena na maximální možné chirurgické resekci tumoru následované konkomitantní chemoradioterapií s temozolomidem (TMZ) a adjuvantním TMZ v monoterapii [2]. I přes tuto vysoce intenzivní léčbu je prognóza pacientů infaustní s mediánem celkového přežití (overall survival – OS) přibližně 12–15 měsíců od stanovení diagnózy [3].

Podle současných studií je jedním z důvodů špatné prognózy mnoha nádorových onemocnění malá populace nádorových buněk vyznačující se unikátními vlastnostmi, jako jsou schopnost sebeobnovy, diferenciace a neomezené proliferace. Tyto buňky disponují rovněž zvýšenou rezistencí k podávané léčbě, a stojí tak pravděpodobně za vznikem časných recidiv. Pro svoji podobnost se zdravými kmenovými buňkami bývají označovány jako nádorové kmenové buňky (carcinoma stem cells – CSCs) nebo také tumor iniciující buňky (tumor-initiating cells – TICs) [4]. Cílená regulace CSCs by tedy na základě současných poznatků mohla významně zefektivnit terapii mimo jiné i u GBM, kde byly tyto buňky mnohokrát pozorovány [5].

Jedna z možností, jak efektivně zasahovat do biologie CSCs, je skrze cílenou regulaci mikroRNA (miRNA), krátkých nekódujících RNA, které jsou schopné vazbou na cílovou molekulu mediátorové RNA (mRNA) posttranskripčně regulovat genovou expresi. Bylo prokázáno, že jsou tyto 18–25 nukleotidů dlouhé molekuly zapojené v regulaci většiny důležitých buněčných procesů, jako je proliferace, diferenciace, apoptóza anebo řízení buněčného cyklu. Není proto divu, že změna v expresi několika miRNA často vede na úrovni buňky k fatálním následkům ústícím až v její ma-

ligní transformaci [6]. MiRNA hrají klíčovou roli rovněž v biologii CSCs, kde se podílejí na udržování jejich jedinečných vlastností. Předpokládá se tedy, že by cílené ovlivnění konkrétních miRNA v CSCs mohlo vést ke ztrátě „stem-like“ fenotypu těchto buněk, což by v klinickém důsledku mohlo zefektivnit terapii, prodloužit čas do progresu onemocnění, a tedy i OS pacientů s prognosticky nepříznivými nádorovými onemocněními, mezi které se zcela jistě řadí i GBM [7].

Historie a biologie CSCs

Teorie CSCs je poměrně novým pohledem na nádorovou transformaci. Její kořeny však sahají až do 1. poloviny 20. století, kdy bylo zjištěno, že nádorová tkáň vykazuje značnou buněčnou heterogenitu a že dokonce i jednotlivé buňky jsou schopné iniciovat vznik nového nádoru [8]. Další výzkumy pak ukázaly, že některé nádorové buňky jsou multipotentní, a tedy schopné diferenciace do více buněčných podtypů [9].

Přímé důkazy o existenci CSCs však přinesly až na začátku 90. let 20. století nové technologie, jako je metoda FACS (fluorescence-activated cell sorting) a přístupy založené na transplantaci buněk do imunodeficientních myší. V roce 1994 Lapidot et al. vyzolovali z akutní myeloidní leukemie na základě exprese markerů hematopoetických buněk ($CD34^+CD38^-$) buněčnou populaci, která vykazovala vysoce tumorogenní vlastnosti. Tyto buňky dnes označujeme jako nádorové kmenové (CSCs) nebo tumor iniciující (TICs) buňky [10]. Ovšem až v roce 2003 se podařilo poprvé vyzolovat CSCs i ze solidního nádoru, konkrétně z karcinomu prsu. Tyto buňky exprimující stejně jako normální kmenové buňky povrchové markery $CD44^+CD24^{-/low}$ byly po implantaci do imunodeficientních myší schopné iniciovat růst nového nádoru [11]. Poté následovaly studie, které potvrdily existenci CSCs i v dalších typech nádorových onemocnění: kolorektálním karcinomu, melanomu a u nádorů mozku včetně GBM [12–15].

Teorie CSCs předpokládá, že jsou buňky nádoru, stejně jako v případě nor-

mální zdravé tkáně hierarchicky uspořádány, přičemž na vrcholu stojí malá populace buněk dnes známá jako CSCs. Jejich původ je však doposud zahalen mnoha nejasnostmi. Nejčastěji diskutovanou teorií je, že vznikají ze somatických kmenových buněk tkáně, ze které se nádor vyvinul. Tuto hypotézu podporuje fakt, že somatické kmenové buňky jsou jedny z nejdéle žijících buněk. Jsou tedy vystaveny delšímu působení genotoxických vlivů než ostatní buňky a díky tomu se u nich mohou nakumulovat mutace vedoucí až k nádorové transformaci. Podle jiných autorů za vznikem CSCs stojí dediferenciace progenitorových nebo více diferencovaných nádorových buněk, kdy vlivem mutací získávají tyto buňky vlastnosti buněk kmenových [16,17].

Mezi tyto unikátní vlastnosti patří i schopnost sebeobnovy a diferenciace. CSCs jsou tedy stejně jako jejich nenádorové analogy schopny asymetrického dělení, při kterém vzniká jedna buňka mateřského fenotypu a jedna buňka diferencovaná. Mechanismy zajišťující správnou funkci těchto vlastností podléhají v normálních kmenových buňkách přísné regulaci. Právě mutace, které do těchto schopností a signalizačních drah s nimi souvisejících zasahují, jsou jedním z předpokladů neoplastické transformace [17,18]. V tomto kontextu jsou nejčastěji zmiňovány signální dráhy Wnt, Notch a Hedgehog [19–22].

Přítomnost CSCs do značné míry vysvětluje nízkou efektivitu konvenční terapie u některých nádorových onemocnění. Tato terapie je totiž zaměřena především na rychle se dělící buňky nádoru. Avšak jak již bylo zmíněno, CSCs se většinu času vyskytují v tzv. klidovém stadiu buněčného cyklu, a tedy rychlost jejich proliferace není tak rapidní. To poskytuje buňce dostatečný čas, aby oprávil poškozenou DNA, v čemž jí navíc významně pomáhají zvýšené hladiny DNA reparačních enzymů a ABC transportérů (transportéry lékové rezistence) [17,18]. Dokonce bylo zjištěno, že CSCs, kterým se podařilo uniknout chemoterapii, byly více rezistentní a tuto vlastnost následně předávaly i svým dceřiným buňkám. Tato skutečnost tak koresponduje s faktem, že rekurentní tumory bývají

často k léčbě méně citlivé než primární nádor [23].

Glioblastomové kmenové buňky

Glioblastomové kmenové buňky (glioblastoma stem cells – GSCs) pocházejí pravděpodobně z neurálních kmenových buněk. Nasvědčuje tomu i skutečnost, že poprvé byly z GBM tkáně vyizolovány na základě exprese povrchového glykoproteinu CD133, jehož přítomnost je typická pro normální neurální kmenové buňky (neural stem cells – NSCs). GSCs, stejně jako NSCs rostou v bezsérovém mediu jako suspenzní sférické buněčné kolonie neboli neurosféry a vyznačují se expresí stejných identifikujících markerů [12,15,24]. Historicky nejvíce používaným markerem GSCs je již zmiňovaný CD133, který se však na základě posledních studií jeví jako nepřiliš specifický [14,25,26]. Mnohem větší specifita je v současné době přisobována molekulě CD15 [27] a cytoskeletálnímu proteinu nestinu, jehož exprese se mimo jiné u gliomů ukázala být negativním prognostickým faktorem. V dnešní době se ale nabízí i další možnosti izolace GSCs nevyžadující použití povrchových markerů. Zajímavým způsobem identifikace této buněčné populace je kupříkladu již zmiňovaný fakt, že GSCs jsou pomalu se dělící buňky. Fluorescenční barvivo PKH-26 se naváže na povrch cytoplazmatické membrány buněk a s každým následným buněčným dělením se jeho množství na buňce sníží o polovinu. Dceřiné buňky proto vykazují nižší fluorescenční aktivitu než buňka mateřská. Pomocí FACS lze tedy následně identifikovat GSCs jako nejvíce fluorescenčně aktivní buňky v suspenzi [28]. Jiný způsob izolace GSCs je založen na schopnosti buněk aktivně se zbavovat škodlivých látek. Jde o metodu izolace tzv. side population, u které byla detekována zvýšená hladina ABC transportérů a jež rovněž disponuje kmenovými vlastnostmi [29].

Pro GSCs je typická perivaskulární lokalizace a jejich výskyt byl také objeven v okolí nekrotických ložisek, což dokládá fakt, že je stem-like fenotyp těchto buněk značnou mírou závislý na okolním mikroprostředí. Často diskutován je vliv hypoxie na chování GSCs [30].

Hypoxie indukuje expresi HIF (hypoxia-inducible factor), který zvyšuje schopnost sebeobnovy jak GSCs, tak i non-GSCs. Zatímco HIF1 α je exprimován i neurálními kmenovými buňkami, HIF2 α je typický pouze pro GSCs, což z něj v podstatě činí ideální terapeutický cíl [31].

Správná identifikace a izolace GSCs je tedy klíčovým krokem pro další výzkum. Jejich eliminace, případně diferenciaci by mohla mít velký terapeutický význam a mohla by přinést novou naději pacientům postiženým GBM.

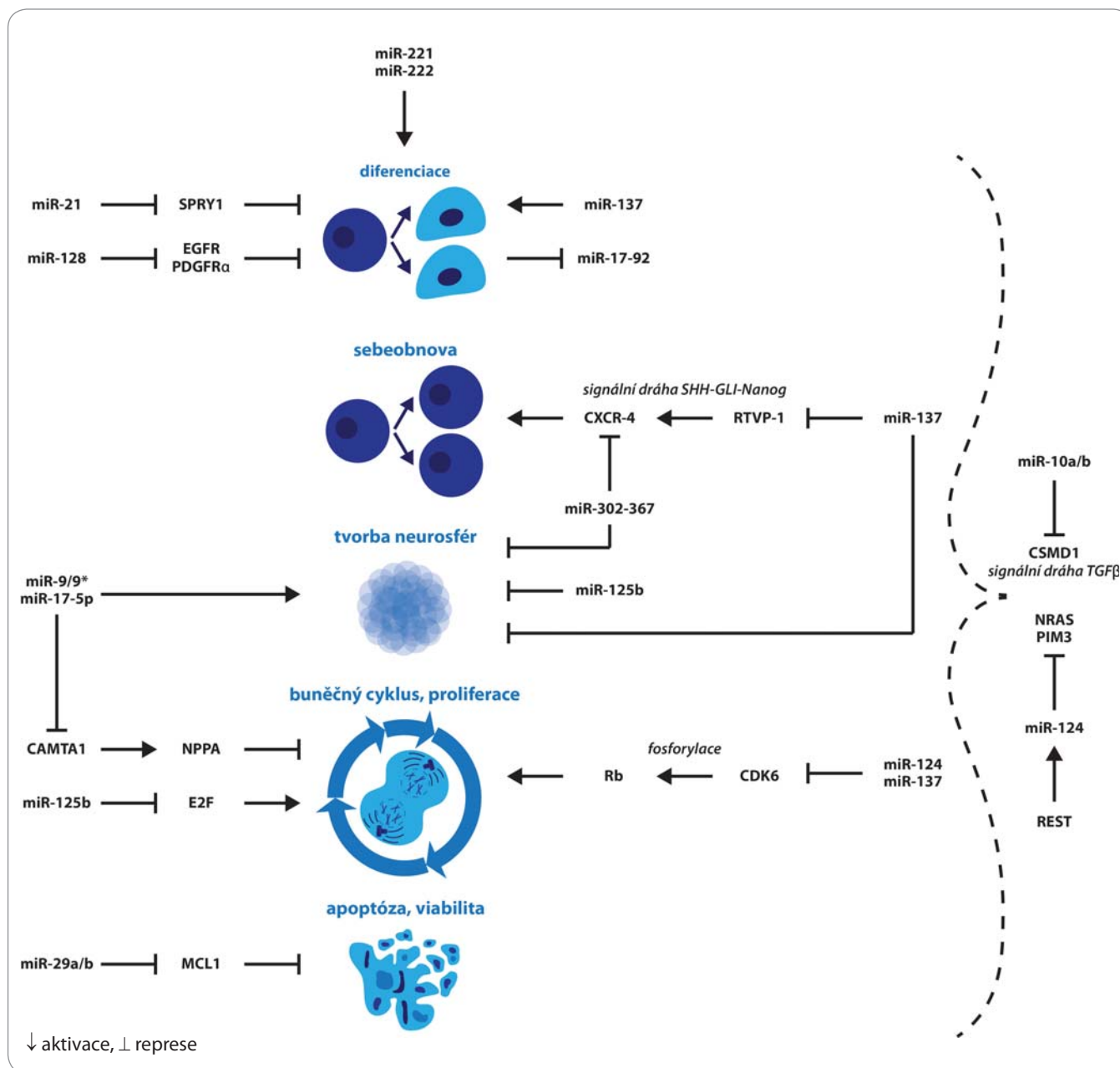
Význam miRNA v regulaci kmenových vlastností GSCs

MiRNA jsou krátké molekuly RNA se značným potenciálem regulovat genovou expresi. Podle současných výzkumů tvoří geny pro miRNA asi 3 % lidského genomu, ale jsou schopny ovlivňovat expresi až 60 % kódujících lidských genů [32,33]. Jejich regulační efekt se tedy samozřejmě uplatňuje ve většině důležitých buněčných procesů, jako je proliferace, diferenciaci, apoptóza, buněčný cyklus a stejně tak udržování kmenových vlastností buněk [6]. Regulační schopnosti miRNA jsou tak zapojeny i do biologie GSCs, což činí z těchto molekul ohnisko zájmu mnoha výzkumných kolektivů. Cílená regulace miRNA, které jsou zapojeny do řízení kmenových vlastností GSCs, by totiž mohla být využita jako nový efektní přístup léčby nádorových chorob, včetně GBM [7].

Tato strategie však v sobě skrývá mnohá úskalí. GSCs jsou velmi blízké NSCs a mechanismy udržující jejich kmenovost jsou často stejné či podobné u obou těchto buněčných populací. Důležité tedy je, aby léčba zaměřující se na GSCs cílila opravdu jenom na tyto buňky. Lang et al proto za použití metody hlubokého sekvenování identifikovali miRNA, které jsou rozdílně exprimované mezi těmito buněčnými populacemi, a tím získali sadu potenciálních terapeutických cílů pro cílenou léčbu, která cílí pouze na GSCs, a nikoli na NSCs. Signifikantně zvýšenou hladinu v GSCs vykazovaly miR-10a, miR-10b a miR-140-5p. Naopak snížená exprese byla detekována u miR-874 a miR-124. Jako přímý cíl miR-10a a miR-10b byl identifikován nádorový supresor CSMD1 (CUB and

SUSHI multiple domain protein 1), jehož ztráta nebo snížená hladina byly zaznamenány i u jiných typů nádorů [34,35]. Tento transmembránový protein je podle některých studií zapojen do signalizace TGF- β (transforming growth factor β), jež patří mezi hlavní regulátory kmenovosti a rovněž se podílí na mechanismech buněčného růstu a apoptózy [36,37]. Regulační vliv této miRNA byl popsán také pro další geny zapojené v nádorové transformaci, jako je PTEN (phosphatase and tensin homolog), STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), SDC-1 (syndecan 1), TIAM1 (T-cell lymphoma invasion and metastasis 1), NF-1 (neurofibromin 1). Inhibice miR-10b v GSC a GBM buňkách měla za následek výrazné snížení proliferace, migrace, invazivity a buněčného růstu, a to zejména v případě GSC [38].

Mezi přímé cíle nádorově supresorové miR-124 pak patří jednak známý onkogen NRAS (neuroblastoma RAS viral (v-ras) oncogene homolog), jenž je zapojen do procesu proliferace, diferenciaci a schopnosti přežívání buněk, a dále serin/treonin kináza PIM3 (Pim-3 proto-oncogene, serine/threonine kinase) modující buněčný cyklus [34]. MiR-124 byla rovněž identifikována jako cíl transkripčního faktoru REST (RE1-silencing transcription factor), jednoho z hlavních represorů neurální diferenciaci. Mezi její další cílové molekuly totiž patří fosfatáza SCP-1 (sarcoplasmic calcium-binding protein 1), která výrazně potlačuje neurální diferenciaci [39,40]. Silber et al rovněž potvrdili zapojení miR-124 spolu s miR-137 do procesu diferenciaci, a to jak v NSCs, tak i v mozkových CSCs. Obě tyto miRNA ovlivňují proliferaci GBM buněčných linií prostřednictvím přímé inhibice cyklin dependentní kinázy 6 (CDK6), která se skrze fosforylaci proteinu Rb (retinoblastoma) podílí na řízení buněčného cyklu [41]. Bylo rovněž zjištěno, že supresorová miR-137 vykazuje v GBM z důvodu hypermetilace svého promotoru sníženou hladinu. Exprese této molekuly pak narůstá s mírou diferenciaci NSCs i GSCs. Po transfekci pre-miR-137 do GSCs klesá u těchto buněk schopnost sebeobnovy, tvoření neurosfér a rovněž exprese markerů kmenových buněk



Obr. 1. Zapojení miRNA v regulaci biologických vlastností GSCs.

Oct4 (POU class 5 homeobox 1), Nanog (Nanog homeobox), Sox2 (SRY (sex determining region Y)-box 2) a Shh (Sonic hedgehog). MiR-137 reguluje kmenové vlastnosti GSCs skrze svůj přímý cíl RTVP-1 (GLI pathogenesis-related 1 – GLIPR-1), jehož exprese přímo koreluje se stupněm malignity astrocytomů. RTVP-1 zvyšuje expresi CXCR-4 (chemokine (C-X-C motif) receptor 4), který je zapojen v signalizaci SHH-GLI-Nanog, a tím přispívá ke zvýšení schopnosti sebeobnovy buněk [42]. Tumorigenní

a invazivní marker CXCR-4 je přímým cílem klastru miR-302-367, a proto se i tato skupina miRNA pravděpodobně podílí na inhibici sebeobnovy, invazivity a infiltrace GBM iniciujících buněk. Mechanismus tohoto působení je pak rovněž připisován ovlivnění signální dráhy SHH-Gli-Nanog, ve které, jak už bylo uvedeno, je CXCR-4 zapojen. Po zvýšení hladiny miR-302-367 v GSCs došlo k poklesu schopnosti tvořit neurosféry a naopak ke zvýšení exprese astrocytárního markeru GFAP (glial fibrillary acidic

protein), což dokládá zapojení tohoto klastru i do procesu diferenciace [43]. Další miRNA zapojená do procesu diferenciace je miR-128. Po jejím zvýšení dochází k indukci diferenciace, a tudíž poklesu markerů kmenovosti, jako je Nestin nebo Sox2. Jejimi přímými cíli jsou známé mitogenní tyrozinkinázy EGFR (epidermal growth factor receptor) a PDGFR α (platelet-derived growth factor receptor, α polypeptide), u nichž už v předešlých studiích byl prokázán inhibiční vliv na neurální diferenciaci [44–46].

Aldaz et al se zaměřili na identifikaci molekul miRNA, jejichž exprese se během diferenciace GSCs mění, a tudíž se dá předpokládat jejich přímé zapojení do tohoto procesu. Míra exprese miR-93 a miR-106 se během diferenciace snižovala, naopak u miR-21, miR-29a, miR-29b, miR-221 a miR-222 se zvyšovala. Inhibice miR-221/222 v diferencujících GSCs měla za následek nárůst exprese proteinu nestin, ale pokles astrocytárních (GFAP) a neurálních markerů (neuron-specific class III beta-tubulin – TUJ1). Tento trend nebyl pozorován v případě miR-29a/b. Jejich zvýšení v GSCs nevyvolalo žádné změny v expresi markerů kmenovosti ani v diferenciaci, ale vedlo k prokazatelnému snížení viability a zvýšení apoptózy. MiR-29a/b jsou do procesu apoptózy zapojeny skrze svůj přímý cíl, antiapoptický protein Mcl-1 patřící do rodiny apoptických regulátorů Bcl-2. Překvapením studie bylo zjištění výrazné prodiferenční role miR-21, mnohými studiemi postulovanou jako miRNA se silně onkogenními vlastnostmi. Po zvýšení této miRNA v GSCs opět došlo ke snížení exprese nestinu a nárůstu TUJ1 a GFAP. Jejím přímým cílem byl určen SPRY1 (sprouty homolog 1, antagonist of FGF signaling (Drosophila)), který byl již dříve popsán jako inhibitor neurální diferenciace v myších embryonálních kmenových buňkách [47]. MiR-221/222 i miR-21 jsou všeobecně známé pro své onkogenní vlastnosti [48,49]. Ve výše popsané studii však autoři polemizují, že pokud by léčba cílila na tyto miRNA, neměla by požadovaný efekt zabráňující vzniku recidiv právě kvůli zapojení těchto miRNA do procesu diferenciace [47]. Schraivogel et al se zaměřili na rozdíly v expresním profilu miRNA mezi CD133⁺ a CD133⁻ buňkami. CD133, jak již bylo uvedeno, je jedním z nejpoužívanějších markerů pro identifikaci a izolaci GSCs. MiR-9/9*, miR-15b, miR-17-5p, miR-106 vykazovaly nejvyšší expresi u CD133⁺ buněk, miR-221/222, miR-27, miR-21 zase u CD133⁻ buněk. Cílená inhibice miR-9/9* a miR-17-5p vedla k redukci CD133⁺ buněk a jejich schopnosti tvořit neurosféry. Jako možný cíl těchto dvou miRNA byl identifikován transkripční faktor CAMTA1 (calmodu-

lin binding transcription activator 1), který indukuje expresi krátkého sekretovaného proteinu NPPA (natriuretic peptide A) a jeho receptoru, jež se podílí na inhibici proliferace [50]. Jiná výzkumná skupina zase uvedla, že k nejvíce sníženým miRNA v CD133⁺ oproti CD133⁻ buňkám patří miR-125b, jež je zapojena do řízení proliferace. Jejím přímým cílem je totiž člen rodiny E2F (E2F transcription factor), což jsou významní regulátoři buněčného cyklu. Po zvýšení její hladiny v CD133⁺ buňkách došlo k repressi exprese nestinu a CD133 a schopnosti těchto buněk tvořit neurosféry [51]. Exprese miR-17-92 se během diferenciace snižuje, což dokládá jejich význam v udržování kmenových vlastností GSCs. Tento klastér je zapojen v řízení proliferace a apoptózy skrze své cíle CDKN1A (cyclin-dependent kinase inhibitor 1A), E2F1 a PTEN. Jako přímý cíl této molekuly byl rovněž určen růstový faktor pojivové tkáně CTGF (connective tissue growth factor), který váže VEGFA (vascular endothelial growth factor A) a tím přispívá k inhibici nádorové angiogeneze [52]. Zapojení miRNA v regulaci biologických vlastností a exprese vybraných markerů u GSCs je shrnuto na obr. 1, resp. tab. 1.

Význam miRNA v chemoradiorezistenci GBM

Léčba GBM je založena na maximální možné chirurgické resekci tumoru následované konkomitantní chemoradioterapií s TMZ. Tato adjuvantní terapie však téměř ve všech případech selhává a u pacientů dochází k časnému relapsu onemocnění způsobeného pravděpodobně přítomností rezistentních GSCs. Právě molekuly miRNA byly mnohokrát popsány jako regulátory chemoradiorezistence u mnoha nádorových onemocnění včetně GBM. Z tohoto pohledu skrývá ve svém působení značný terapeutický potenciál miR-211, která výrazně zvyšuje senzitivitu GBM buněk k chemoradioterapii. Tato miRNA mimo jiné cílí MMP-9 (matrix metalloproteinase 9), čímž výrazně přispívá ke snížení invazivity a migrace GSCs. Samotná radioterapie způsobila nárůst MMP-9, a tím i invazivity a migrace. V kombinaci s miR-211 a inhibitorem MMP-9 však došlo k jejich výraznému snížení a rov-

Tab. 1. Zapojení miRNA v regulaci exprese vybraných markerů u GSCs.

	Regulovaná miRNA	Sledovaný marker
navýšení exprese miRNA	miR-137	↓ Oct-4
		↓ Nanog
		↓ Sox2
		↓ Shh
	miR-302-367	↑ GFAP
	miR-128	↓ Nestin
snížení exprese miRNA	miR-21	↓ Sox2
		↓ Nestin
		↑ GFAP
		↑ TUJ1
	miR-125b	↓ Nestin
		↓ CD133
	miR-221/222	↑ Nestin
		↓ GFAP
		↓ TUJ1
	miR-9/9*	↓ CD133
	miR-17-5p	↓ CD133

↑ zvýšení exprese sledovaného markeru, ↓ snížení exprese sledovaného markeru

GSCs – glioblastoma stem cells

něž ke zvýšení apoptózy. Inhibice MMP-9 vede i k indukci apoptózy skrze iniciační kaspázu 9. Především studiemi bylo zjištěno, že samotné podání TMZ vede k navýšení mnohočetných lékových transportérů v plazmatické membráně, které jsou schopny aktivní exkrece škodlivých látek ven z buňky. Buňky vystavené společnému působení TMZ, miR-211 a MMP-9 inhibitoru toto zvýšení nevykazovaly, což dokládá značné ambice této miRNA v budoucí cílené léčbě [53]. Další miRNA, která by se mohla podílet na regulaci mnohočetných lékových transportérů a tím i chemorezistence GSCs je miR-328 [54]. Jako cíl této miRNA byl totiž určen ABCG2 (ATP-binding cassette, sub-family G), který rovněž patří do rodiny mnohočetných lékových transportérů a významnou mírou přispívá k lékové rezistenci buněk [55]. Přítomnost to-

hoto transportéru je charakteristická pro tzv. side-population buňky, jež disponují zvýšenou tumor iniciační kapacitou, schopností sebeobnovy a multipotencí, tedy vlastnostmi typickými pro kmenové buňky [54]. Zvýšení senzitivity GSCs k chemoterapii způsobuje také inhibice miR-21. Tato miRNA se účastní regulace apoptózy skrze Bax (Bcl-2-associated X protein) a Bcl-2 (B-cell CLL/lymphoma 2). Její inhibice způsobuje také proapoptického Bax na úkor antiapoptického Bcl-2, což má za následek celkové zvýšení apoptózy GSCs. Zhang et al zjistili, že tento efekt se v kombinaci inhibice miR-21 a podání TMZ ještě znásobuje [56].

Závěr

Přestože je GBM nádorové onemocnění s velmi nízkou incidencí, jedná se o velmi agresivní malignitu do značné míry rezistentní ke konvenční terapii, a tedy s infaustní prognózou. Z tohoto důvodu je mu v poslední době vědeckými pracovníky věnována stále větší pozornost ve snaze objevit nové terapeutické přístupy umožňující překlenout zmiňovanou necitlivost k léčbě a prodloužit tak OS pacientů s tímto onemocněním. Nadějným terapeutickým cílem se zdají být GSCs, jež jsou pravděpodobně jednou z příčin biologicky nepříznivého chování tumoru. Jejich cílené ovlivnění prostřednictvím miRNA, přirozených regulátorů genové exprese, by pak mohlo vést k zvýšení senzitivity GBM k adjuvantní terapii, významnému prodloužení času do progresu onemocnění, a tedy i zlepšení celkové prognózy pacientů.

Literatura

- Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64(6): 479–489.
- Fadrus P, Lakomý R, Hübnerová P et al. Intrakraniální nádory – diagnostika a terapie. *Interní medicína pro praxi* 2010; 12(7–8): 376–381.
- Lakomý R, Fadrus P, Slampa P et al. Multimodal treatment of glioblastoma multiforme: results of 86 consecutive patients diagnosed in period 2003–2009. *Klin Onkol* 2011; 24(2): 112–120.
- Stopschinski BE, Beier CP, Beier D. Glioblastoma cancer stem cells – from concept to clinical application. *Cancer Lett* 2013; 338(1): 32–40. doi: 10.1016/j.canlet.2012.05.033.
- Lima FR, Kahn SA, Soletti RC et al. Glioblastoma: therapeutic challenges, what lies ahead. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1826(2): 338–349. doi: 10.1016/j.bbcan.2012.05.004.
- Jansson MD, Lund AH. MicroRNA and cancer. *Mol Oncol* 2012; 6(6): 590–610. doi: 10.1016/j.molonc.2012.09.006.
- Liu C, Tang DG. MicroRNA regulation of cancer stem cells. *Cancer Res* 2011; 71(18): 5950–5954. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1035.
- Furth J. Transmission of myeloid leukemia of mice: its relation to myeloma. *J Exp Med* 1935; 61(3): 423–446.
- Kleinsmith LJ, Pierce GB Jr. Multipotentiality of Single Embryonal Carcinoma Cells. *Cancer Res* 1964; 24: 1544–1551.
- Lapidot T, Sirard C, Vormoor J et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature* 1994; 367(6464): 645–648.
- Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(7): 3983–3988.
- Singh SK, Clarke ID, Terasaki M et al. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res* 2003; 63(18): 5821–5828.
- Pongorino MR, Doukaki S, Malleo F et al. Identification of progenitor cancer stem cell in lentigo maligna melanoma. *Dermatol Ther* 2008; 21 (Suppl 1): 1–5. doi: 10.1111/j.1529-8019.2008.00193.x.
- O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S et al. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. *Nature* 2007; 445(7123): 106–110.
- Singh SK, Hawkins C, Clarke ID et al. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature* 2004; 432(7015): 396–401.
- Lobo NA, Shimono Y, Qian D et al. The biology of cancer stem cells. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007; 23: 675–699.
- Pardal R, Clarke MF, Morrison SJ. Applying the principles of stem-cell biology to cancer. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(12): 895–902.
- Foreman KE, Rizzo OC, Miele L. The cancer stem cell hypothesis. In: Bagley RG (ed). *Stem cells and cancer*. 1. vyd. New York: Springer 2009.
- Arteaga CL. Inhibition of TGFbeta signaling in cancer therapy. *Curr Opin Genet Dev* 2006; 16(1): 30–37.
- Coni S, Infante P, Gulino A. Control of stem cells and cancer stem cells by Hedgehog signaling: pharmacologic clues from pathway dissection. *Biochem Pharmacol* 2013; 85(5): 623–628. doi: 10.1016/j.bcp.2012.11.001.
- Abel EV, Kim EJ, Wu J et al. The notch pathway is important in maintaining the cancer stem cell population in pancreatic cancer. *PLoS One* 2014; 9(3). doi: 10.1371/journal.pone.0091983.
- Christensen J, Bentz S, Sengstad T et al. FOXQ1, a novel target of the Wnt pathway and a new marker for activation of Wnt signaling in solid tumors. *PLoS One* 2013; 8(3): e60051. doi: 10.1371/journal.pone.0060051.
- Lou H, Dean M. Targeted therapy for cancer stem cells: the patched pathway and ABC transporters. *Oncogene* 2007; 26(9): 1357–1360.
- Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science* 1992; 255(5052): 1707–1710.
- Miraglia S, Godfrey W, Yin AH et al. A novel five-transmembrane hematopoietic stem cell antigen: isolation, characterization, and molecular cloning. *Blood* 1997; 90(12): 5013–5021.
- Wright MH, Calcagno AM, Salcido CD et al. Brca1 breast tumors contain distinct CD44+/CD24– and CD133+ cells with cancer stem cell characteristics. *Breast Cancer Res* 2008; 10(1): R10. doi: 10.1186/bcr1855.
- Son MJ, Woolard K, Nam DH et al. SSEA-1 is an enrichment marker for tumor-initiating cells in human glioblastoma. *Cell Stem Cell* 2009; 4(5): 440–452. doi: 10.1016/j.stem.2009.03.003.
- Richichi C, Brescia P, Alberizzi V et al. Marker-independent method for isolating slow-dividing cancer stem cells in human glioblastoma. *Neoplasia* 2013; 15(7): 840–847.
- Fukaya R, Ohta S, Yamaguchi M et al. Isolation of cancer stem-like cells from a side population of a human glioblastoma cell line, SK-MG-1. *Cancer Lett* 2010; 291(2): 150–157. doi: 10.1016/j.canlet.2009.10.010.
- Heddleston JM, Li Z, Lathia JD et al. Hypoxia inducible factors in cancer stem cells. *Br J Cancer* 2010; 102(5): 789–795. doi: 10.1038/sj.bjc.6605551.
- Heddleston JM, Li Z, McLendon RE et al. The hypoxic microenvironment maintains glioblastoma stem cells and promotes reprogramming towards a cancer stem cell phenotype. *Cell Cycle* 2009; 8(20): 3274–3284.
- Friedman RC, Farh KK, Burge CB et al. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res* 2009; 19(1): 92–105. doi: 10.1101/gr.082701.108.
- Lim LP, Lau NC, Garrett-Engle P et al. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. *Nature* 2005; 433(7027): 769–773.
- Lang MF, Yang S, Zhao C et al. Genome-wide profiling identified a set of miRNAs that are differentially expressed in glioblastoma stem cells and normal neural stem cells. *PLoS One* 2012; 7(4): e36248. doi: 10.1371/journal.pone.0036248.
- Kamal M, Shaaban AM, Zhang L et al. Loss of CSMD1 expression is associated with high tumour grade and poor survival in invasive ductal breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121(3): 555–563. doi: 10.1007/s10549-009-0500-4.
- Sakaki-Yumoto M, Katsuno Y, Derynck R. TGF-β family signaling in stem cells. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830(2): 2280–2296. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.08.008.
- Tang MR, Wang YX, Guo S et al. CSMD1 exhibits anti-tumor activity in A375 melanoma cells through activation of the Smad pathway. *Apoptosis* 2012; 17(9): 927–937. doi: 10.1007/s10495-012-0727-0.
- Guessous F, Alvarado-Velez M, Marcinkiewicz L et al. Oncogenic effects of miR-10b in glioblastoma stem cells. *J Neurooncol* 2013; 112(2): 153–163. doi: 10.1007/s11060-013-1047-0.
- Visvanathan J, Lee S, Lee B et al. The microRNA miR-124 antagonizes the anti-neural REST/SCP1 pathway during embryonic CNS development. *Genes Dev* 2007; 21(7): 744–749.
- Conti L, Crisafulli L, Caldera V et al. REST controls self-renewal and tumorigenic competence of human glioblastoma cells. *PLoS One* 2012; 7(6). doi: 10.1371/journal.pone.0038486.
- Silber J, Lim DA, Petritsch C et al. miR-124 and miR-137 inhibit proliferation of glioblastoma multiforme cells and induce differentiation of brain tumor stem cells. *BMC Med* 2008; 6: 14. doi: 10.1186/1741-7015-6-14.
- Bier A, Giladi N, Kronfeld N et al. MicroRNA-137 is downregulated in glioblastoma and inhibits the stemness of glioma stem cells by targeting RTVP-1. *Oncotarget* 2013; 4(5): 665–676.
- Fareh M, Turchi L, Virolle V et al. The miR 302-367 cluster drastically affects self-renewal and infiltration properties of glioma-initiating cells through CXCR4 repression and consequent disruption of the SHH-GLI-NANOG network. *Cell Death Differ* 2012; 19(2): 232–244. doi: 10.1038/cdd.2011.89.
- Jackson EL, Garcia-Verdugo JM, Gil-Perotin S et al. PDGFR alpha-positive B cells are neural stem cells in the adult SVZ that form glioma-like growths in response to increased PDGF signaling. *Neuron* 2006; 51(2): 187–199.
- Boockvar JA, Kapitonov D, Kapoor G et al. Constitutive EGFR signaling confers a motile phenotype to neural stem cells. *Mol Cell Neurosci* 2003; 24(4): 1116–1130.
- Papagiannakopoulos T, Friedmann-Morvinski D, Neveu P et al. Pro-neural miR-128 is a glioma tumor suppressor that targets mitogenic kinases. *Oncogene* 2012; 31(15): 1884–1895. doi: 10.1038/nc.2011.380.

47. Aldaz B, Sagardoy A, Nogueira L et al. Involvement of miRNAs in the differentiation of human glioblastoma multiforme stem-like cells. *PLoS One* 2013; 8(10): e77098. doi: 10.1371/journal.pone.0077098.
48. Li W, Guo F, Wang P et al. miR-221/222 confers radioresistance in glioblastoma cells through activating Akt independent of PTEN status. *Curr Mol Med* 2014; 14(1): 185–195.
49. Schramedei K, Morbt N, Pfeifer G et al. MicroRNA-21 targets tumor suppressor genes ANP32A and SMARCA4. *Oncogene* 2011; 30(26): 2975–2985. doi: 10.1038/onc.2011.15.
50. Schraivogel D, Weinmann L, Beier D et al. CAMTA1 is a novel tumour suppressor regulated by miR-9/9* in glioblastoma stem cells. *Embo J* 2011; 30(20): 4309–4322. doi: 10.1038/emboj.2011.301.
51. Wu N, Xiao L, Zhao X et al. miR-125b regulates the proliferation of glioblastoma stem cells by targeting E2F2. *FEBS Lett* 2012; 586(21): 3831–3839. doi: 10.1016/j.febslet.2012.08.023.
52. Ernst A, Campos B, Meier J et al. De-repression of CTGF via the miR-17-92 cluster upon differentiation of human glioblastoma spheroid cultures. *Oncogene* 2010; 29(23): 3411–3422. doi: 10.1038/onc.2010.83.
53. Asuthkar S, Velpula KK, Chetty C et al. Epigenetic regulation of miRNA-211 by MMP-9 governs glioma cell apoptosis, chemosensitivity and radiosensitivity. *Oncotarget* 2012; 3(11): 1439–1454.
54. Li WQ, Li YM, Tao BB et al. Downregulation of ABCG2 expression in glioblastoma cancer stem cells with miRNA-328 may decrease their chemoresistance. *Med Sci Monit* 2010; 16(10): HY27–HY30.
55. Pan YZ, Morris ME, Yu AM. MicroRNA-328 negatively regulates the expression of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in human cancer cells. *Mol Pharmacol* 2009; 75(6): 1374–1379. doi: 10.1124/mol.108.054163.
56. Zhang S, Wan Y, Pan T et al. MicroRNA-21 inhibitor sensitizes human glioblastoma U251 stem cells to chemotherapeutic drug temozolomide. *J Mol Neurosci* 2012; 47(2): 346–356. doi: 10.1007/s12031-012-9759-8.

Chirurgická liečba pľúcnych metastáz kolorektálneho karcinómu – prežívanie a prognostické faktory

Surgical Treatment of Lung Metastases of Colorectal Carcinoma – Survival and Prognostic Factors

Dzian A., Uhnák M., Hamžík J.

Klinika hrudníkovej chirurgie JLF UK a UN Martin, Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Kolorektálny karcinóm má zo všetkých nádorových ochorení celosvetovo tretí najvyššiu incidencia. Slovenská republika patrí dlhodobo medzi krajiny s najvyšším výskytom. Približne 25 % pacientov má už v čase stanovenia diagnózy súčasne sa vyskytujúce distančné metastázy a celkovo k ich rozvoju dochádza približne v 50 % prípadov. Metastazektómia je prvou možnosťou liečby pľúcnych metastáz kolorektálneho karcinómu a zároveň má potenciálne kuratívny charakter. **Metodika:** V práci autori retrospektívne analyzujú súbor 50 pacientov, ktorí sa podrobili chirurgickej liečbe pre diagnózu pľúcnych metastáz kolorektálneho karcinómu na Klinike hrudníkovej chirurgie JLF UK a UN Martin v rokoch 2003–2014. **Výsledky:** Operovaných bolo 27 mužov a 23 žien (vekový priemer: 62 a 61 rokov). Solitárnu metastázu malo 52 % pacientov. Pri väčšine operácií sme volili operačný prístup z torakotómie (76 %) a najčastejším typom operačného výkonu bola klinovitá resekcia (74 %). Trojročné a 5-ročné prežívanie pacientov po kompletnej metastazektómii bolo 55,5 % a 31,8 %, s mediánom prežívania 42 mesiacov. Nezaznamenali sme štatisticky významný vplyv počtu metastáz ($p = 0,3297$) a dĺžky disease-free intervalu ($p = 0,4423$) na dlhodobé prežívanie, ale potvrdili sme významný rozdiel v prežívaní v rôznych prognostických skupinách podľa International Registry of Lung Metastases ($p = 0,049$). **Záver:** Chirurgické odstránenie pľúcnych metastáz kolorektálneho karcinómu je u selektovaných pacientov významnou liečebnou modalitou, ktorá by mohla predĺžiť ich prežívanie, zlepšiť prognózu a zároveň má len minimum komplikácií. Výsledky odzrkadľujú, že najsilnejším prediktívnym ukazovateľom prognózy je začlenenie chorých do prognostických skupín, ktoré determinoval International Registry of Lung Metastases.

Kľúčové slová

kolorektálny karcinóm – pľúcne metastázy – metastazektómia – prežívanie

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 recommendation for biomedical papers.



MUDr. Anton Dzian, PhD.

Klinika hrudníkovej chirurgie

JLF UK a UN Martin

Kollárova 2

036 59 Martin

Slovenská republika

e-mail: anton.dzian@gmail.com

Obdržané/Submitted: 20. 7. 2015

Prijaté/Accepted: 23. 8. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015345>

Summary

Background: Colorectal carcinoma has the third highest incidence of all tumor diseases in the world. In the long term, Slovak republic is among countries with highest occurrence of this disease. About 25% of patients have distant metastases at the time of diagnosis, and about 50% of patients progress. The first possibility of colorectal carcinoma lung metastases treatment is metastasectomy which may have a curative character. **Materials and Methods:** In this paper, the authors retrospectively evaluated 50 patients who had undergone surgical treatment to establish the diagnosis of colorectal carcinoma lung metastases at the Clinic of thoracic surgery of JLF UK and UH Martin between 2003 and 2014. **Results:** Altogether, 27 men and 23 women were operated (average age: 62 and 61 years). 52% of patients had solitary metastasis. We chose thoracotomy as a surgical access for majority of the surgeries (76%), and the most common type of surgical procedure was a wedge resection (74%). 3-year survival of patients after complete metastasectomy was 55.5%, and 5-year survival was 31.8% with a median survival of 42 months. We did not record any statistically significant influence of number of metastases ($p = 0.3297$) and length of disease-free interval ($p = 0.4423$) on the long-term survival, but we confirmed a significant difference of survival in different prognostic groups according to the International registry of lung metastases ($p = 0.049$). **Conclusion:** A surgical removal of colorectal carcinoma lung metastases in selected patients is an important curative modality that might prolong survival, improve the prognosis and at the same time have minimum complications. The results show that the strongest predictive indicator of prognosis is incorporation of the patients to the prognostic groups determined by the International Registry of Lung Metastases.

Key words

colorectal carcinoma – lung metastases – metastasectomy – survival

Úvod

Kolorektálny karcinóm (colorectal cancer – CRC) má zo všetkých nádorových ochorení celosvetovo tretiu najvyššiu incidenciu. Zároveň je štvrtou najčastejšou príčinou smrti na zhubné ochorenie. Podľa posledných odhadov bolo celosvetovo v roku 2012 zistených 1 360 602 nových prípadov CRC. Slovenská republika patrí dlhodobo medzi krajiny s najvyšším výskytom. V roku 2012 bola incidencia CRC v našej krajine, bez ohľadu na vek a pohlavie, druhá najvyššia na celom svete za prvou Kórejskou republikou. Celkový počet 3 963 nových prípadov CRC predstavuje štandardizovanú incidenciu 42,7/100 000 a 16,5 % zo všetkých zhubných ochorení. Zároveň je CRC u nás najčastejšou príčinou smrti na nádorové ochorenie u žien a druhou najčastejšou u mužov [1].

Približne 25 % pacientov má už v čase stanovenia diagnózy súčasne sa vyskytujúce distančné metastázy a celkovo k ich rozvoju dochádza približne v 50 %

prípadoch. Chirurgická resekcia pľúcnych metastáz ostáva jedinou potenciou kurabilnou metódou. Počet vhodných kandidátov pre pľúcnu metastazektómiu sa v posledných dvoch dekádach zvýšil, pričom stála pozornosť sa venuje indikačným kritériám a prognostickým faktorom [2].

Mnohí autori sa zaoberajú rôznymi prognostickými faktormi, ktoré ovplyvňujú celkové prežívanie (overall survival – OS) pacientov s metastatickým CRC (metastatic colorectal cancer – mCRC). Medzi takéto vplyvy patrí histologický typ a stupeň diferenciácie primárneho tumoru, synchronný vs. metachrónný výskyt metastáz, veľkosť a počet metastáz, disease-free interval (DFI), tumor doubling time (TDT), biologická agresivita nádoru, pozitívny nález metastáz v lymfatických uzlinách (LU), R0 resekcia a v prípade CRC aj sérové hodnoty karcinoembryonálneho antigénu (CEA).

Pravdepodobne najefektívnejším prognostickým systémom, ktorý je zároveň

jednoduchý a platný pre rôzne typy metastatických nádorov, sú prognostické skupiny podľa International Registry of Lung Metastases (IRLM) (tab. 1) [3].

Za ostatné roky boli pozorované jasne sa zlepšujúce výsledky pacientov s mCRC, pričom medián OS v klinických štúdiách dosahuje takmer 30 mesiacov [4].

V predkladanej práci sa autori venujú analýze údajov súvisiacich s chirurgickým odstránením pľúcnych metastáz CRC a zhodnoteniu vplyvu určitých prognostických faktorov na prežívanie pacientov na základe 12-ročných skúseností s danou problematikou.

Materiál a metodika

Retrospektívne sú vyhodnotené údaje o 50 pacientoch, ktorí podstúpili spolu 55 chirurgických zákrokov pre pľúcne metastázy CRC na Klinike hrudníkovej chirurgie JLF UK a UN Martin v rokoch 2003–2014. Išlo o 27 mužov (54 %) a 23 žien (46 %). Vekový priemer bol 61 a 62 rokov, v rozmedzí 44–80 rokov, medián 62 rokov. Spracované boli údaje o veku a pohlaví pacientov, počte a lokalizácii metastatických ložísk, DFI, type operačného výkonu, komplikáciách, dĺžke drenáže a dĺžke hospitalizácie.

U všetkých pacientov bol primárny nádor odstránený radikálnou chirurgickou resekciou. Údaje o ďalšej onkologickej liečbe nie sú vyhodnotené. Prítomnosť solitárnej metastázy sme zaznamenali v 26 prípadoch (52 %) a prítomnosť viacerých metastáz v 24 prípadoch (48 %). V 42 prípadoch (84 %) boli

Tab. 1. Prognostické faktory podľa International Registry of Lung Metastases. DFI a medián OS sú udávané v mesiacoch.

Skupina	Resekabilita	Rizikové faktory	Medián OS
I.	+	DFI > 36 + solitárna metastáza	62
II.	+	DFI < 36 alebo mnohopočetné metastázy	34
III.	+	DFI < 36 + mnohopočetné metastázy	24
IV.	–	DFI < 36 + mnohopočetné metastázy	14

metastázy lokalizované unilaterálne a v ôsmich prípadoch (16 %) bilaterálne. Unilaterálne vpravo boli metastázy prítomné v 24 prípadoch (48 %) a unilaterálne vľavo v 18 prípadoch (36 %). Priemerný DFI bol 32,7 mesiacov, v rozsahu 2–105 mesiacov, s mediánom 25,5 mesiacov. Na základe hodnoty DFI boli respondenti kategorizovaní do dvoch skupín: počet pacientov s DFI $\leq$ 36 mesiacov bol 34 (68 %) a počet pacientov s DFI > 36 mesiacov bol 16 (32 %). Podľa klasifikácie IRLM boli pacienti rozdelení nasledovne: do I. skupiny (DFI > 36 mesiacov + solitárna metastáza) sa začlenilo osem pacientov (16 %), do II. skupiny (DFI < 36 mesiacov alebo mnohopočetné metastázy) 31 pacientov (62 %) a do III. skupiny (DFI < 36 mesiacov a mnohopočetné metastázy) patrilo 11 pacientov (22 %). V IV. skupine sa z nášho súboru pacientov nenachádzal ani jeden, keďže do našej štúdie neboli zaradení pacienti s nerezekabilným nálezom. Celkový prehľad súboru pacientov uvádza tab. 2.

Pri všetkých metastazektómiách boli dodržané nasledujúce indikačné kritéria: pacient bol bez známkov rekurencie primárneho nádoru, predoperačné vyšetrenia vylúčili možnosť diseminácie základného ochorenia, podľa predoperačných rádiologických vyšetrení (RTG, CT a/alebo podľa dostupnosti PET, resp. PET-CT metód) boli metastázy radikálne resekabilné. Viacpočetné ložiská ani opakované resekcie neboli pre pľúcnu metastazektómiu kontraindikované. Všetky operácie boli vykonané v celkovej anestézii so selektívnou pľúcnou ventiláciou. Lymfadenektómia nebola realizovaná rutinne, súčasťou resekcie bola iba v prípade pozitívneho výsledku rádiologického vyšetrenia alebo pri peroperačnom náleze zväčšených alebo inak suspektých lymfatických uzlín (LU) – tzv. sampling LU. OS pacientov bolo štatisticky hodnotené pomocou Kaplan-Meierovej analýzy OS a komparácia kriviek bola realizovaná použitím Log-rank testu. Za štatisticky významný rozdiel bola považovaná hodnota $p < 0,05$.

Výsledky

V súbore 50 pacientov bolo vykonaných celkom 55 chirurgických výkonov.

Tab. 2. Charakteristika súboru pacientov.

Charakteristika súboru	n (počet)	%
počet pacientov		
spolu	50	100
muži	27	54
ženy	23	46
vek		
priemer	61,62	
medián (rozsah)	62 (44–80)	
lokalizácia ložísk		
vpravo	24	48
vľavo	18	36
bilaterálne	8	16
početnosť ložísk		
solitárne	26	52
viacpočetné	24	48
DFI		
DFI $\leq$ 36 mesiacov	34	68
DFI > 36 mesiacov	16	32
priemerný DFI (rozsah)	32,7 (2–105)	medián 25,5
prognostické skupiny podľa International Registry of Lung Metastases		
I. skupina	8	16
II. skupina	31	62
III. skupina	11	22
IV. skupina	0	0

Vo väčšine prípadov (76,36 %) bola resekcia realizovaná otvoreným prístupom z torakotómie. Pri bilaterálnom postihnutí pľúc bol u troch pacientov (5,46 %) volený prístup z mediálnej sternotómie. V prípadoch, ktoré to umožňovali (18,18 %), bol výkon realizovaný prostredníctvom videotorakoskopie.

Z resekčných techník prevládala klínovitá resekcia (74 %), nasleduje lobektómia (15 %), precízna excízia (9 %) a v jednom prípade bola vykonaná pneumonektómia (2 %). Neanatomické resekcie tvorili prevažnú väčšinu výkonov (89 %).

Maximálny počet odstránených metastáz v rámci jedného výkonu bol päť.

Dvaja pacienti podstúpili metachrónnu resekciu pre bilaterálny výskyt metastáz. U troch pacientov sme boli nútení vykonať metastazektómiu opakovane pre recidívu ochorenia. U týchto pacientov sa nejednalo o lokálnu recidívu, ale o nové metastázy ložísk na pôvodne torakotomovanej strane, pričom u dvoch pacientov bolo prítomné ložisko v tom istom laloku ako prvotné metastázové ložisko. Pacienti boli indikovaní k retorakotómii a klínovitej resekcii nových ložísk. Z technického hľadiska treba každú remetastazektómiu v teréne predošlej torakotómie pokladať za problematickejšiu vzhľadom k zrastom, krvácaniu

Tab. 3. Charakteristika operačných výkonov.

Operačný prístup (55 operácií)	n (počet)	%
torakotómia	42	76,36
videotorakoskopia (VTS)	10	18,18
sternotómia	3	5,46
typ resekcie (55 operácií)		
klinovitá resekcia	41	74
precízna excízia	5	9
lobektómia	8	15
pneumonektómia	1	2
morbidity	5	9,09
mortalita (30-dňová)	0	0
	11	20
lymfadenektómia		
N pozitívne	2	18,2
N negatívne	9	81,8
drenáž hrudníka	priemerná dĺžka	rozsah
	6,3 dňa	2–16 dní
hospitalizácia	priemerná dĺžka	rozsah
	9,9 dňa	3–22 dní

N – uzliny

z nich, neprehľadnosti operačného poľa, jazvovitým zmenám pľúcneho parenchýmu po predchozej resekcii.

Sampling LU bol súčasťou 11 operácií (20 %), pričom v dvoch prípadoch bolo histologicky dokázané metastatické postihnutie LU (hilových alebo mediastinálnych). Priemerná dĺžka drenáže hrudníka bola šesť dní a priemerná dĺžka hospitalizácie bola 10 dní. Kratšia doba hospitalizácie bola po videotorakoskopických operáciách (v priemere 6,5 dňa). V pooperačnom období sme pozorovali tieto komplikácie: fluidotorax (3-krát), reziduálny pneumotorax (1-krát) a paroxyzmálnu tachyarytmiu (1-krát). Morbidity predstavovala 9,1 %. Počas 30 dní od operácie nedošlo k žiadnemu úmrtiu. Prehľad charakteristík operačných výkonov uvádza tab. 3.

Trojročné OS pacientov po kompletnej resekcii pľúcnych metastáz CRC bolo 55,5 %. Päťročné OS bolo 31,8 %, medián OS bol 42 mesiacov (graf 1).

Pri porovnávaní OS pacientov vzhľadom na dĺžku DFI sme nepozorovali štatisticky významný rozdiel. Medián OS pre DFI ≤ 36 mesiacov bol 42 mesiacov a pre DFI > 36 mesiacov bol 46 mesiacov ($p = 0,4423$) (graf 2). Pacienti so solitárnou metastázou mali lepšie OS ako pacienti s viacpočetnými metastázami, ale tento rozdiel nebol štatisticky významný ($p = 0,3297$) (graf 3).

V jednotlivých triedach podľa IRLM boli zaznamenané štatisticky významné rozdiely v OS pacientov. Medián OS v jednotlivých prognostických skupinách (I, II a III) bol 69, 46 a 19 mesiacov ($p = 0,049$) (graf 4).

Diskusia

Chirurgická resekcia pľúcnych metastáz je považovaná za bezpečnú a efektívnu terapeutickú metódu. V našom súbore majorita pacientov podstúpila resekciu otvoreným prístupom (82 %), v zvyšných prípadoch bola použitá videotorakoskopia (VTS). V rámci otvoreného prístupu väčšina hrudných chirurgov preferuje posterolaterálnu torakotómiu [5]. Tento prístup sme najčastejšie využívali aj my (76 %). Chao et al preukázali, že výber chirurgického prístupu u pacientov s pľúcnyimi metastázami CRC nemá významný vplyv na 5-ročné OS (51 % – torakotómia vs. 43 % – VTS) ani na recidívu ochorenia [6]. Signifikantný rozdiel v 5-ročnom OS nezaznamenali ani Nakajima et al (49,3 % – torakotómia vs. 39,5 % – VTS) [7]. Carballo et al dokonca udávajú lepšie OS pacientov po VTS metastazektómii [8]. Použitie VTS je však v pľúcnej metastazektómii stále diskutovanou témou i v prípade výskytu solitárnej lézie [9]. Niektoré štúdie považujú VTS za ekvivalentnú metódu v pľúcnej metastazektómii [8], avšak podľa odporúčaní ESTS má peroperačná manuálna palpácia stále zásadný význam v detekcii intraparenchymálnych ložísk [10].

Za onkologicky radikálnu pľúcnu metastazektómiu je pokladaná resekcia, pri ktorej línie resekcie prebiehajú zdravým pľúcnyim tkanivom. Zároveň má byť podľa možností resekcia pľúcneho parenchýmu čo najkonzervatívnejšia [9]. Rozsah resekcie pre metastázy je od atypickej klinovitej resekcie po rôzne typy anatomických pľúcnych resekcí. Najčastejším typom je práve klinovitá resekcia [2,10]. Medzi operačnými výkonmi prevažovala aj v našom súbore (74 %). Lobektómia je indikovaná pri postihnutí jedného laloka viacerými ložiskami alebo pri ich centrálnom uložení v blízkosti pľúcneho hľu. Podobne prísne indikačné kritériá má aj pneumonektómia. Tú sme považovali za oprávnenú u jedného pacienta, u ktorého sa dokázal výskyt centrálne lokalizovaných piatich ložísk v jednom pľúcnom krídle.

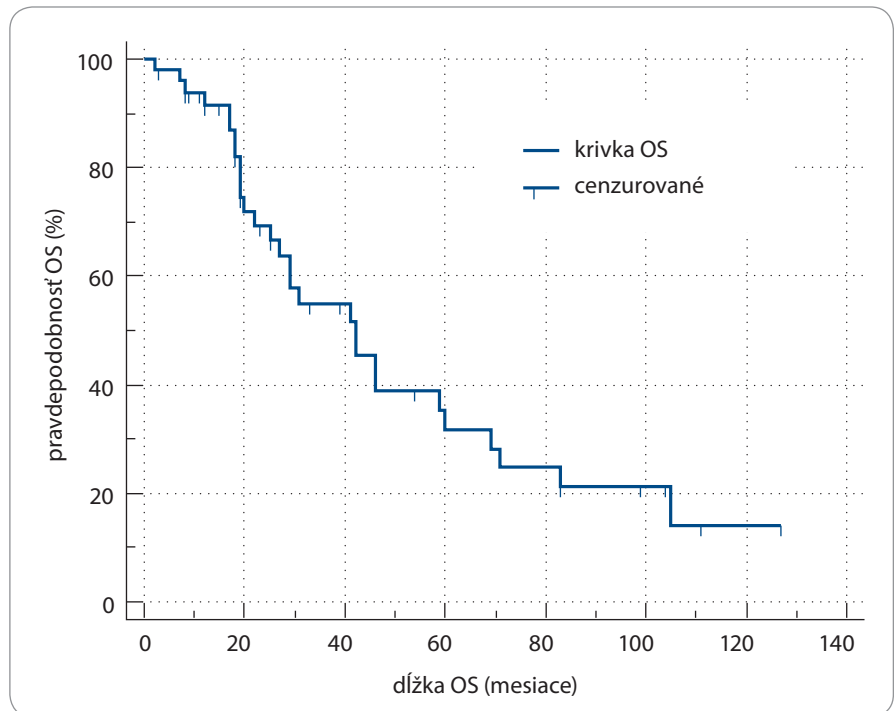
Sampling uzlín pre suspektný rádiologický a peroperačný nález sme vykonali u 20 % pacientov. U 10 % vyšetrených

pacientov sme potvrdili postihnutie LU. Je publikovaných viacero štúdií, ktoré sa zaoberajú problematikou postihnutia mediastinálnych LU v súvislosti s pľúcnyimi metastázami CRC. Tieto štúdie udávajú metastatické postihnutie LU v 12,9–19 % prípadov. Zároveň je podľa nich pozitívny nález v mediastinálnych LU spájaný s horším OS [11–13]. Podľa publikovaných výsledkov získaných z rozsiahleho súboru pacientov CT, PET ani predoperačné vyšetrenie CEA nie sú dostatočne senzitivné k detekcii malígnych mediastinálnych LU, a preto by systematická mediastinálna lymfadenektómia mala byť súčasťou každej resekcie pľúcnych metastáz CRC, čím by sa zlepšila prognóza pacientov [14]. Na druhej strane metastatické ochorenie rozšírené do hilových alebo mediastinálnych lymfatických uzlín môže predpokladať ďalšiu disemináciu ochorenia a fakt, že metastazektómia pravdepodobne neovplyvní ďalší priebeh ochorenia. Preto je dôležité do budúcnosti zdefinovať, či prítomnosť ochorenia v lymfatických uzlinách nie je kontraindikáciou metastazektómie a či nie je nutné predoperačne vylúčiť postihnutie LU cestou endobronchiálnej ultrasonografie (EBUS) alebo mediastinoskopie.

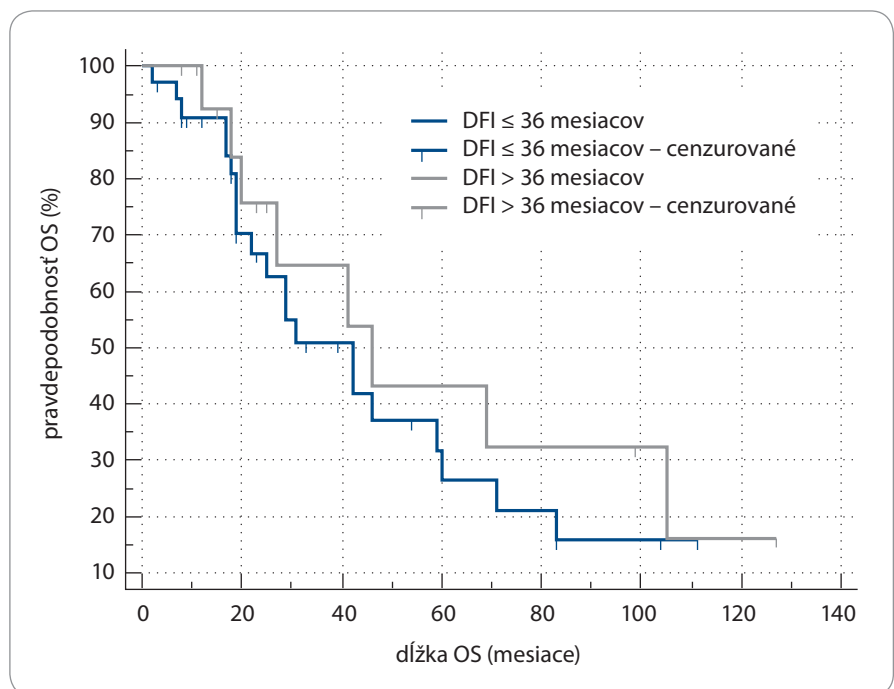
Štúdie potvrdzujú, že pľúcna metastazektómia je bezpečná terapeutická metóda. Viacerí autori uvádzajú najvyšší výskyt komplikácií u menej ako 17 % pacientov a nulovú 30-dňovú letalitu [13,15]. V 30-dňovom pooperačnom intervale nenastalo úmrtie pacienta ani v našom súbore. Výskyt komplikácií sme zaznamenali v 9,1 % prípadov.

Dlhodobé prežívanie po resekcii pľúcnych metastáz CRC analyzuje veľké množstvo štúdií. Podľa údajov z IRLM je 5-ročné OS pacientov po kompletnej resekcii 36 % a 10-ročné 26 % [3]. Podľa Girarda et al je 5-ročné a 10-ročné OS 27 % a 22 % [16]. Saito et al udávajú vo svojej štúdii 5-ročné OS 39,6 % a 10-ročné 37,2 % [17]. V nami prezentovanom súbore dosahuje 3-ročné OS 55,5 % a 5-ročné OS 31,8 %. Na základe uvedených údajov možno konštatovať, že pľúcna metastazektómia predlžuje dlhodobé prežívanie pacientov s mCRC.

Pri hodnotení vplyvu DFI na prežívanie Pfannschmidt et al nenašli významnú



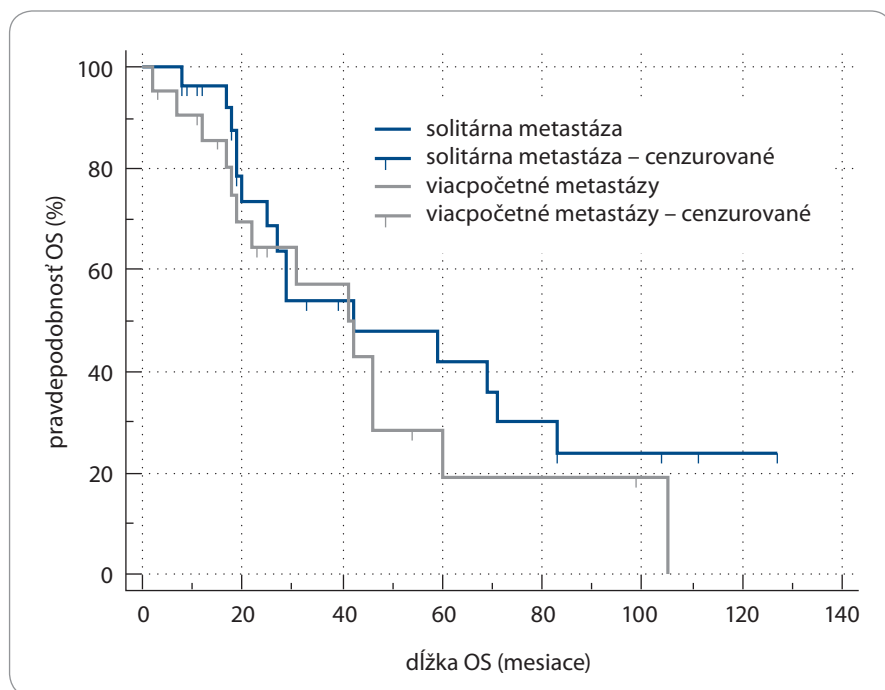
Graf 1. Kaplan-Meierova krivka OS pacientov po resekcii pľúcnych metastáz CRC (n = 50).



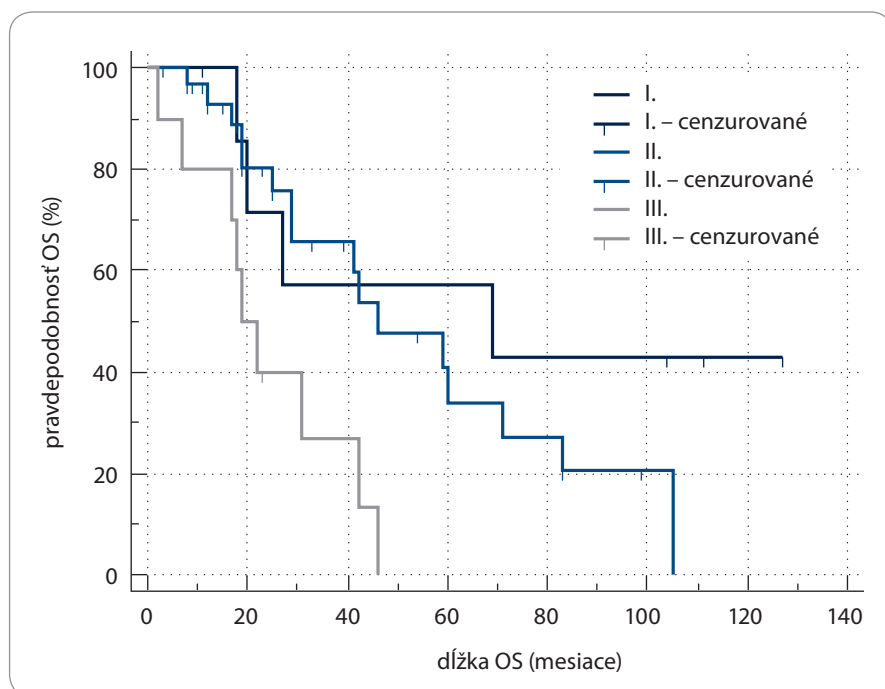
Graf 2. Kaplan-Meierova krivka OS pacientov v závislosti od dĺžky DFI; p > 0,05.

dĺžku DFI, ktorá by bola pre pacientov predikciou dobrého, resp. zlého výsledku [12]. Pastorino et al zdefinovali, že objavenie sa metastázy po dobe dlhšej ako 36 mesiacov je spájané s dlhším OS v porovnaní so skoršou manifestáciou [3].

Pacienti s DFI > 36 majú lepšiu prognózu prežívania a tento rozdiel je štatisticky významný aj podľa niektorých iných autorov [15,18]. Iní autori nezaznamenali významný rozdiel v OS v závislosti na dĺžke DFI [9,19]. Takýto



Graf 3. Kaplan-Meierova krivka OS v závislosti od počtu metastáz (solitárne vs. viacpočetné); $p > 0,05$.



Graf 4. Kaplan-Meierova krivka OS v závislosti od prognostických skupín IRLM (I. – DFI > 36 mesiacov a solitárna metastáza, II. – DFI < 36 mesiacov alebo mnohopočetné metastázy, III. – DFI < 36 mesiacov a mnohopočetné metastázy); $p < 0,05$.

rozdiel nebol zistený ani v našom súbore ($p = 0,4423$), pričom zaznamenaná dĺžka DFI bola v rozmedzí 2–105 mesiacov.

V otázke vplyvu počtu metastáz na dĺžku OS pacientov nenájdeme v li-

teratúre jednotnú a jednoznačnú odpoveď, i keď podľa väčšiny publikovaných štúdií sa počet metastáz radí medzi dôležité prognostické faktory dlhodobého prežívania. Podľa Zam-

pina et al je počet metastáz jeden zo štyroch štatisticky významných prognostických faktorov OS [20]. Rovnaký záver vo svojich štúdiách vyslovujú aj iní autori, ktorí pozorovali dlhšie prežívanie pacientov so solitárnou metastázou [12,17]. Naopak Rena et al nepotvrdili štatisticky významný rozdiel v OS v spojitosti s počtom metastáz [18]. Podobne ani v našej štúdii nebol rozdiel medzi OS pacientov so solitárnou, resp. s viacpočetnými metastázami štatisticky významný ($p = 0,3297$).

Od roku 1997, kedy boli publikované výsledky IRLM, sa resekcia pľúcnych metastáz stala rozšíreným výkonom na pracoviskách hrudníkovej chirurgie. Jej najdôležitejším komponentom bolo vytvorenie prognostických skupín na základe prítomnosti určitých rizikových faktorov: resekabilita, počet metastáz a hodnota DFI [3]. Delenie do štyroch prognostických skupín podľa IRLM dodnes ostáva platným a efektívnym prediktívnym nástrojom prežívania, ktorý možno aplikovať pre rôzne typy nádorov. Aj v našom súbore sa medzi jednotlivými klasifikačnými triedami potvrdil štatisticky významný rozdiel v OS ($p = 0,049$).

Záver

Radikálna pľúcna metastazektómia sa javí ako nástroj, ktorý by mohol predĺžiť celkové prežívanie pacientov s CRC.

Benefit pľúcnej metastazektómie však možno očakávať iba u pacientov, ktorí spĺnia indikačné kritéria. Preferovaným operačným prístupom je otvorená torakotómia a za dostatočne radikálnu operáciu je považovaná klinovitá resekcia šetriaca pľúcny parenchým. Minimálny počet komplikácií a pooperačných úmrtí potvrdzuje bezpečnosť pľúcnych metastazektómií.

Literatúra

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [monograph on the Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Rama N, Monteiro A, Bernardo JE et al. Lung metastases from colorectal cancer: surgical resection and prognostic factors. Eur J Cardiothorac Surg 2009; 35(3): 444–449. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.10.047.

3. Pastorino U, Buyse M, Friedel G et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5,206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113(1): 37–39.
4. Van Cutsem EV, Cervantes A, Nordlinger B et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl 4): iii1–iii9. doi: 10.1093/annonc/mdu260.
5. Zisis C, Tsakiridis K, Kougioumtzi I et al. The management of the advanced colorectal cancer: management of the pulmonary metastases. *J Thor Dis* 2013; 5 (Suppl 4): 383–388. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.06.23.
6. Chao YK, Chang HC, Wu YC et al. Management of lung metastases from colorectal cancer: video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy – a case-matched study. *J Thorac Cardiovascular Surg* 2012; 60(6): 398–404. doi: 10.1055/s-0031-1295574.
7. Nakajima J, Murakawa T, Fukami T et al. Is thoracoscopic surgery justified to treat pulmonary metastasis from colorectal cancer? *Interact Cardiovasc Thor Surg* 2008; 7(2): 212–217.
8. Carballo M, Maish MS, Jaroszewski DE et al. Video-assisted thoracic surgery (VATS) as a safe alternative for the resection of pulmonary metastases: a retrospective cohort study. *J Cardiothorac Surg* 2009; 4(13): 398–404. doi: 10.1186/1749-8090-4-13.
9. Poletti GB, Toro IF, Alves TF et al. Descriptive analysis of and overall survival after surgical treatment of lung metastases. *J Bras Pneumol* 2013; 39(6): 650–658. doi: 10.1590/S1806-37132013000600003.
10. Su X, Ma G, Zhang X et al. Surgical approach and outcomes for treatment of pulmonary metastases. *Ann Thorac Med* 2013; 8(13): 160–164. doi: 10.4103/1817-1737.114300.
11. Internullo E, Cassivi SD, Van Raemdonck D et al. Pulmonary metastasectomy: a survey of current practice amongst members of the European Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Oncol* 2008; 2(11): 1257–1266. doi: 10.1097/JTO.0b013e31818bd9da.
12. Pfannschmidt J, Muley T, Hoffmann H et al. Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126(3): 732–739.
13. Welter S, Jacobs J, Krbek T et al. Long-term survival after repeated resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 2007; 84(1): 203–210.
14. Hamaji M, Cassivi SD, Shen KR et al. Is lymph node dissection required in pulmonary metastasectomy for colorectal adenocarcinoma? *Ann Thorac Surg* 2012; 64(6): 1796–1800. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.049.
15. Monteiro A, Arce N, Bernardo J et al. Surgical resection of lung metastases from epithelial tumors. *Ann Thorac Surg* 2004; 77(2): 431–437.
16. Girard P, Baldeyrou P, Grunenwald D et al. Lung metastases from colorectal cancer: results of surgery. *Presse Med* 1995; 24(22): 1028–1032.
17. Saito Y, Omiya H, Kohno K et al. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: a prognostic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124(5): 1007–1013.
18. Rena O, Casadio C, Viano F et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: factors influencing prognosis. Twenty-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21(5): 906–912.
19. Van Schaik VP, Kouwenhoven EA, Bolhuis RJ et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2(7): 652–656.
20. Zampino MG, Maisonneuve P, Ravenda PS et al. Lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors in a single institution study. *Ann Thorac Surg* 2014; 98(14): 1238–1245. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.05.048.

Utilization of Prognostic Indexes for Patients with Brain Metastases in Daily Radiotherapy Routine – is the Complexity and Intricacy Still an Issue?

Použití prognostických indexů pro pacienty s mozgovými metastázami v denní radioterapeutické praxi – je jejich složitý výpočet ještě stále problém?

Kazda T.¹⁻³, Kuklova A.⁴, Pospisil P.^{1,2}, Burkon P.^{1,2}, Slavik M.^{1,2}, Hynkova L.^{1,2}, Prochazka T.⁵, Vrzal M.⁵, Stavik M.⁵, Slampa P.^{1,2}, Jancalek R.^{3,6,7*}

¹ Department of Radiation Oncology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

² Department of Radiation Oncology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

³ International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital Brno, Czech Republic

⁴ Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁵ Department of Medical Physics, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

⁶ Department of Neurosurgery, St. Anne's University Hospital Brno, Czech Republic

⁷ Department of Neurosurgery, St. Anne's Hospital, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

Summary

Background: Many prognostic indexes are available for patients with brain metastases in order to estimate remaining lifetime before selection of appropriate treatment including palliative radiotherapy. Their routine utilization is often deprecated for their complexity. We developed a practical tool based on widely available spreadsheet editors for facilitation of daily clinical use of selected indexes (RPA, GPA and WBRT-30) and evaluated its usage for retrospective single institutional survival analysis of patients irradiated for brain metastases. **Patients and Methods:** Spreadsheet platform was prepared and adjusted for automatic calculation of selected prognostic indexes after input of the relevant parameters. The consecutive series of newly diagnosed patients referred during 2011 to the palliative brain radiotherapy were analyzed, and real calculated survival parameters of individual subgroups of RPA, GPA and WBRT-30 were compared with estimated ones. Correlation of radiotherapy technique and estimated survival at the time of treatment indication was evaluated. **Results:** Total of 121 patients (61% with multiple metastases) were irradiated with the majority undergoing whole brain radiotherapy. Median overall survival from the time of radiotherapy indication was 3.13 months. Non-balanced distribution into individual scoring systems subgroups was observed with 8 (7%), 89 (73%) and 24 (20%) patients assigned to RPA 1, 2 and 3 subgroup, 3 (3%), 9 (7%), 57 (47%) and 52 (43%) patients assigned to GPA 3.5–4, GPA 3.0, GPA 1.5–2.5 and GPA 0–1.0 subgroup and 10 (8%), 88 (73%) and 23 (19%) patients assigned to WBRT-30 subgroup D, B and A. Entire differences in overall survival between subgroups are significant among all three scoring systems. **Conclusion:** Routine calculation of available prognostic indexes is useful in decision making regarding the best radiotherapy of brain metastases, and their calculation is greatly facilitated by properly prepared widely available spreadsheet tools.

Key words

prognosis – nomograms – cranial irradiation – RPA – GPA – WBRT-30

Supported by grants of the Czech Ministry of Health IGA NT/14600, NT/14120, by MH CZ – DRO (MMCI, 00209805) and by European Regional Development Fund – Project FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123).

Tato práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NT/14600, NT/14120 a prostředky institucionální podpory výzkumné organizace MOU poskytnuté MZ ČR – DRO (MOU, 00209805). Podpořeno Evropským fondem pro regionální rozvoj (ERDF), projektem FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123).

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

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

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.

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



Assoc. Prof. Radim Jancalek, MD, PhD
International Clinical Research Center
St. Anne's University Hospital Brno
Pekarska 53
656 91 Brno
Czech Republic
e-mail: radim.jancalek@fnusa.cz

Submitted/Obdrženo: 20. 5. 2015

Accepted/Přijato: 7. 6. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015352>

Souhrn

Východiska: Existuje několik prognostických indexů pro pacienty s mozkovými metastázami, které mohou pomoci při rozhodování o nejlepší léčbě zahrnující mimo jiné i paliativní radioterapii. Jejich výpočet ale bývá poměrně složitý. Připravili jsme praktickou tabulku pro jejich jednoduchou kalkulaci, pomocí které jsme retrospektivně vyhodnotili vybrané prognostické indexy (RPA, GPA a WBRT-30) u pacientů podstupujících radioterapii na našem pracovišti. **Soubor pacientů a metody:** Byla vyhodnocena konsektivní série pacientů ozařovaných v roce 2011 pro nově diagnostikované mozkové metastázy a jejich přežití bylo porovnáno s odhadovanou prognózou dle jednotlivých prognostických indexů a s použitou ozařovací technikou. **Výsledky:** Celkem bylo ozářeno 121 pacientů (61 % s mnohočetnými metastázami), většina pacientů podstoupila celomozkové ozáření. Medián celkového přežití od data indikace radioterapie byl 3,13 měsíce. Rozložení pacientů do jednotlivých podskupin prognostických indexů bylo nerovnoměrné s 8 (7 %), 89 (73 %) a 24 (20 %) pacienty přiřazenými do RPA 1, 2 a 3 podskupiny, 3 (3 %), 9 (7 %), 57 (47 %) a 52 (43 %) pacienty přiřazenými do GPA 3,5–4, GPA 3,0, GPA 1,5–2,5 a GPA 0–1,0 podskupiny a 10 (8 %), 88 (73 %) a 23 (19 %) pacienty přiřazenými do WBRT-30 podskupiny D, B a A. Celkové rozdíly v přežití jednotlivých podskupin byly statisticky signifikantní. **Závěr:** Odhad prognózy pacientů s mozkovými metastázami je důležitý a používání prognostických indexů je užitečné pro diagnosticko-terapeutickou rozvahu. Jejich výpočet je usnadněn vhodně připravenými široce dostupnými tabulkovými editory.

Klíčová slova

prognóza – nomogram – ozařování mozku – RPA – GPA – WBRT-30

Introduction

The best radiotherapy (RT) practice concerning patients suffering from brain metastases (BM) is currently becoming more challenging, and optimal therapeutic approach remains controversial [1]. With increasing incidence of BM and overall survival (OS) time [2,3] and with wider availability of different RT systems, proper selection of patients is required to support adequate treatment recommendation in personalized cost-effective care [4,5]. Additionally, decision making between different RT approaches is intended to minimize late adverse effects, especially in patients with better prognosis.

The portfolio of possible RT techniques is becoming more available, including classical whole brain radiotherapy (WBRT), stereotactic radiotherapy (SRT) or radiosurgery (SRS), simultaneous integrated BM boosting (WBRT + SIB) or currently investigated hippocampus sparing concept [6–9]. Indeed, more attention is paid to preserving cognitive function during palliative brain irradiation as highlighted also during the 2015 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting at plenary session lecture about NCCTG N0574 trial – a phase III randomized trial of WBRT in addition to SRS in patients with one to three brain metastases [10]. Results of this potentially practice changing trial reveal more cognitive declines after combination of WBRT with SRS, while no improvement in OS was described. Thus, identi-

cation of patients amenable for more local RT approach will be further emphasized.

Many prognostic scoring systems were developed in order to provide objective prognosis assessment and to define criteria for inclusion and stratification of patients with BM eligible for randomized clinical trials. Recursive partitioning analysis (RPA) was developed in 1997 by Gaspar et al. and is generally the best known scoring system [11]. RPA is based on prognostic factors identified in three seminal Radiation Therapy Oncology Group BM clinical trials. Adding number of metastases to the prognosis estimation, Sperduto et al. in 2008 [12] introduced Graded Prognostic Assessment (GPA). The latest system WBRT-30 was developed based solely on the data from patients treated by WBRT with dose 30 Gy delivered in 10 fractions [13,14]. It predicts 6-month-survival probability compared to median OS estimation provided by the other scoring systems.

However, using scoring systems in routine daily clinical practice may be depreciated for their complexity and intricacy; therefore, estimation based on the clinical experiences is often preferred. The goal of present study was to develop a practical tool based on widely available spreadsheet editors to facilitate daily clinical use of selected established prognostic scoring systems (RPA, GPA and WBRT-30) and to evaluate their usage for retrospective single institutional survival analysis of unselected patients irradiated for newly diagnosed BM.

Patients and methods

Patients and data selection

The consecutive series of newly diagnosed BM patients who were referred in 2011 to palliative brain RT in the Department of Radiation Oncology, Masaryk Memorial Cancer Institute, were enrolled into this study. Electronic medical records were reviewed for obtaining following preselected variables: age, sex, Karnofsky performance status (KPS) before brain irradiation, presence of extracranial metastases (yes/no), systemic treatment prior to WBRT (yes/no), status of primary tumor (controlled/uncontrolled), number of BM, cancer type (breast, melanoma, small cell lung cancer (SCLC), non-small cell lung cancer (NSCLC), gastrointestinal cancer (GI), renal cell carcinoma (RCC), other), the date of RT indication, the date of the end of RT, the date of death or last follow-up visit, RT technique (whole brain radiotherapy (WBRT), stereotactic radiotherapy (SRT) or radiosurgery (SRS), WBRT with simultaneous integrated boost to metastasis (WBRT + SIB)) and the delivered dose.

Prognostic scoring systems

The prognostic systems were utilized for patients' stratification into individual groups. RPA divides patients into three subgroups based on the evaluation of KPS, age, primary tumor status and presence of extracranial metastases [11]. GPA considers four criteria (age, KPS, number of BM and primary tumor sta-

tus) and divides patients into four subgroups [12]. WBRT-30 divides patients into four subgroups by assigned points for KPS, age, extracranial metastases and systemic treatment prior to WBRT status (Tab. 1): group A (6–9 points), group B (10–14 points), group C (15–17 points) and group D (18–19 points) [13,14]. Above mentioned prognostic scoring indexes were calculated by interactive spreadsheet editor (Microsoft Office Excel 2007 (computer software), Redmond, Washington: Microsoft) designed for easy automatic enumeration of appropriate variables (age, KPS, etc.) and survival estimation (Fig. 1).

Statistical analysis

OS was estimated using Kaplan-Meier methodology as the time from the end of the RT course (a) and the date of the initial indication of RT till death or the last follow-up examination (b). Log-Rank test evaluated survival difference between subgroups defined by scoring systems. Particular scoring systems were compared with regard to positive predictive value (PPV) of correct estimation of survival longer than six months. Standard descriptive statistics were performed for categorical and continuous variables. Statistical analysis was conducted using JMP 10 Software (SAS Institute) and two-sided $\alpha = 0.05$ was considered statistically significant for all analyses.

Results

Patients' characteristics

Total of 121 patients (56% women, mean age 60.3 years, 28% with KPS ≥ 90) met

Tab. 1. Scoring of different clinical variables and related points for calculation of WBRT-30 prognostic system [14].

KPS		Age		Extracranial metastases		Systemic treatment prior to WBRT	
< 70	1	< 50	5	yes	2	yes	3
= 70	4	51–60	4	no	5	no	2
> 70	6	61–70	3				
		> 70	1				

KPS – Karnovsky performance status, WBRT – whole brain radiotherapy

the inclusion criteria. The most common primary diagnosis was NSCLC (25%) and breast cancer (17%). Twenty-five percent had solitary or single metastasis while 61% had > 3 BM. The other patient's characteristics are summarized in Tab. 2. Two out of 10 patients with WBRT + SIB did not finish prescribed course of radiation because of deteriorating overall clinical status and received only seven and nine fractions, resp.

Prognostic scores and survival

Median OS from the time of RT indication was 3.13 months (95% CI 2.5–4.9 months) with a median of 2.4 months (95% CI 1.7–3.7 months) since the date of the end of RT. Corresponding 6-month-survival was 37% and 31%, resp. According to RPA, 8 (7%), 89 (73%) and 24 (20%) patients were assigned to group RPA 1, 2 and 3, resp. Results of other scoring system are listed in Tab. 3 along with achieved survival rates. No patient has met criteria for

being assigned to WBRT-30 subgroup C (15–17 points). Entire differences in OS between subgroups are significant among all three scoring systems. On the other hand, for specific analysis of survival differences between two adjacent subgroups, significant differences are between RPA 2 and 3, GPA 1.5–2.5 and 0–1.0 and WBRT-30 A and B subgroups. Overall 12 patients were categorized to have favorable GPA score (> 3.0), out of 75% of them (9/12) had one BM. Corresponding Kaplan-Meier plots for OS calculated from the date of RT indication are in Fig. 2. PPV to correctly estimate survival longer than six months was 75%, 67% and 54% for RPA, GPA and WBRT-30, resp.

Calculated prognostic indexes for patients separated in accordance to RT techniques are summarized in Tab. 4. All four patients who received WBRT and had excellent RPA 1 score exhibited unfavorable GPA as well as unsatisfactory WBRT-30 score (survival 7.3, 6.0,

Patient characteristic							Score			Median survival prediction		
patient's number	age	KPS	extracranial MTS	Systemic treatment prior to WBRT	Controlled primary tumor	No. of CNS MTS	RPA score (Gaspar, 1997)	GPA score (Sperduto, 2008)	WBRT-30 score (Rades, 2013)	RPA median survival (Gaspar, 1997)	GPA median survival (Sperduto, 2008)	WBRT-30 6-months survival probability (Rades, 2013)
1	56	90	No	Yes	Yes	2	1	3	18	7.1 months	6.9 months	93%
insert patients characteristics							calculated scores and survival probabilities					

Fig. 1. Screenshot of prepared spreadsheet editor for recording of patient's information from electronic medical records and for automatic calculations of RPA, GPA and WBRT-30 scores.

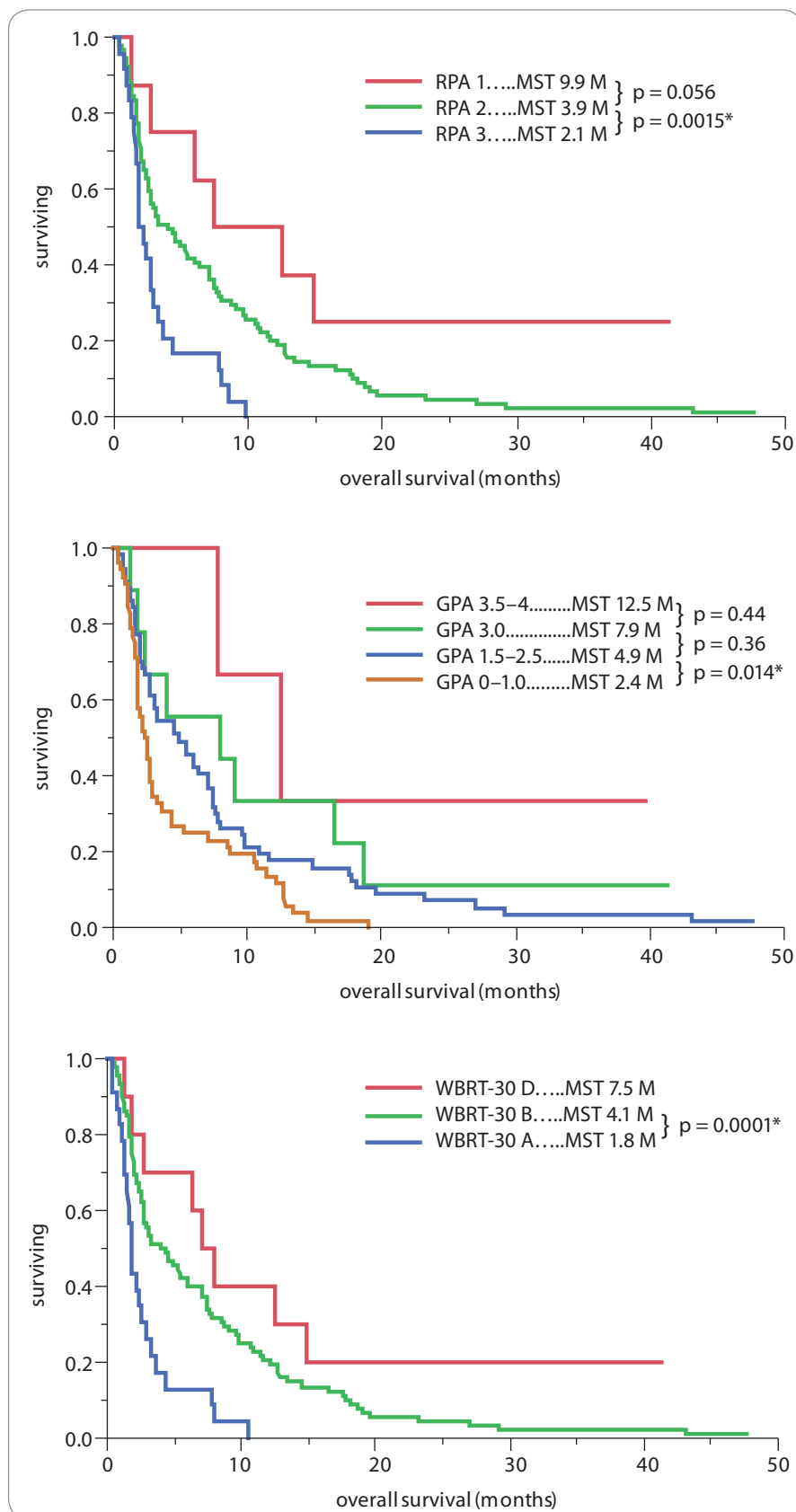


Fig. 2. Kaplan-Meier's survival estimation for RPA, GPA and WBRT-30 subgroups. No patient has met criteria for being assigned to WBRT-30 C subgroup.
MST – median survival time, M – months

39.7 and 41.3 months). One patient who had received WBRT + SIB with unfavorable RPA 3 also lacked in GPA and WB-30 score. However, his survival was 6.1 months from the end of RT.

Discussion

A total of 121 patients irradiated for BM during one year represent a significant cohort of patients which is without a doubt getting more heterogeneous. As such, heterogeneous treatment modalities are needed to address all patients' needs. The heterogeneity is also expressed by survival outcomes in our cohort when the median OS from the end of RT was only 2.4 months however, with 6-months actuarial survival rate of 31%. Furthermore, increasing availability of MRI examination (sometimes also done as part of inclusion criteria for enrollment into some specific clinical trials) may reveal more patients with single asymptomatic BM. Thus, more aggressive treatment approach as surgery, SRT or simultaneous BM boosting may be suitable for increasing number of patients. Their identification may be inconsistent and problematic but could be facilitated by calculations of prognostic indexes for estimation of remaining lifetime. Developed prognostic indexes are designed with competing demands to be simple for usage in routine practice as well as accurate and as valid as possible. Therefore, all existing indexes have their pros and cons, and their refinement is an ongoing process with evaluation of new candidate parameters reflecting new investigations on biomarkers or radiomics signatures [15]. Moreover, many indexes are tailored for specific primary cancer diagnosis [16] or certain RT approach [13,17]. In the current systematic review of BM prognostic indexes published by Rodrigues et al. in 2012, a total of nine different prognostic indexes and eight validation studies were identified with a wide range of results in terms of PPV, negative predictive value, accuracy, likelihood ratio and other operating characteristics [18]. Altogether, selection of the best index for routine practice is problematic and significantly contributes to the common preference of survival estimation based on the treating physician's subjective evaluation.

Multiple assessments of results obtained from more indexes may be the key for survival estimation in unselected patient cohort in routine daily practice. However, this approach requires even more substantial effort and complexity which is actually the major disadvantage of prognostic indexes. Based on the widely available spreadsheet platform, we developed a simple tool enabling automatic calculation of many indexes (Fig. 1). After filling the relevant parameters (age, KPS, etc.), predefined prognostic indexes are automatically calculated. Spreadsheet platform is especially useful for collecting information for subsequent research statistical analysis while smartphone- or web-based applications (in development) are more useful for routine usage in the outpatient department.

With our developed spreadsheet tool, we easily calculated RPA, GPA and WBRT-30 for a cohort of patients who underwent RT for newly diagnosed BM in 2011. Non-balanced distribution into individual subgroups corresponds with the most often discussed disadvantages of used indexes, with the small part of patients meeting criteria for inclusion into the good prognosis subgroup [18]. Only 7%, 3% and 8% were assigned to the best prognostic subgroup in RPA, GPA and WBRT-30 scoring system, resp. However, calculated survival rates in each subgroup are well distributed ranging from 2.1 to 9.9, from 2.4 to 12.5 and from 1.8 to 7.5 months in RPA, GPA and WBRT-30, resp. Difference between adjacent subgroups (for example between RPA 1 and RPA 2 or between RPA 2 and RPA 3) is important for evaluation of impact of assigning to each subgroup. The most significant differences were observed using RPA system (relevant p-values are included in Fig. 2) favoring it over the others. In our cohort, RPA seems to be the best index for patient's stratification to identify patients who may benefit from more aggressive treatment. Two out of four patients with RPA 1 score who underwent WBRT exhibited extraordinary survival of 39.7 and 41.3 months and considering that they had one and two BM, more aggressive local treatment seems to be justified.

Tab. 2. Patients' clinical and treatment characteristics.

Patients characteristics		n = 121
age		
mean ($\pm$ SD)		60.3 ($\pm$ 10.4)
sex		
male		53 (44%)
female		68 (56%)
Karnofsky performance status		
90%		34 (28%)
80%		34 (28%)
70%		29 (24%)
60%		16 (13%)
$\leq$ 50%		8 (7%)
primary cancer type		
non-small cell lung cancer		30 (25%)
small cell lung cancer		16 (13%)
breast		20 (17%)
melanoma		16 (13%)
gastrointestinal cancer		4 (3%)
renal cell carcinoma		3 (2%)
others		32 (27%)
disease status		
extracranial metastases		85 (70%)
systemic treatment prior WBRT		90 (74%)
controlled primary tumor		55 (46%)
number of brain metastases		
> 3		74 (61%)
3		7 (6%)
2		10 (8%)
1		30 (25%)
RT technique		
WBRT		107 (88.3%)
WBRT + SIB		10 (8.2%)
SRS		3 (2.5%)
3D-CRT (5 fields)		1 (1)
RT dose		
5 $\times$ 4 Gy		47 (39%)
10 $\times$ 3 Gy		34 (28%)
10 $\times$ 3 Gy + SIB ($\dot{a}$ 4.0 Gy and $\dot{a}$ 4.3 Gy)		3 (2.5%) and 5 (4%)
1 $\times$ 18 Gy		1 (0.8%)
1 $\times$ 20 Gy		2 (1.6%)
single-fraction WBRT		10 (8.3%)
other		19 (15.8%)

SD – standard deviation, WBRT – whole brain radiotherapy, RT – radiotherapy, SIB – simultaneous integrated boost, 3D-CRT – 3-dimensional conformal radiotherapy

Tab. 3. Final OS in all subgroups calculated from both the time of the end of RT as well as from the time of RT indication.
P-values describe significance of different survival between each adjacent subgroups. Median OS are in months.

Median OS						p (Log-Rank) end of RT/indication
n = 121 end of RT/indication RPA [11], GPA [12]						
RPA						overall 0.0008*/0.0005*
1	8 (7%)	8.4/9.9	7.1	–	–	} 0.06/0.056
2	89 (73%)	2.9/3.9	4.2	–	–	
3	24 (20%)	1.4/2.1	2.3	–	–	} 0.0021*/0.0015*
GPA						overall 0.01*/0.0087*
3.5–4.0	3 (3%)	11.5/12.5	11.0	–	–	} 0.38/0.44
3.0	9 (7%)	6.4/7.9	6.9	–	–	
1.5–2.5	57 (47%)	3.5/4.9	3.8	–	–	} 0.36/0.36
0–1.0	52 (43%)	1.7/2.4	2.6	–	–	
6-months survival						
end of RT/indication WBRT-30 [13]						
WBRT-30						overall 0.0001*/< 0.0001*
D: 19–18	10 (8%)	5.9/7.5	–	50/60%	93%	} –
C: 17–15	0	–	–	–	62%	
B: 14–10	88 (73%)	3.0/4.1	–	37.5/39.7%	29%	} 0.0002*/0.0001*
A: 9–6	23 (19%)	1.2/1.8	–	8.7/8.7%	4%	

RT – radiotherapy, OS – overall survival, RPA – Recursive partitioning analysis, GPA – Graded prognostic assessment, WBRT – whole brain radiotherapy

Tab. 4. Prognostic indexes for patients separated in accordance to RT techniques.

	WBRT, n = 107	WBRT + SIB, n = 10	SRS, n = 3
RPA 1	4/107 (4%)	3/10 (30%)	1/3 (33%)
RPA 2	80/107 (75%)	6/10 (60%)	2/3 (67%)
RPA 3	23/107 (21%)	1/10 (10%)	–
GPA 3.5–4.0	2/107 (2%)	1/10 (10%)	–
GPA 3.0	6/107 (5%)	2/10 (20%)	1/3 (33%)
GPA 1.5–2.5	48/107 (45%)	6/10 (60%)	2/3 (67%)
GPA 0–1.0	51/107 (48%)	1/10 (10%)	–
WBRT-30 D	5/107 (5%)	4/10 (40%)	1/3 (33%)
WBRT-30 C	–	–	–
WBRT-30 B	80/107 (75%)	5/10 (50%)	2/3 (67%)
WBRT-30 A	22/107 (20%)	1/10 (10%)	–

RT – radiotherapy, WBRT – whole brain radiotherapy, SIB – simultaneous integrated boost

Our study has several limitations. The retrospective nature of the study is self-limiting, especially in validity of reported patients performance status and the status of primary tumor control. Control status records of primary disease (important part of RPA scoring system) lack standardization and are not generally evaluated by use of the same criteria. Another limitation of this study is small sample size of selected patients. Limited number of patients leads to low statistical power to identify significant differences between each prognostic subgroup within prognostic index. Low sample size also precludes diagnosis specific evaluation and more patients will be required to evaluate for example disease specific GPA, which is currently considered as the potentially most widely used index in the future [16,19]. However, to test our spreadsheet tool for simple indexes calculation, selection

of patients within one year of clinical practice seems sufficient. Thus, sample extension is distinguished as a logical part of ongoing research.

In summary, our retrospective study proved feasibility of prognostic indexes evaluation for assessment of remaining lifetime in patients with brain metastases. Calculation is made much easier with prepared spreadsheet software which is now a standard part of computer equipment in all RT departments. Standard evaluation of prognostic indexes may increase probability that all suitable patients for more aggressive treatment will have an opportunity to get the best therapy. Future perspectives include incorporation of more iteration into our software tool for calculation of other prognostic indexes, enlarging sample size and identification of the best system for assessment of unselected patient's cohort.

References

1. Koay E, Sulman EP. Management of brain metastasis: past lessons, modern management, and future considerations. *Curr Oncol Rep* 2012; 14(1): 70–78. doi: 10.1007/s11912-011-0205-9.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z et al. Cancer Statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64(1): 9–29. doi: 10.3322/caac.21208.
3. Dusek L, Muzik J, Maluskova D et al. Cancer incidence and mortality in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2014; 27(6): 406–423. doi: 10.14735/amko2014406.
4. Kazda T, Pospisil P, Dolezelová H et al. Whole brain radiotherapy: consequences for personalized medicine. *Rep Pract Oncol Radiother* 2013; 18(3): 133–138. doi: 10.1016/j.rpor.2013.03.002.
5. Sedo J, Blaha M, Pavlik T et al. Cost analysis of radiotherapy provided in inpatient setting – testing potential predictors for a new prospective payment system. *Klin Onkol* 2014; 27(3): 192–202. doi: 10.14735/amko2014192.
6. Datta NR, Samiei M, Bodis S. Radiotherapy infrastructure and human resources in Europe – present status and its implications for 2020. *Eur J Cancer* 2014; 50(15): 2735–2743. doi: 10.1016/j.ejca.2014.06.012.
7. Scocciati S, Ricardi U. Treatment of brain metastases: review of phase III randomized controlled trials. *Radiother Oncol* 2012; 102(2): 168–179. doi: 10.1016/j.radonc.2011.08.041.
8. Gondi V, Pugh SL, Tome WA et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2014; 32(34): 3810–3816. doi: 10.1200/JCO.2014.57.2909.
9. Kazda T, Jancalek R, Pospisil P et al. Why and how to spare the hippocampus during brain radiotherapy: the developing role of hippocampal avoidance in cranial radiotherapy. *Radiat Oncol* 2014; 9: 139. doi: 10.1186/1748-717X-9-139.
10. Brown P, Asher A, Ballman K et al. NCCTG N0574 (Alliance): a phase III randomized trial of whole brain radiation therapy (WBRT) in addition to radiosurgery (SRS) in patients with 1 to 3 brain metastases. *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl): abstr. LBA4.
11. Gaspar L, Scott C, Rotman M et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(4): 745–751.
12. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE et al. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(2): 510–514.
13. Rades D, Dziggel L, Nagy V et al. A new survival score for patients with brain metastases who received whole-brain radiotherapy (WBRT) alone. *Radiother Oncol* 2013; 108(1): 123–127. doi: 10.1016/j.radonc.2013.06.009.
14. Rades D, Dziggel L, Nagy V et al. Erratum to "A new survival score for patients with brain metastases who received whole-brain radiotherapy (WBRT) alone" [*Radiother Oncol* 2013; 108(1): 123–127]. *Radiother Oncol* 2013; 109(2): 335.
15. Nieder C, Mehta MP. Prognostic indices for brain metastases – usefulness and challenges. *Radiat Oncol* 2009; 4: 10. doi: 10.1186/1748-717X-4-10.
16. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77(3): 655–661. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.025.
17. Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA et al. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(5): 1155–1161.
18. Rodrigues G, Bauman G, Palma D et al. Systematic review of brain metastases prognostic indices. *Pract Radiat Oncol* 2013; 3(2): 101–106. doi: 10.1016/j.ppro.2012.04.001.
19. Sperduto PW, Kased N, Roberge D et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012; 30(4): 419–425. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0527.

Vyšetření párů těžkých/lehkých řetězců imunoglobulinu (Hevylite™ assay) – přínos pro stratifikaci mnohočetného myelomu?

Assessment of Heavy/Light Chain Pairs of Immunoglobulin (Hevylite™ assay) – Benefit for Stratification of Multiple Myeloma?

Ščudla V.¹, Lochaman P.², Pika T.³, Zapletalová J.⁴, Minařík J.³, Bačovský J.³

¹ III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

² Oddělení klinické biochemie, FN Olomouc

³ Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

⁴ Ústav lékařské biofyziky, LF UP v Olomouci

Souhrn

Východiska: Cílem bylo srovnání dvou nových stratifikačních modelů mnohočetného myelomu (multiple myeloma – MM), tj. podle Avet-Loisiana (A-L) a podle Ludwiga (L) založených na indexu HLC-r (poměr sérových hladin involved-HLC/uninvolved-HLC tj. HLC- κ /HLC- λ vyšetřených metodou Hevylite™, tj. nefelometrickou/turbidimetrickou technikou s pomocí specifických polyklonálních protilátek na přístroji Binding Site SPA_{PLUS}) a β_2 -mikroglobulinu (β_2 -M) s vybranými prognostickými faktory (PF) MM a stážovacími systémy dle Durieho-Salmona (D-S) a International Staging System (ISS). **Soubor pacientů a metody:** V 132členné sestavě nemocných (94 IgG a 38 IgA typ MM) byl vyšetřen při diagnóze HLC-r, vybrané PF a byla provedena stratifikace souboru podle D-S, ISS, A-L a L. **Výsledky:** Na rozdíl od IgA byl u IgG izotypu zjištěn signifikantní vztah HLC-r k stratifikaci dle D-S a ISS s rozdílností podstadií A vs. B dle D-S ($p = 0,049$) a mezi ISS stadii 1 vs. 3 ($p = 0,001$). V souboru IgG byl vysoce signifikantní souhrnný vztah hloubky poklesu Hb i albuminu a vzestupu β_2 -M k výsledkům stratifikace dle ISS, A-L a L modelu ($p < 0,0001$), vzestupu LDH v systému dle ISS a A-L a kreatininu dle ISS a L, nikoliv ale vztah stadií vyhodnocených podle kteréhokoliv stratifikačního systému k hodnotám FLC-r (poměr volných lehkých řetězců imunoglobulinu κ/λ), trombocytů a Ca. V souboru IgA byl signifikantní souhrnný vztah hloubky poklesu Hb, trombocytů, albuminu a vzestupu β_2 -M k výsledkům stratifikace dle ISS, A-L a L, k vzestupu kreatininu v případě ISS, nikoliv ale hodnot FLC-r, Ca a LDH při použití kteréhokoliv stratifikačního modelu. Stupeň korelace vybraných PF, zejména Hb, albuminu a β_2 -M, případně i trombocytů, LDH a kreatininu ke stadiím dle ISS a k 1.–3. rizikové kategorii podle modelu A-L a L byl u IgG vs. IgA izotypu značně proměnlivě rozdílný ($p < 0,0001$ – $0,030$). Stážovací systém dle ISS se vyznačoval proporcionálním zastoupením stadií 1–3, zatímco v A-L modelu převažovala u IgG i IgA izotypu riziková kategorie 2, tj. intermediate risk (47,3 a 44,7 %) a v modelu dle L riziková kategorie 3, tj. high-risk (41,5 a 52,6 %) s nízkým zastoupením kategorie 1, tj. low-risk (23,4 a 10,5 %). McNemar-Bowkerův test symetrie prokázal v obou izotypech MM nejvyšší shodu mezi stratifikací dle D-S a L v kategorii 3, tj. high-risk (31,9 a 28,9 %) s celkovou shodou pouze v 53,2 a 42,1 % a se signifikantním posunem v případě IgG izotypu ($p = 0,036$). U IgG i IgA izotypu byla souhrnná shoda v zastoupení kategorií 1–3 dle ISS vs. A-L (62,4 a 63,2 %), ale se signifikantním posunem stratifikace ($p = 0,002$ a $0,028$). V případě IgG i IgA izotypu byla úzká shoda mezi modely dle A-L a L (64,5 a 81,6 %) se signifikantně významným vzájemným stratifikačním posunem ($p < 0,0001$ a $0,030$). **Závěr:** Nové stratifikační modely MM dle A-L a L jsou snadno prakticky použitelné, podložené úzkým vztahem k stěžejním PF MM, vyžadují ale separátní hodnocení u IgG a IgA izotypu MM. Výběr optimálního modelu pro potřeby klinické praxe vyžaduje validační studii zaměřenou na přežití do progresu a celkové přežívání.

Klíčová slova

mnohočetný myelom – volné lehké řetězce imunoglobulinu – těžké/lehké řetězce imunoglobulinu – prognóza – stratifikace

Práce byla podpořena IGA MZ ČR, NT/12451-5.

This study was supported by Internal Grant Agency of the Czech Ministry of Health NT/12451-5.

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 recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

I. P. Pavlova 6

779 00 Olomouc

e-mail: vlastimil.scudla@fnol.cz

Obdrženo/Submitted: 16. 6. 2015

Přijato/Accepted: 25. 6. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015359>

Summary

Background: The aim of the study was the comparison of two novel stratification models in multiple myeloma (MM), ie. according to Avet-Loiseau (A-L) and according to Ludwig (L), based on the HLC-r index (ratio of serum levels of involved-HLC/uninvolved-HLC, ie. HLC- κ /HLC- λ assessed using ie. nephelometric/turbidimetric technique using specific polyclonal antibodies on a Binding Site SPA_{PLUS}) technique) and β_2 -microglobulin (β_2 -M) with selected prognostic factors (PF) of MM and staging systems according to Durie-Salmon (D-S) and International Staging System (ISS). **Patients and Methods:** In a cohort of 132 patients (94 with IgG and 38 with IgA type of MM) at the time of diagnosis, we assessed HLC-r, selected PF and D-S, ISS, A-L and L stratification systems. **Results:** Unlike in IgA isotype, in IgG isotype we found a significant relationship of HLC-r to stratification according to D-S and ISS with the difference between A and B substages according to D-S ($p = 0.049$) and between ISS stages 1 vs. 3 ($p = 0.001$). In the IgG group, there was highly significant relationship of the depth of Hb and albumin decrease and β_2 -M increase to the results of stratification according to ISS, A-L and L model ($p < 0.0001$), increase of LDH in the ISS system and A-L, and creatinine according to ISS and L but not the relationship of the stages according to any of the stratification systems to the values of FLC-r (ratio of serum free light chains κ/λ of immunoglobulin), thrombocytes and Ca. In the IgA type, there was a significant relationship of the depth of the decrease of Hb, thrombocytes, albumin and increase of β_2 -M to the results of stratification according to ISS, A-L and L and increase of creatinine in the case of ISS, but not of the values of FLC-r, Ca and LDH in the case of any of the stratification systems. The degree of correlation of selected PF, especially of Hb, albumin and β_2 -M, event. of thrombocytes, LDH and creatinine to the stages according to ISS and to stage 1–3 according to A-L and L model was in IgG vs IgA isotype significantly different ($p < 0.0001$ – 0.030). Staging system according to ISS had proportional distribution of stages 1–3, whereas in the A-L model prevailed in IgA and IgG isotype risk category 2, ie. intermediate-risk (47.3 and 44.7%) and in the L model prevailed risk category 3, ie. high-risk (41.5 and 52.6%) with low count of category 1, ie. low-risk category (23.4 and 10.5%). McNemar-Bowker test of symmetry showed in both types of MM the highest concordance between the stratification according to D-S and L in category 3, ie. high-risk (31.9 vs. 28.9%) with overall accord only in 53.2 and 42.1% and with significant shift in the case of IgG isotype only ($p = 0.036$). In IgG and IgA isotype there was an overall concordance in the distribution of categories 1–3 according to ISS vs. A-L (62.4 and 63.2%) but with significant shift of the stratification ($p = 0.002$ and 0.028). In the case of IgG and IgA isotype there was a close relationship between the models A-L and L (64.5 and 81.6%) with significant stratification shift ($p < 0.0001$ and 0.030). **Conclusion:** The new stratification models for MM according to A-L and L are easily practically applicable, with close relationship to principal PF but they need separate assessment of IgG and IgA isotypes of MM. The choice of optimal model for routine practice needs a validation study aimed at progression free survival and overall survival.

Key words

multiple myeloma – immunoglobulin – free light chain – heavy/light chain – prognosis – stratification

Úvod

Pokroky v diagnostice a léčbě mnohočetného myelomu (multiple myeloma – MM) přinášejí stále vyšší nároky na precizní stratifikaci, stěžejní východisko individuálně pojaté léčby a odhadu prognózy. Charakteristickým rysem MM je tvorba monoklonálního imunoglobulinu (Mlg) myelomovými/monoklonálními plazmocytami provázená sníženou produkcí normálních/polyklonálních imunoglobulinů (Plg) normálními plazmocytami [1,2]. Vzhledem k závažným limitacím standardních metod analýzy sérových bílkovin u MM v případě nízké hladiny Mlg, IgA izotypu Mlg, při změnách objemu plazmy, hematokritu a v důsledku odlišné intenzity katabolismu jednotlivých tříd Ig byla vyvinuta technika Hevylite™ umožňující s pomocí specifických protilátek proti junkčním epitopům umístěným mezi těžkým a lehkým řetězcem Ig vyšetření párů těžkých/lehkých řetězců Ig κ a λ (HLC- κ a HLC- λ) [3–9]. Hevylite™ turbidimetrická nebo nefelometrická technika umožňuje současné separátní stanovení sérových hladin Mlg

vytvářeného myelomovými plazmocytami („nádorový“, involved HLC – i-HLC) a Plg („polyklonální/normální“, uninvolved HLC – u-HLC) stejné třídy produkovaného normálními plazmocytami. Vedle současného stanovení i-HLC a u-HLC izotypů IgG- κ , IgG- λ nebo IgA- κ a IgA- λ je v případě MM využíváno rovněž stanovení indexu HLC-r vyjadřujícího vzájemný poměr dominantního i-HLC a alternativního u-HLC [3,4]. Na rozdíl od dosavadních studií využívajících ke stanovení HLC-r vždy poměr HLC- κ /HLC- λ , což vede v případě i-HLC typu λ k získání velmi nízkých a obtížně interpretovatelných hodnot [3,6], byl v naší studii v případě analýzy vztahu vybraných prognostických ukazatelů MM k výsledkům stratifikace myelomu (kategorie 1–3) použit pro výpočet indexu HLC-r v případě izotypu IgG- λ a IgA- λ poměr HLC- λ /HLC- κ , tj. obdobný princip jako pro výpočet indexu monoklonality sFLC κ/λ nebo λ/κ [1,3,4] vedoucí k získání kladných, snadno použitelných hodnot. V posledních čtyřech desetiletích bylo zkoncepováno > 40 stratifikačních sys-

témů rozdělujících nemocné s MM obvykle do tří stadií nebo rizikových skupin s odlišnou prognózou. Standardní stratifikační systémy dle Durieho-Salmona (D-S) a International Staging System (ISS) používané doposud v klinické praxi nejsou optimální, neboť bezprostředně nevyjadřují biologické vlastnosti myelomových buněk a mikroprostředí kostní dřeně (KD) [2,10], zatímco molekulárně-biologické stratifikační modely založené na cytogenetické analýze a hodnotách cyklinu, tj. systém TC 1–5 [11], a na výsledcích genové expresní analýzy [12] se pro vysokou metodickou náročnost v klinické praxi neprosadily. V roce 2009 Avet-Loiseau (A-L) a v roce 2013 Ludwig (L) zkoncepovali nově pojaté třístupňové stratifikační modely založené na hodnotách β_2 -M (β_2 -mikroglobulin) a indexu HLC-r, vyznačující se v pilotních studiích významným vztahem k přežití bez progresu (progression free survival – PFS) a celkovému přežití (overall survival – OS) [13–15].

Náplní sdělení je posouzení vztahu stratifikačních modelů dle A-L a podle L

Tab. 1. Základní charakteristiky IgG, IgA a celkového souboru nemocných s MM vyšetřeném při rozpoznání nemoci.

	IgG	IgA	IgG + IgA
n	94	38	132
věk	69 (29–89)	65 (49–88)	68 (29–89)
pohlaví (M/Ž)	47/47 (1,0)	16/22 (0,73)	63/69 (0,91)
FLC – celý soubor κ + λ			
• FLC-κ (mg/l)	65,6 (0,4–10 264)	80,5 (0,8–39 721)	71,4 (0,4–39 721)
• FLC-λ (mg/l)	8,8 (0,1–35 038)	7,7 (0,5–16 610)	8,6 (0,1–35 038)
• FLC-r (κ/λ)	9,8 (0,0–5 104)	21,7 (0,0–41 376)	12,8 (0,0–41 376)
HLC – κ + λ			
• HLC-κ (g/l)	18,3 (0,1–97,8)	15,6 (0,02–89,6)	16,9 (0,018–97,8)
• HLC-λ (g/l)	0,746 (0,044–66,6)	0,347 (0,017–65,7)	0,611 (0,017–66,6)
• HLC-r (HLC-κ/HLC-λ)	22,0 (0,002–2 222)	50,3 (0,0003–3 966)	24,6 (0,0003–3 966)
HLC – κ (n)			
• involved-κ (g/l)	64 641,6 (4,4–97,8)	25 2 524,0 (0,0–89,6)	89 26,5 (0,0–97,8)
• uninvolved-λ (g/l)	0,36 (0,04–7,1)	0,07 (0,02–1,34)	0,3 (0,02–7,14)
• HLC-r (HLC-κ/λ)	64,8 (2,7–2 222)	408,9 (3,4–3 966)	97,0 (2,7–3 966)
HLC – λ (n)			
• involved-λ (g/l)	30 28,5 (2,3–66,6)	13 40,4 (0,7–65,7)	43 29,6 (0,7–66,6)
• uninvolved-κ (g/l)	0,63 (0,9–5,5)	0,1 (0,02–0,6)	0,5 (0,02–5,5)
• HLC-r (HLC-κ/λ)	0,02 (0,002–1,4)	0,005 (0,00–0,9)	0,02 (0,00–1,4)
• *HLC-r (HLC-λ/κ)	49,6 (0,7–465,1)	180,0 (0,1–3 110)	57,9 (0,1–3 110)
Hb (g/l)	106 (67–153)	97 (67–153)	103 (67–153)
trombocyty ($\times 10^{12}/l$)	198 (42–427)	196 (67–485)	197 (42–485)
albumin (g/l)	34,7 (14,6–48,6)	37,1 (17,7–47,6)	35,5 (14,6–48,6)
β ₂ -M (mg/l)	4,1 (1,4–39,7)	4,3 (1,6–43,4)	4,1 (1,4–43,4)
Ca (mmol/l)	2,3 (1,7–3,4)	2,4 (1,9–3,5)	2,3 (1,7–3,5)
LDH (μkat/l)	2,9 (1,5–10,8)	2,6 (1,0–4,2)	2,8 (1,0–10,8)
kreatinin (μmol/l)	90 (46–1 666)	90 (30–924)	90 (30–1 666)
Mlg (SPE, g/l)	29,7 (2,9–90,4)	22,8 (2,9–52,6)	25,9 (2,9–90,4)

n – počet nemocných, M – muži, Ž – ženy, FLC – volné lehké řetězce, HLC – pár těžkých/lehkých řetězců imunoglobulinu, HLC-r – poměr involved-HLC-κ/uninvolved-HLC-λ, *HLC-r – poměr involved-HLC-λ/uninvolved-HLC-κ, β₂-M – β₂-mikroglobulin, LDH – laktátdehydrogenáza, Mlg – monoklonální imunoglobulin, SPE – elektroforéza séra

ke klasickým prognostickým faktorům (PF) MM a ke stážovacím systémům dle D-S a ISS [2,10,13–16]. Vzhledem k biologické rozdílnosti IgG a IgA izotypu MM, prokázané mj. i v rámci předchozích Hevylite™ studií, byla použita separátní analýza souborů s IgG a IgA izotypem MM [3,17–21].

Soubor nemocných a metody

Základem prospektivní studie byla 163členná sestava nemocných s MM splňujících diagnostická kritéria International Myeloma Working Group (IMWG); medián věku byl 68 (29–89) let, poměr M/Ž 0,91 [2,10,22]. Pro nepřítomnost intaktní molekuly Mlg (Bence-Jonesův

a nesekreční typ MM) a omezené spektrum specifických Hevylite™ souprav (nikoliv pro IgD a biklonální typ MM) bylo z analýzy vyloučeno 31 (19 %) jedinců. Hevylite™ analýza sér zmražených na –78 °C, deponovaných v biobance Oddělení klinické biochemie a Hemato-onkologické kliniky FN Olomouc, se zaměřila na 132členný soubor složený z 94 nemocných třídy IgG (71,2 %) a 38 nemocných (28,8 %) třídy IgA (poměr κ/λ 1,9) vyšetřených při diagnóze MM. Koncentrace Mlg byla vyšetřena přístrojem Sebia Hydrasy (souprava Sebia Hydragel 30 Protein) s kvantifikací M-gradientu s pomocí skeneru Epson 1680, IFE byla prováděna soupravou Hydragel 4 IF.

Hladiny volných lehkých řetězců (FLC) v séru byly vyšetřeny soupravami Freelite SPA Plus κ free (normální rozmezí 3,3–19,4 mg/l) a Freelite SPA Plus λ free (5,7–26,3 mg/l) a vyšetření bylo doplněné výpočtem indexu monoklonality FLC-r (0,26–1,65) [3,4]. Koncentrace HLC v séru byla vyšetřena turbidimetrem SPA Plus (the Binding Site) soupravami Hevylite Human s hodnotami normálního rozmezí: IgG-κ 3,84–12,07 g/l, IgG-λ 1,91–6,74 g/l, poměr IgG-κ/IgG-λ 1,12–3,21, IgA-κ 0,57–2,08 g/l, IgA-λ 0,44–2,04 g/l a poměr IgA-κ/IgA-λ 0,78–1,98. Část vzorků vyžadovala vzhledem k vysoké koncentraci HLC převyšující měřicí rozsah přístroje manuální

Tab. 2. Hodnocení vztahu indexu HLC-r ke stádiím MM 1–3 dle Durieho-Salmona (D-S) a podle International Staging System (ISS).

IgG	*HLC-r	IgA	*HLC-r				
	M	p	M-W		M	p	M-W
D-S				D-S			
stadium 1	17,2 (4,7–825)	0,039	0,049	stadium 1	87,9 (32,9–330)	NS	–
stadium 2	27,9 (2,7–1 485)			stadium 2	799 (0,8–3 966)		
stadium 3	85,6 (0,7–2 222)			stadium 3	322 (1,1–3 465)		
podst. A	49,3 (0,7–2 222)			podst. A	408 (0,8–3 966)	NS	–
podst. B	91,8 (19,3–1 485)			podst. B	322 (3,4–2 243)		
ISS				ISS			
stadium 1	24,9 (2,7–825)	0,005	0,001	stadium 1	180 (32,9–2 641)	NS	–
stadium 2	57,3 (0,7–2 222)			stadium 2	95,5 (0,8–3 465)		
stadium 3	106,6 (19,3–884,5)			stadium 3	691 (1,1–3 966)		

HLC-r – poměr párů těžkých/lehkých řetězců imunoglobulinu κ a λ (HLC- κ/λ), M – medián, D-S – stážovací systém dle Durieho-Salmona, ISS – International Staging System, M-W – test dle Mann-Whitneye, NS – nesignifikantní výsledek

předřazení. Sérové hladiny β_2 -M byly vyšetřeny metodou ELISA ($< 2,3$ mg/l), hodnoty Hb a trombocytů v krvi, Ca, albuminu, kreatininu a LDH v séru byly vyšetřeny standardními postupy. K základní stratifikaci MM byl použit stážovací systém dle D-S a ISS [2,22], ke stratifikaci do rizikových skupin byly použity modely dle A-L a L. Dle A-L se vyznačovala riziková skupina 1 (low-risk) přítomností β_2 -M $< 3,5$ a hodnotou HLC-r v rozmezí 0,01–200, skupina 2 (intermediate-risk) buď hodnotou β_2 -M $\geq 3,5$, nebo HLC-r $< 0,01$ nebo > 200 a skupina 3 (high-risk) současnou přítomností hodnoty β_2 -M $\geq 3,5$ a HLC-r $< 0,01$ nebo > 200 [13,14,16]. Ve stratifikačním modelu MM dle L se vyznačovala riziková skupina 1 (low-risk) přítomností hodnoty β_2 -M $< 3,5$ a HLC-r v rozmezí 0,022–45, riziková skupina 2 (intermediate-risk) hodnotou β_2 -M $\geq 3,5$ nebo HLC-r $< 0,022$ nebo > 45 , zatímco riziková skupina 3 (high-risk) současnou přítomností hodnoty β_2 -M $\geq 3,5$ a HLC-r $< 0,022$ nebo > 45 [15]. Nemocní zařazení do studie podepsali informovaný souhlas, design studie byl schválen etickou komisí FN Olomouc.

Získaná data byla analyzována pomocí statistického software SPSS verze 15

(SPSS Inc., Chicago, USA). K analýze byl použit test dle Kruskala-Wallise, Mann-Whitneyův post hoc test s Bonferroniho korekcí signifikance na mnohonásobné porovnávání a McNemarův-Bowkerův test symetrie. Normalita dat byla posouzena pomocí Shapiro-Wilk testu. Všechny testy byly prováděny na hladině signifikance 0,05.

Výsledky

Základní charakteristiky (mediány a rozmezí analyzovaných hodnot) celého 132členného souboru nemocných s MM a dvou podsouborů IgG a IgA jsou shrnuty v tab. 1. Abnormální hodnoty jednotlivých laboratorních parametrů měly v celkové sestavě MM podstatně rozdílné zastoupení: patologické hodnoty indexu HLC-r 98 % a FLC-r 96,2 % souboru, hodnota Hb < 120 g/l 80,3 % a trombocytů $< 150 \times 10^9$ /l pouze 19,6 %, hodnota Ca $> 2,9$ mmol/l 7,5 %, albuminu < 35 g/l 47,7 %, β_2 -M $> 2,3$ mg/l 81 %, LDH $> 3,6$ μ kat/l 16,6 % a kreatininu séra > 104 μ mol/l 39,3 %. Rozbor vztahu mezi abnormální hodnotou indexu *HLC-r a stupněm pokročilosti MM vyhodnocením s pomocí stážovacího systému dle D-S a ISS v souboru IgG prokázal na rozdíl od souboru IgA zvyšování

hodnot mediánů *HLC-r s pokročilostí nemoci, statistická analýza proto vyzněla u obou izotypů MM zřetelně rozdílně. V IgG souboru byla na rozdíl od souboru IgA zjištěna při souhrnné analýze celé stratifikace metodou dle Kruskala-Wallise statisticky významná rozdílnost hodnot *HLC-r (tab. 2). Hlubší analýza s pomocí U testu dle Mann-Whitneye prokázala signifikantně vyšší hodnoty *HLC-r v podstadiu B vs. A (dle D-S) a při použití stratifikace dle ISS ve stadiu 3 nežli stadiu 1.

Analýza vztahu hodnot vybraných laboratorních PF k rizikovým skupinám MM 1–3 vyhodnocených s pomocí stratifikačního modelu dle A-L, podle L a se standardně zavedeným stážovacím systémem dle ISS prokázala u jednotlivých PF, stratifikačních systémů a izotypů MM rozdílné výsledky (tab. 3). V souboru IgG byla zjištěna při souborné analýze rizikových skupin 1–3 s pomocí testu dle Kruskala-Wallise shodně u všech tří stratifikací (ISS, A-L a L) vysoce signifikantní rozdílnost hodnot Hb, albuminu a β_2 -M ($< 0,0001$), signifikantní rozdílnost hodnot LDH při použití systému dle ISS a A-L a kreatininu v případě ISS a L. Vyhodnocení indexu monoklonality FLC-r, počtu trombocytů a hodnot Ca v séru vyznělo

Tab. 3. Souborná analýza vztahu vybraných prognostických laboratorních ukazatelů mnohočetného myelomu k stadiím (dle Durieho-Salmona – D-S a International Staging System – ISS) a rizikovým skupinám 1–3 vyhodnoceným podle Avet-Loisiaua (A-L) a Ludwiga (L) s pomocí Kruskalova-Wallisova testu v souboru 94 nemocných s IgG typem myelomu.

Riziková skupina	1			2			3			K-W		
stratifikace	ISS (M)	A-L (M)	L (M)	ISS (M)	A-L (M)	L (M)	ISS (M)	A-L (M)	L (M)	ISSP	A-Lp	Lp
FLC-r	6,1	6,1	5,7	26,8	26,8	20,1	19,0	19,0	20,1	NS	NS	NS
Hb (g/l)	116	117	11	107	100	109	89	88	82	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
trombocyty (× 10⁹/l)	200	210	207	211	198	198	171	173	195	NS	NS	NS
albumin (g/l)	41,1	40,1	41,1	34,0	34,4	38,2	31,1	29,5	31,1	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
β₂-M (mg/l)	2,1	2,2	2,2	3,9	4,9	3,5	9,8	8,3	7,2	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Ca (mmol/l)	2,3	2,2	2,3	2,3	2,3	2,2	2,3	2,2	2,3	NS	NS	NS
LDH (μkat/l)	2,9	2,9	3,0	3,1	2,6	2,6	3,2	3,2	2,9	0,001	0,033	NS
kreatinin (μmol/l)	72	72	169	91	112	91	114	90	108	< 0,0001	NS	0,0003

K-W – test dle Kruskala-Wallis, ISS – stážovací systém dle International Staging System, A-L – stratifikace do rizikových skupin dle Avet-Loisiaua, L – stratifikace dle Ludwiga, FLC-r – index monoklonality vyjadřující poměr sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu κ/λ, Hb – hemoglobin, β₂-M – β₂-mikroglobulin, LDH – laktátdehydrogenáza, NS – nesignifikantní význam, M – medián

Tab. 4. Analýza rozdílnosti hodnot vybraných laboratorních ukazatelů mezi jednotlivými klinickými stadii (dle Durieho-Salmona – D-S a International Staging System – ISS) a rizikovými skupinami 1–3 vyhodnocenými podle Avet-Loisiaua (A-L) a Ludwiga (L) s pomocí Mann-Whitneyova post hoc U testu signifikance s Bonferroniho korekcí v souboru 94 nemocných s IgG typem MM.

Laboratorní PF	FLC-r	Hb	Thr	Albumin	β ₂ -M	Ca	LDH	Kreatinin
Stadia dle D-S								
1 vs. 2	–	NS	–	NS	NS	–	–	–
1 vs. 3	–	0,021	–	0,012	0,001	–	–	–
2 vs. 3	–	0,022	–	0,015	0,023	–	–	–
Stadia dle ISS								
1 vs. 2	–	0,009	NS	< 0,0001	< 0,0001	–	0,017	0,031
1 vs. 3	–	< 0,0001	NS	< 0,0001	< 0,0001	–	NS	< 0,0001
2 vs. 3	–	0,0003	NS	NS	< 0,0001	–	0,003	0,013
Riziková skupina dle A-L								
1 vs. 2	–	0,0001	–	0,015	< 0,0001	–	NS	< 0,0001
1 vs. 3	–	< 0,0001	–	0,0001	< 0,0001	–	NS	0,034
2 vs. 3	–	0,042	–	NS	NS	–	NS	NS
Riziková skupina dle L								
1 vs. 2	–	0,024	–	NS	0,001	–	–	0,026
1 vs. 3	–	< 0,0001	–	0,0003	< 0,0001	–	–	0,0001
2 vs. 3	–	< 0,0001	–	< 0,0001	< 0,0001	–	–	NS

PF – prognostické faktory, D-S – stážovací systém dle Durieho-Salmona, ISS – stážovací systém dle International Staging System, A-L – stratifikace do rizikových skupin dle Avet-Loisiaua, L – stratifikace do rizikových skupin dle Ludwiga, FLC-r – index monoklonality vyjadřující poměr sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu κ/λ, Hb – hemoglobin, Thr – trombocyty, β₂-M – β₂-mikroglobulin, LDH – laktátdehydrogenáza, NS – nesignifikantní význam

Tab. 5. Souborná analýza vztahu vybraných prognostických laboratorních ukazatelů MM k stádiím (dle Durieho-Salmona – D-S a International Staging System – ISS) a rizikovým skupinám 1–3 vyhodnoceným podle Avet-Lousiaua (A-L) a Ludwiga (L) s pomocí Kruskalova-Wallisova testu v souboru 38 nemocných s IgA typem myelomu.

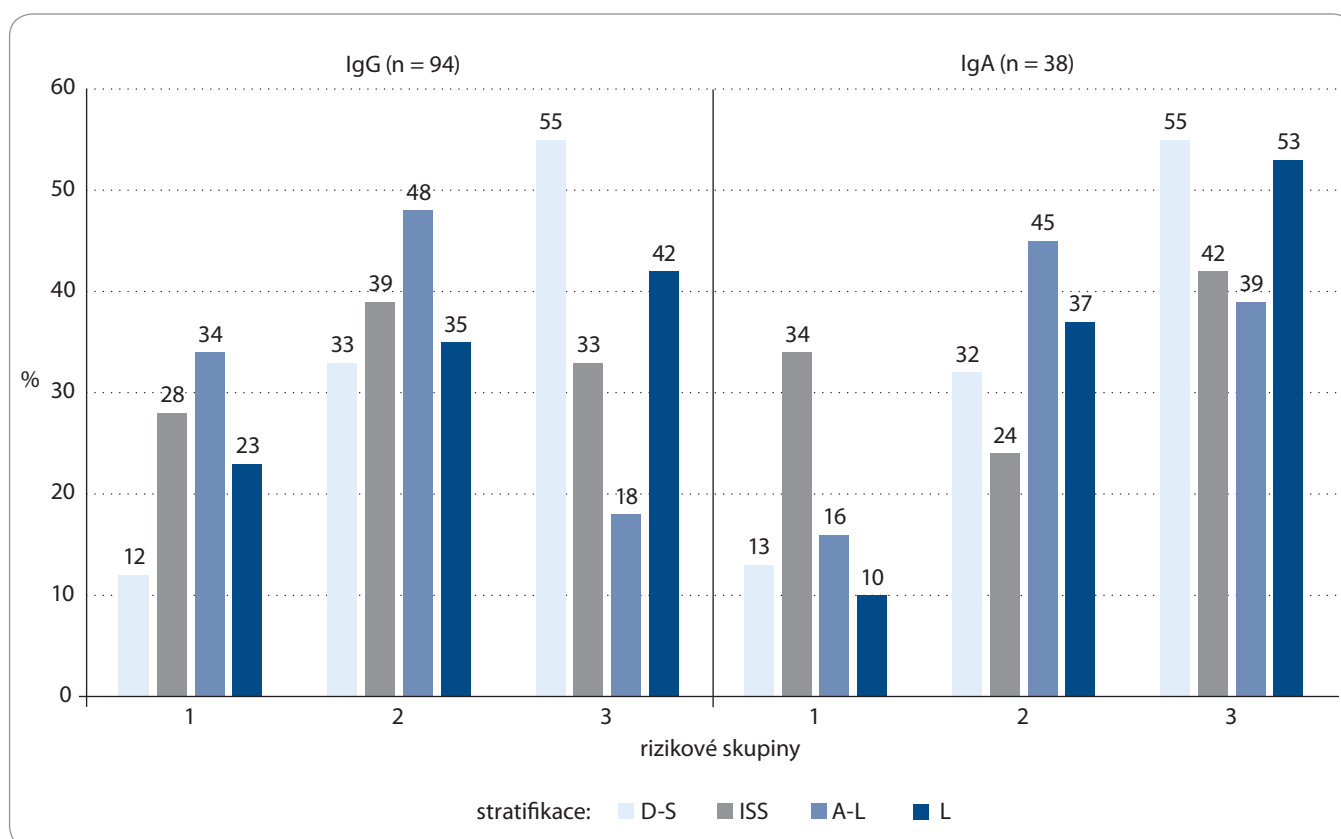
Riziková skupina	1			2			3			K-W		
stratifikace	ISS (M)	A-L (M)	L (M)	ISS (M)	A-L (M)	L (M)	ISS (M)	A-L (M)	L (M)	ISSP	A-Lp	Lp
FLC-r	4,9	1,4	14,4	26,9	16,4	5,3	102	87,2	84,6	NS	NS	NS
Hb (g/l)	122	117	122	102	100	112	109	87	88	0,001	0,003	0,003
trombocyty (× 10⁹/l)	210	204	217	214	224	216	143	141	143	0,022	0,004	0,020
albumin (g/l)	39,9	42,1	40,0	33,5	38,2	38,5	33,8	33,5	32,1	0,004	0,014	0,009
β₂-M (mg/l)	2,2	2,2	2,1	3,9	4,9	2,9	12,6	8,3	6,6	< 0,0001	< 0,0001	0,0003
Ca (mmol/l)	2,4	2,2	2,3	2,4	2,3	2,4	33,5	2,2	2,5	NS	NS	NS
LDH (μkat/l)	2,3	2,9	2,5	2,5	2,6	2,7	3,0	2,5	2,5	NS	NS	NS
kreatinin (μmol/l)	76	81	77	86	81	83	178	141	139	< 0,0001	NS	NS

K-W – test dle Kruskala-Wallis, ISS – stážovací systém dle International Staging System, A-L – stratifikace do rizikových skupin dle Avet-Loisiaua, L – stratifikace dle Ludwiga, FLC-r – index monoklonality vyjadřující poměr sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu κ/λ, Hb – hemoglobin, β₂-M – β₂-mikroglobulin, LDH – laktátdehydrogenáza, NS – nesignifikantní význam, M – medián

Tab. 6. Analýza rozdílnosti hodnot vybraných laboratorních ukazatelů mezi jednotlivými klinickými stadii (dle Durieho-Salmona – D-S a International Staging System – ISS) a rizikovými skupinami 1–3 vyhodnocenými podle Avet-Loisiaua (A-L) a Ludwiga (L) s pomocí Mann-Whitneyova post hoc U testu signifikance s Bonferroniho korekcí v souboru 38 nemocných s IgA typem MM.

Laboratorní PF	FLC-r	Hb	Thr	Albumin	β ₂ -M	Ca	LDH	Kreatinin
Stadia dle D-S								
1 vs. 2	–	0,011	NS	NS	0,005	NS	–	–
1 vs. 3	–	0,011	NS	0,005	0,003	NS	–	–
2 vs. 3	–	NS	NS	NS	NS	NS	–	–
Stadia dle ISS								
1 vs. 2	–	NS	NS	0,030	0,0004	–	–	NS
1 vs. 3	–	0,010	0,021	0,006	< 0,0001	–	–	< 0,0001
2 vs. 3	–	NS	NS	NS	0,0002	–	–	0,006
Rizikové skupiny dle A-L								
1 vs. 2	–	0,043	NS	NS	0,008	–	–	–
1 vs. 3	–	0,003	0,024	0,024	0,001	–	–	–
2 vs. 3	–	NS	0,012	NS	NS	–	–	–
Rizikové skupiny dle L								
1 vs. 2	–	NS	NS	NS	0,077	–	–	–
1 vs. 3	–	0,010	NS	NS	0,006	–	–	–
2 vs. 3	–	0,049	0,030	0,018	0,010	–	–	–

PF – prognostické faktory, D-S – stážovací systém dle Durieho-Salmona, ISS – stážovací systém dle International Staging System, A-L – stratifikace do rizikových skupin dle Avet-Loisiaua, L – stratifikace do rizikových skupin dle Ludwiga, FLC-r – index monoklonality vyjadřující poměr sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu κ/λ, Hb – hemoglobin, Thr – trombocyty, β₂-M – β₂-mikroglobulin, LDH – laktátdehydrogenáza, NS – nesignifikantní význam



Graf 1. Vztah zastoupení stadií/rizikových kategorií 1–3 vyhodnocených s pomocí čtyř stratifikačních systémů (podle Durieho-Salmona – D-S, International Staging System – ISS, Avet-Loisaua – A-L a Ludwiga – L) v souborech s MM typu IgG (n = 94) a IgA (n = 38).

nesignifikantně. Hlubší analýza IgG souboru s použitím U post hoc testu dle Mann-Whitneye prokázala různě výraznou signifikantní rozdílnost hodnot Hb mezi všemi stadii (1, 2 a 3) při použití stratifikačního modelu dle ISS, A-L a L a s výjimkou stadií 2 vs. 3 i v případě β_2 -M. V případě kreatininu byly významně odlišné hodnoty ve všech stadiích dle ISS, nikoliv ale mezi rizikovými skupinami 2 vs. 3 dle A-L a L. V případě albuminu nebyla v případě stratifikace dle ISS a A-L signifikantní rozdílnost mezi kategoriemi 2 vs. 3, v případě modelu dle L mezi 1 vs. 2. Na rozdíl od stratifikace dle A-L a L byl zaznamenán významný rozdíl hladin LDH mezi stadii 2 vs. 1 a vs. 3 v případě stážových dle ISS, nikoliv ale při vyhodnocení počtu krevních destiček (tab. 4). V souboru IgA byla zjištěna při souborné analýze všech tří stadií/rizikových skupin s pomocí testu dle Kruskala-Wallise s použitím stratifikace dle ISS, A-L a L signifikantní rozdílnost hodnot Hb, trombocytů, albuminu a β_2 -M a v případě ISS i kreatininu, zatímco

hodnocení FLC-r, Ca a LDH vyznělo ve všech stratifikacích nevýznamně (tab. 5). Hlubší analýza souboru IgA s použitím U post hoc testu dle Mann-Whitneye prokázala signifikantně nižší hodnoty Hb při použití ISS stratifikace pouze mezi stadii 1 vs. 3, zatímco v případě aplikace modelu dle A-L v rizikových skupinách 2 a 3 vs. 1, v modelu dle L nižší hodnoty Hb v rizikové skupině 3 vs. 1 i 2 (tab. 6). V případě β_2 -M byla rozdílnost hladin s výjimkou rizikových kategorií 2 vs. 3 dle A-L signifikantní mezi všemi kategoriemi dle ISS, A-L a L. V případě počtu krevních destiček a hladiny albuminu byly patrný signifikantně nižší hodnoty v kategoriích 3 vs. 1 dle ISS i A-L a 3 vs. 2 dle L, v případě albuminu navíc i ve stadiu 2 vs. 1 dle ISS a trombocytů ve stadiu 3 vs. 2 dle A-L. V případě kreatininu byla odhalena signifikantně vyšší hodnota ve stadiu 3 vs. 2 a vs. 1 dle ISS. V případě hladin FLC-r, Ca a LDH nebyl zaznamenán v IgA souboru mezi dílčími kategoriemi 1–3 vyčleněnými podle ISS, A-L a L žádný signifikantní vztah. Doplň-

ková analýza věnovaná sťažovacímu systému dle D-S prokázala v souboru IgG s pomocí Mann-Whitneyho testu signifikantně vyšší hodnoty Hb, albuminu a β_2 -M ve stádiích 3 vs. 1 a vs. 2 s absencí rozdílnosti FLC-r, trombocytů, Ca, LDH a kreatininu (tab. 4). V souboru IgA byly shledány s pomocí Mann-Whitneyho testu v případě stratifikace dle D-S signifikantně vyšší hodnoty Hb a nižší β_2 -M ve stadiu 1 vs. 2 i 3 a nižší hodnoty albuminu ve stadiu 3 vs. 1, zatímco v případě FLC-r, trombocytů, Ca, LDH a kreatininu nebyly signifikantně významné rozdíly zachyceny (tab. 6).

Rozdílné zastoupení klinických stadií 1–3 vyhodnocených s pomocí stážovacíh systémů dle D-S a ISS a rizikových skupin vyčleněných s pomocí modelů dle A-L a podle L v souborech IgG a IgA vyplývá z grafu 1. Výsledky srovnávací analýzy stratifikace IgG a IgA souborů MM provedené s pomocí McNemar-Bowkerova testu symetrie jsou zachyceny v tab. 7. Srovnáním stratifikačního modelu dle A-L se standardním

Tab. 7. Srovnání shodnosti a změny stratifikace MM do kategorií 1–3 s použitím čtyř stratifikačních systémů v souborech IgG a IgA s pomocí McNemar-Bowkerova testu (n = 132).

	IgG						IgA					
stratifikace	Avet-Loisiau [13,14]			Ludwig [15]			Avet-Loisiau [13,14]			Ludwig [15]		
riziková skupina	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Stadium dle D-S (%)												
1	7,5			6,4			7,9			5,3		
2		16,1			14,9			7,9			7,9	
3			14,0			31,9			18,4			28,9
celková shoda	35/93 (37,6 %)			50/94 (53,2 %)			19/43 (34,2 %)			16/38 (42,1)		
vyšší dle D-S	52/93 (55,9 %)			31/94 (33 %)			15/38 (39,5 %)			10/38 (26,3)		
vyšší A-L/L	6/93 (6,5 %)			13/94 (13,8 %)			10/38 (26,3 %)			12/38 (31,6 %)		
stratif. posun	p < 0,0001			p = 0,036			p = 0,372			NS		
Stadium dle ISS (%)												
1	23,7			14,9			15,8			10,5		
2		24,7			14,9			15,8			5,3	
3			19,4			25,5			31,6			34,2
celková shoda	58/93 (62,4 %)			52/94 (55,3 %)			24/38 (63,2 %)			19/38 (50,0 %)		
vyšší dle ISS	28/93 (30,1 %)			15/94 (16 %)			4/38 (10,5 %)			3/38 (7,9 %)		
vyšší A-L/L	7/93 (7,5 %)			27/94 (28,7 %)			10/38 (26,3 %)			16/38 (42,1 %)		
stratif. posun	p = 0,002			NS			p = 0,028			NS		
Riziková skupina dle A-L (%)												
1	–			22,6			–			10,5		
2		–			23,7			–			31,6	
3			–			18,3			–			39,5
celková shoda	–			60/93 (64,5 %)			–			31/38 (81,6 %)		
vyšší dle A-L	–			0/93 (0 %)			–			0/38 (0 %)		
vyšší dle L	–			33/93 (35,5 %)			–			7/38 (18,4 %)		
stratif. posun	–			p < 0,0001			–			p = 0,030		

D-S – stážovací systém dle Durie-Salmona, ISS – stážovací systém dle International Staging System, A-L – stratifikační model dle Avet-Loisiau, L – stratifikační model dle Ludwiga, NS – nesignifikantní vztah

stážováním dle D-S byla u IgG a IgA typu MM zaznamenána klasifikační shoda v 37,6 a 34,2 %, s ISS v 62,4 a 63,2 % a s modelem dle L v 64,5 a 81,6 %, zatímco v případě stratifikačního modelu dle L s D-S systémem v 53,2 a 42,1 %, s ISS v 55,3 a 50,0 %. Posun do vyššího stadia byl při srovnání stratifikačního modelu dle A-L se stážováním dle D-S v IgG a IgA souboru MM zaznamenán pouze v 6,5 a 26,3 %, s ISS v 7,5 a 26,3 % a s modelem dle L u žádného nemocného, zatímco v případě modelu dle

L vůči D-S v 13,8 a 31,6 % oproti ISS v 28,7 a 42,1 % a vůči A-L v 35,5 %. Z tabulárního přehledu (tab. 7) jednoznačně vyplývá, že posun do vyššího stadia byl zaznamenán u IgG a IgA typu MM v případě srovnání systémů D-S vs. A-L (55,9 a 26,3 %) a ISS (30,1 a 10,5 %), systému dle L vs. D-S (33 a 26,3 %) a ISS (16 a 7,9 %). Stratifikační posun byl statisticky vysoce významný v případě IgG typu MM při srovnání systému dle D-S i ISS oproti modelu dle A-L a méně významně D-S vůči modelu dle L, zato stra-

tifikační posun systémů dle ISS vs. L byl nesignifikantní. Stratifikační posun do vyššího stadia zjištěný v případě modelu dle L oproti modelu dle A-L lišících se navzájem odlišnými hodnotami cut-off HLC-r (< 0,022 nebo > 45 vs. < 0,01 nebo > 200) byl vysoce signifikantní v případě IgG (p < 0,0001), méně významný u IgA typu MM (p = 0,030) (tab. 7).

Diskuze

Index HLC-r vyšetřený pomocí metody Hevylite™ je ve srovnání s hodnotou Mlg

stanovenou s pomocí elektroforézy séra (SPE) neinvazivním, i když nepřímým ukazatelem výskytu myelomových (monoklonálních) vs. reziduálních normálních (polyklonálních) plazmocytů v KD [3,4]. Vzhledem k eliminaci zkreslení hodnot Mlg a albuminu v důsledku změn krevního objemu a hematokritu i variability katabolického poločasu Mlg závislého na saturaci neonatálních FcRn je Hevylite™ taktéž citlivější metodou v hodnocení rozsahu nádorové masy nežli SPE [3,4,16,19,20,22–26]. Izotypově specifická suprese Plg (u-HLC) nasvědčuje, že v případě IgG izotypu MM „niche“ mikroprostředí KD je selektivně postiženo v důsledku proliferace myelomových buněk secernujících především IgG typ paraproteinu [16]. Statisticky signifikantní, obecně platný vztah výše indexu *HLC-r k stádiím a s rozdílností v podstadiích A vs. B dle D-S a stadií 1–3 dle ISS u IgG, nikoliv u IgA typu MM nasvědčuje platnosti vztahu výše indexu *HLC-r k pokročilosti nemoci pouze u IgG izotypu MM. Signifikantní vztah *HLC-r u IgG, nikoliv u IgA typu MM k tíži anémie, hypoalbuminémie a k hladinám β_2 -M, byl zaznamenán již v naší předchozí studii [18]. U IgA typu MM se hodnoty indexu *HLC-r nechovaly v stádiích MM vyčleněných s pomocí D-S a ISS konzistentně zřejmě v důsledku biologické odlišnosti IgG a IgA izotypu MM, podložené odlišnou syntézou a katabolismem obou Ig a albuminu v organizmu [16,27]. Molekuly FcRn ochraňují IgG Ig a albumin před digescí v důsledku interference s recyklací a uvolňováním z povrchu buněk zpět do krevní cirkulace, což vede k prodloužení poločasu života IgG. V případě funkční insuficience FcRn receptorů a/nebo vysoké koncentrace IgG Ig může být poločas života IgG a albuminu zkrácen až na tři dny, zatímco v případě normální koncentrace IgG Ig v rámci úplné protekce FcRn poločas prodloužen až na cca 21 dnů a v případě velmi nízkých hladin IgG může dosáhnout poločas života v důsledku maximální FcRn protekce až několika týdnů [3,23–25]. Vzhledem k tomu, že polyklonální i monoklonální frakce IgG jsou těmito ději postiženy obdobně, nejsou hodnoty HLC-r podstatně ovlivněny a vyjadřují stupeň nádorové produkce přes-

něji nežli koncentrace M-proteinu vyšetřené SPE [16]. Vzhledem k tomu, že β_2 -M je jednou z komponent lehkého řetězce heterodimerické FcRn, je i jeho molekula ovlivněna v procesu recyklace [3,23–26]. Biologická variabilita IgG a IgA izotypu Ig byla potvrzena výsledky prognosticky zaměřené studie L prokazující signifikantně významněji spojení mezi supresí u-HLC a délkou OS u IgG nežli u IgA typu MM [19]. Biologickou odlišnost IgG a IgA izotypu HLC demonstruje rovněž prediktivní role zvýšené hodnoty indexu HLC-r k rozvoji maligní transformace MGUS, určená především supresí u-HLC opačného typu (např. supresí IgG- λ u IgG- κ typu MGUS), validní pro IgG, nikoliv pro IgA typ MGUS [28]. Absence predikčního potenciálu u IgA typu MGUS je zřejmě determinována absencí „niche“ efektu specifického pouze pro IgG typ MGUS [28]. Východiskem využití HLC-r jako jednoho z kritérií nově navržených stratifikačních modelů dle A-L a L je zřejmě jeho role markeru imunoparézy s prokázaným vztahem k PFS a OS [3,16,19,29,30]. S pomocí multivariátní Coxovy regresní analýzy bylo zjištěno, že hodnoty HLC-r a β_2 -M mají ve srovnání s albuminem, FLC-r a cytogenetickými nálezy typu del 13,t(4;14) a del 17p signifikantně významnější vztah k prognóze MM [14,16]. Vzhledem k tomu, že index HLC-r je prediktorem kratší délky PFS na albuminu a β_2 -M, byl použit jako jedno z kritérií u obou nových stratifikačních modelů [3,13,14,16,31].

Nově sestavený stratifikační model vypracovaný A-L [13,14], alternativní k ISS stážovacímu systému a vyznačující se záměnou albuminu za index HLC-r se ve studii Bradwella [16], a to zejména v kategorii high-risk, projevil prognosticky podstatně silnějším vztahem k PFS [16,32,33]. Dokladem obecné vhodnosti indexu HLC-r pro prognostickou stratifikaci MG je rovněž jeho uplatnění spolu s β_2 -M a LDH v třístupňové stratifikaci Waldenströmovy choroby [34,35]. Chybějící signifikance vztahu hodnot indexu FLC-r ke stádiím dle D-S a ISS a zejména k rizikovým skupinám MM vyhodnoceným dle A-L a L založených na hodnotě indexu HLC-r vyplývá z odlišného metabolismu a kinetiky FLC a HLC, a tím i indexů FLC-r a HLC-r, [15] a z di-

ferentních biologických charakteristik FLC- κ a FLC- λ vyznačujících se odlišným syntetickým i katabolickým poločasem, vedoucím k rozdílnosti jejich přirozených sérových hladin [3,4]. Přestože s narůstající „rizikovostí“ kategorií MM vyhodnocenou podle A-L a L byla v naší analýze IgG a IgA izotypu zřejmá tendence k vzestupu hodnot indexu FLC-r, nedosáhla statistické signifikance.

Dokladem obecně platného biologického zázemí A-L a L stratifikace k rizikovosti MM je většinou signifikantně vyjádřený vztah rizikových kategorií (low-, intermediate- a high-risk) k laboratorním PF vyznačujícím se úzkým vztahem k náloži nádorové masy, tj. Hb, albuminu a kreatininu u IgG a poněkud méně významně se totéž týká Hb, trombocytů a albuminu v méně početném souboru s IgA izotypem MM. Převážně nesignifikantní vztah Ca a LDH, případně i trombocytů u IgG izotypu je vysvětlitelný nejen jejich přirozeně nižším prognostickým potenciálem, ale i nízkým zastoupením abnormálních hodnot v analyzované sestavě (7,5, 16,6 a 16,6 %), relativizující dosažené výsledky. Vysoká signifikance mezi hladinou β_2 -M a rizikovými skupinami dle A-L a L v IgG a IgA souborech MM je logická a vyplývá z okolnosti, že jde o jedno z kritérií obou stratifikačních modelů. Naše zjištění, že oba stratifikační modely založené na indexu HLC-r významně rezonují s klíčovými PF MM (Hb, albumin a kreatinin), je do značné míry kompatibilní se závěry jediné obdobně zkoncipované studie popisující signifikantní vztah vysokých, medián převyšujících hladin IgG, nikoliv IgA i-HLC k tíži anémie (Hb < 100 g/l), k hodnotám FLC-r a albuminu převyšujícím vypočtený medián i > 50% infiltraci KD a v případě korelace s HLC-r i s hodnotou β_2 -M > 3,5 mg/l [7].

Z porovnání výsledků stratifikace souborů s odlišným izotypem Mlg, tj. IgG a IgA s pomocí standardních stážovacích systémů (D-S a ISS) a stratifikačních modelů založených na vyšetření HLC-r (A-L a L) vyplynula značná rozdílnost, patrná zejména v zastoupení stadií 1 a 3. Na rozdíl od vysoce proporciální stratifikace dle ISS s cca 30% zastoupením stadií 1–3 se vyznačoval stážovací systém dle D-S dobře známou nerovnoměr-

ností s malým zastoupením nemocných s nízkou (stadium 1) oproti nemocným s velkou nádorovou masou (stadium 3). Ve stratifikaci dle A-L převažovala u IgG i IgA izotypu riziková kategorie 2 (intermediate-risk), zatímco v modelu dle L dominovala kategorie 3 (high-risk) s nízkým zastoupením kategorie 1 (low-risk).

S pomocí McNemar-Bowkerova testu byla zjištěna u IgG i IgA typu MM nejvyšší shoda mezi stratifikačními modely dle D-S a L v kategorii 3 (high-risk). Nápadnější shoda v rozptřeni všech stadií (1–3), resp. rizikových kategorií (low-, intermediate- a high-risk) byla zjištěna při srovnání stažování dle ISS se stratifikací dle A-L, v menší míře i podle L především v souboru IgG. Při srovnání výsledků stratifikace modelů založených na hodnocení HLC-r bylo zřejmé vyšší zastoupení kategorie 3 (high-risk) v modelu dle L nežli podle A-L u IgG i IgA typu MM (42 vs. 18 % a 53 vs. 39 %). V obou izotypech MM, zejména ale u IgA typu, byla zjištěna nejužší celková shoda ze všech stratifikací mezi oběma novými modely, tj. podle A-L a L (IgG 64,5, IgA 81,6 %). Nutno připomenout, že kritéria rizikové skupiny 1 (low-risk) v stratifikačním modelu dle A-L i L se vyznačují hodnotou indexu HLC-r, blíží se hodnotám normálního rozmezí a zahrnují převážně nemocné s normální hladinou u-HLC, odpovídající dobrému zastoupení normálních/polyklonálních plazmocytů a nízké hladině monoklonálního i-HLC jako výrazu relativně nízkého zastoupení monoklonálních/myelomových buněk [36].

Závěr

Ze studie vyplývá, že oba nově sestavené stratifikační modely MM založené na stanovení poměru párů i-HLC/u-HLC (HLC-κ/HLC-λ) imunoglobulinu, tj. HLC-r, jsou snadno prakticky použitelné a podložené signifikantním vztahem ke stěžejním prognostickým ukazatelům MM. Určitým nedostatkem je doposud stále omezená dostupnost Hevylite™ metody v běžné klinické praxi a odlišnost výsledků zjištěná u IgG a IgA izotypu MM omezující jejich univerzální využití a vyvolávající potřebu separátní aplikace. K definitivnímu zhodnocení potenciálního přínosu a výběru jednoho z mo-

delů, tj. podle A-L, nebo L pro klinickou praxi, je nezbytné vyčkání výsledku připravované validační studie zaměřené na ověření pilotně popsaného signifikantního vztahu A-L i L stratifikace k PFS a OS. Příznivou vlastností obou stratifikačních modelů je jejich nepochybná pružnost, umožňující průběžnou aktualizaci „rizikovosti“ nemocných v průběhu nemoci jako východiska případné změny aktuální léčby.

Literatura

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15(12): e538–e548. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
2. Hajek R, Adam Z, Scudla V et al. Guidelines of Czech Myeloma Group 2012: diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Transf Hematol* 2012; 18: 5–89.
3. Bradwell AR. Analysis of immunoglobulin heavy chain/light chain pairs (Hevylite™). In: Bradwell AR (ed.). *Serum free light chain analysis (plus Hevylite)*. 6th ed. Birmingham: the Binding Site Ltd 2010: 301–320.
4. Bradwell AR, Harding SJ, Fourrier NJ et al. Assessment of monoclonal gammopathies by nephelometric measurement of individual immunoglobulin κ/λ ratios. *Clin Chem* 2009; 55(9): 1646–1655. doi: 10.1373/clinchem.2009.123828.
5. Keren DF. Heavy/light-chain analysis of monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 2009; 55(9): 1606–1608.
6. Katzmán JA, Kyle RA, Benson J et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 2009; 55(8): 1517–1522. doi: 10.1373/clinchem.2009.126664.
7. Koulieris E, Panayiotidis P, Harding SJ et al. Ratio of involved/uninvolved immunoglobulin quantification by Hevylite™ assay: clinical and prognostic impact in multiple myeloma. *Exp Hematol Oncol* 2012; 1: 9. Available from: <http://www.enhonline.org/content/1/1/9>.
8. The Binding Site Group Ltd. Practical consideration of Hevylite immunoassays. In: The Binding Site Group Ltd. *Serum free light chain analysis plus Hevylite*. 7th ed. Birmingham: the Binding Site Ltd 2015: 95–121.
9. Vavrova J. Assessment of free light chains and Hevylite™ in monoclonal gammopathies. In: Maisnar V, Tichý M (eds). *Monoclonal immunoglobulins – occurrence, significance and possibilities of their detection*. 1st ed. Praha: Nucleus Hradec Kralove 2012: 55–60.
10. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Brit J Haematol* 2003; 121(5): 749–757.
11. Bergsagel PL, Kuehl WM, Zhan F et al. Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenetic event in multiple myeloma. *Blood* 2005; 106(1): 296–303.
12. Shaughnessy JD Jr, Zhan F, Burington BE et al. A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. *Blood* 2007; 109(6): 2276–2284.
13. Avet-Loiseau H, Harousseau JL, Moreau P et al. Heavy/light chain specific immunoglobulin ratios at presentation are prognostic for progression free survival in the IFM 2005–01 myeloma trial. *Blood* 2009; 114: 722: abstr. 1818.

14. Avet-Loiseau H, Mirbahai L, Harousseau JL et al. Serum immunoglobulin heavy/light chain ratios are independent risk factors for predict progression free survival in multiple myeloma. *Haematologica* 2010; 95: 395.
15. Ludwig H, Milosavljevic D, Zojer N et al. Immunoglobulin heavy/light chain ratios improve paraprotein detection and monitoring, identify residual disease and correlate with survival in multiple myeloma patients. *Leukemia* 2013; 27(1): 213–219. doi: 10.1038/leu.2012.197.
16. Bradwell AR, Harding S, Fourrier N et al. Prognostic utility of intact immunoglobulin Igκ/Igλ ratios in multiple myeloma patients. *Leukemia* 2013; 27(1): 202–207. doi: 10.1038/leu.2012.159.
17. Ščudla V, Lochman P, Pika T et al. Analýza vztahu párů těžkých/lehkých řetězců imunoglobulinu (Hevylite™) k výsledkům gelové elektroforézy a nefelometrickému vyšetření proteinů séra při diagnóze mnohočetného myelomu. *Čas Lék Čes*. In press 2015.
18. Scudla V, Lochman P, Pika T et al. Differences in relationship between immunoglobulin heavy/light chain pairs (Hevylite™) and selected laboratory parameters and stratification systems in different immunochemical types of multiple myeloma. *Biomedical Papers*. In press 2015.
19. Ludwig H, Milosavljevic D, Zojer N et al. Suppression of the non-involved HLC pair correlates with survival in newly diagnosed and relapsed/refractory patients with myeloma. *Congres of European Haematology Association, Milano* 2014: abstr. 980.
20. Katzmán JA, Rajkumar SV. A windows into immunoglobulin quantitation and plasma cell disease: antigen epitopes defined by the junction of immunoglobulin heavy and light chains. *Leukemia* 2013; 27(1): 1–2. doi: 10.1038/leu.2012.201.
21. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23(15): 3412–3420.
22. Alexanian R. Blood volume in monoclonal gammopathy. *Blood* 1997; 49(2): 301–307.
23. Kim J, Hayton WL, Robinson JM et al. Kinetics of FcRn-mediated recycling of IgG and albumin in human: pathophysiology and therapeutic implications using a simplified mechanism-based model. *Clin Immunol* 2007; 122(2): 146–155.
24. Akilesh S, Christianson GJ, Roopenian DC et al. Neonatal FcR expression in bone marrow-derived cell functions to protect serum IgG from catabolism. *J Immunol* 2007; 179(7): 4580–4588.
25. Anderson CL, Chandhury C, Kim J et al. Perspective FcRn transports albumin: relevance to immunology and medicine. *Trends Immunol* 2006; 27(7): 343–348.
26. Chandhury C, Brooks C, Carter D et al. Albumin binding to FcRn: distinct from the FcRn-IgG interaction. *Biochemistry* 2006; 45(15): 4983–4990.
27. Pika T, Hermanova Z, Lochman P et al. System Hevylite™ and IgA monoclonal gammopathy – first experience. *Klin Biochem Metab* 2011; 19: 86–91.
28. Katzmán JA, Clark R, Kyle RA et al. Suppression of uninvolved immunoglobulins defined by heavy/light chain pair suppression is a risk factor for progression of MGUS. *Leukemia* 2013; 27(1): 208–212. doi: 10.1038/leu.2012.189.
29. Murillo-Florez I, Andrade-Campos M, Montes-Limon A et al. Predictive value of light and heavy chain analysis in multiple myeloma patients treated with bortezomib. *Haematologica* 2013; 98: 1519a.
30. Koulieris E, Maltezas D, Eytchya N et al. Impact of novel M-component based biomarkers on to progression free survival after treatment in intact immunoglobulin multiple myeloma. *Blood* 2012; 120: 121.

31. Ludwig H, Faint J, Zojer N et al. Serum heavy/light chain and free light chain measurements provide prognostic information, allow creation of a prognostic model and identify clonal changes (clonal tiding) through the course of multiple myeloma. *Blood* 2011; 118: 1244.
32. Avet-Loiseau H, Mirbahai L, Mathiot C et al. Nephelometric assays Ig kappa and Ig lambda used for diagnosing and monitoring multiple myeloma. *Haematologica* 2011; 96: 393a.
33. Kraj M. Immunoglobulin heavy chain/light chain pairs (HLC, Hevylite™) assays for diagnosing and monitoring monoclonal gammopathies. *Adv Clin Exp Med* 2014; 23(1): 127–133.
34. Koulieris MW, Kyrtsos MC, Maltezas D et al. Quantification of serum IgM-kappa and IgM-lambda in patients with Waldenström's macroglobulinemia (WM) at diagnosis and during disease course. Clinical correlations. *Blood* 2010; 1116: 1238.
35. Leleu X, Koulieris E, Maltezas D et al. Novel M-component based biomarkers in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 11(1): 164–167. doi: 10.3816/CLML.2011.n.039.
36. Lakomy D, Lemaire-Ewing S, Denimal D et al. Evaluation of the new Hevylite™ IgA assay for the diagnosis and follow-up of monoclonal gammopathies. *Ann Biol Clin* 2013; 71(2): 157–163. doi: 10.1684/abc.2013.0805.

Forbidden to Drive – a New Chemotherapy Side Effect

Zákaz řízení – nový vedlejší účinek chemoterapie

Rovere R. K.¹, Silva de Lima A.²

¹ Department of Medical Oncology, Santo Antonio Hospital, Blumenau, Santa Catarina, Brazil

² Medical dermatologist, private practice, Brusque, Santa Catarina, Brazil

Summary

Background: Capecitabine is an oral antineoplastic agent classified as a pyrimidin analogue. It is widely used in different types of cancers. Unfortunately, it does not come without a cost, as the drug may have adverse effects – largely diarrhea, but also hand-foot syndrome and loss of fingerprints in extreme cases. **Case:** We report a case of a 47-year-old male, which had been diagnosed with metastatic rectal cancer and received capecitabine, developing a severe hand foot syndrome which led him to lose his fingerprints in spite of complete resolution of the syndrome after stoppage of the drug. **Conclusion:** This case highlights a rare condition that, even though not precisely a disease per se, may hinder patient's quality of life and must be recognised by the treating physician as an treatment related side effect.

Key words

capecitabine – fingers – fluorouracil/adverse effects – fluorouracil/analogs and derivatives – humans – male – skin/drug effects

Souhrn

Východiska: Kapecitabin je perorální cytostatikum řazené mezi pyrimidinová analoga. Je široce používán u různých typů nádorů. Bohužel, není neškodný, mívá nepříznivé vedlejší účinky – nejčastěji průjem, ale také syndrom ruka-noha, v extrémních případech se ztrátou otisků prstů. **Případ:** Popisujeme případ 47letého muže, u kterého byl diagnostikován metastazující karcinom rekta a dostal kapecitabin, po kterém se rozvinul těžký syndrom ruka-noha, který vedl ke ztrátě otisků prstů navzdory úplnému ústupu syndromu po zastavení léčby. **Závěr:** Tento případ upozorňuje na vzácný problém, které sice není nemocí sám o sobě, ale snižuje kvalitu života pacienta a musí být ošetřujícím lékařem považován za vedlejší účinek léčby.

Klíčová slova

kapecitabin – prsty – fluorouracil/vedlejší účinky – fluorouracil/analoga a derivativy – lidé – muž – kůže/účinky léků

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 recommendation for biomedical papers.

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



Rodrigo Kraft Rovere, MD
Oncology Unit
Santo Antonio Hospital
Rua Itajai 545
Blumenau, Santa Catarina
CEP 89050100
Brazil
e-mail: rodrigorovere@hotmail.com

Submitted/Obdrženo: 28. 6. 2015

Accepted/Přijato: 27. 8. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015370>



Fig. 1. Complete erasure of the fingerprints.

Capecitabine is an oral antineoplastic agent classified as a pyrimidin analogue. It is widely used in breast [1] and colorectal cancers [2], among others. Unfortunately, it does not come without a cost, as the drug may have adverse effects – largely diarrhea, but also hand-foot syndrome [3].

More than hand-foot syndrome, which usually gives the patient a full recovery after the drug stoppage, continuous use

of capecitabine may uncommonly lead to loss of fingerprints, as has been already reported [4].

We report a case of a 47-year-old male, who had been diagnosed with metastatic rectal cancer in October 2013. He underwent surgery of the primary tumour to avoid local obstruction, with liver and peritoneal implants at the diagnosis. After receiving initially FOLFOX as first-line therapy, with good clinical

response, the patient developed a severe grades III/IV peripheral neuropathy which made impossible further oxaliplatin-based treatment.

At the time, the patient refused any intravenous therapy, so we decided to give capecitabine monotherapy as it was the only available option.

The patient used it for about eight months, starting with 2,000 mg/m² daily. Soon, he developed hand-foot syndrome,

initially mild (grade I) but eventually evolving into moderate to severe (grade IV), which prompted several dose reductions and administration delays with limited success in diminishing the side effects.

The patient then decided to stop all medical treatment for his disease and try unconventional medicine instead. Much to our surprise, he returned six months later still in reasonable good shape, not willing to resume anti-neoplastic therapy, but to complain that even though he had apparently fully recovered from hand-foot syndrome, he was not allowed to receive

a driver's license because he lacked fingerprints (Fig. 1). We wrote a letter explaining the medical reasons for that so he could get his license. By the time, his peripheral neuropathy was fairly better especially in the hands, as expected [5].

After that, he only returned a few months later when he was on the verge of liver failure and was admitted for palliative care and died.

This case highlights a rare condition that, even though not precisely a disease per se, may hinder patient's quality of life and must be recognised by the treating physician as a treatment-related side-effect.

References

1. Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(26): 2733–2743.
2. Feliu J, Salud A, Escudero P et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) as first-line treatment for elderly patients over 70 years of age with advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2006; 94(7): 969–975.
3. Cassidy J, Twelves C, Van CE et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol* 2002; 13(4): 566–575.
4. Wong M, Choo SP, Tan EH. Travel warning with capecitabine. *Ann Oncol* 2009; 20(7): 1281. doi: 10.1093/annonc/mdp278.
5. Pachman DR, Qin R, Seisler DK et al. Clinical course of oxaliplatin-induced neuropathy: results from the randomized phase III trial N08CB (Alliance). *J Clin Oncol*. In press 2015.

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 prosince 2015.
3. Ve svých článcích zaslaných k publikaci do zahraničního periodika budou autoři citovat práci, která byla otištěna v časopise Klinická onkologie (k vyhledání lze použít databáze www.pubmed.org nebo 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®

Domácí parenterální výživa v onkologii

Díl 5 – Domácí parenterální výživa může umožnit kvalitní život

Maňák J.

Interní jednotka intenzivní péče, III. interní klinika – gerontologická a metabolická LF UK a FN Hradec Králové

Nutriční ambulance III. interní gerontologické a metabolické kliniky FN v Hradci Králové patří mezi pracoviště, která v ČR poskytují domácí parenterální výživu po historicky nejdelší dobu. První, v té době velmi ojedinělí, pacienti zde byli léčeni již v průběhu 80. let 20. století, poradna pro domácí parenterální výživu funguje systematicky od začátku 90. let. Od konce 90. let měla naše ambulance v péči celkem pět desítek dospělých nemocných na domácí parenterální výživě a 10 dětí, které jsou vždy v péči lékařů dětské kliniky, některé z nich již však na tomto způsobu výživy dorostly do dospělého věku.

Nemocní sledovaní v naší poradně se od pacientů ostatních center odlišují tím, že jsou relativně mladí (průměrně 55 let, 19–85 let při zařazení) a jejich výživa je dlouhodobá (průměrně 3,5 roku, max. 17 let). Krátkodobých pacientů, stejně jako pacientů paliativně onkologických, je zatím v naší péči relativně málo. Na dvou kazuistikách bude demonstrováno, jak lze na domácí parenterální výživě (DPV) vést kvalitní, plný život a jak pacienti, jakkoliv je jejich denní rytmus velmi silně ovlivněn nutností aplikace parenterální výživy, nezůstávají stranou běžných lidských událostí včetně studia, volby zaměstnání, nalezení životního partnera a založení rodiny.

Kazuistika 1

Nemocná je v péči naší kliniky od roku 1999, kdy byla ve věku 25 let přijata pro těžkou malnutrici s polyvitaminózou a amenorrhoeou k vyšetření. V té době měla za sebou 11 laparotomií. Potíže začaly již v dětském věku, kdy od pěti let nemocná trpěla pyrózou, častým zvracením a potížemi s polykáním. V dospívání příznaky nabyly na intenzitě a v 19 letech byl diagnostikován subileus žaludku a duodena, pacientka prodělala dvě operace pro domnělou hyperfixaci duodena. Pokračující potíže vyústily v obraz těžké korozivní ezofagitidy, jež si vyžádala opakované dilatace jícnu, a na-

konec byla indikována náhrada těžce zjizveného jícnu tlustým střevem. V té době bylo pacientce 22 let, byla chtěně těhotná. Gravidita byla ukončena z vitální indikace matky ve čtvrtém měsíci těhotenství. Pooperační průběh po koloplastice byl velmi komplikovaný, docházelo k opakovaným ileozním stavům s mnoha laparotomiemi a obtížným hojením, celý pobyt v nemocnici trval šest měsíců. Nemocná byla propuštěna do domácího léčení, kde neprosplávala, ztrácela na váze, podléhala depresím a v tomto stavu byla převzata do péče naší kliniky. Zde byla objasněna podstata potíží – byl diagnostikován syndrom intestinální pseudoobstrukce na podkladě viscerální myopatie I. typu, tj. vrozená porucha hladké svaloviny vedoucí k chronické dilataci trávicí trubice se sekundárním malabsorpčním syndromem. Touto familiární poruchou, jak se zde ukázalo, trpí také tři sestry z otcovy strany, vrozeně postižená sestra pacientky zemřela v 10. měsíci věku na blíže nezjištěnou střevní chorobu. Po rychlé realimentaci nemocné parenterální výživou na naší klinice byla pacientka převedena na domácí formu parenterální výživy a propuštěna domů. Klinický stav i stav psychiky se velmi významně zlepšil, pacientka po letech nemoci začíná žít plným životem a po 10 měsících od zahájení DPV oznamuje

Tato aktualita byla podpořena firmou Baxter.



MUDr. Jan Maňák, Ph.D.

Interní jednotka intenzivní péče
III. interní klinika – gerontologická
a metabolická
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: manak@lfhk.cuni.cz

Obdrženo/Submitted: 3. 9. 2015

graviditu. Riziko pro matku i plod je velmi vysoké – genetická mapa rodiny je plná vrozených vad, břišní dutina po mnoha operacích postižena četnými srůsty a vyplněna dilatovanými kličkami dysfunkčního střeva. Jedná se o první těhotnou na dlouhodobé parenterální výživě v naší zemi a v literatuře popsané kazuistiky poskytují málo dat a tím méně konkrétních návodů, jak postupovat. Významná jsou i rizika z karence některého makro- či mikronutrientu s možným následným poškozením plodu, stejně jako možnost katetrové sepse v průběhu gravidity. Nemocná všechna rizika přijímá, celá gravidita probíhá bez větších komplikací a v řádném termínu se rodí zdravá holčička, o kterou se její svobodná matka vzorně stará.

Dnes je dceři 13 let a těší se velmi dobrému zdraví. Její matka bohužel při jedné ze svých poměrně častých katetrových infekcí upadla před pěti lety do septického šoku s multiorgánovým selháním a je v důsledku vzniklé neuromyopatie kriticky nemocných významně motoricky postižena a neobejde se bez pomoci druhých, její stav

se postupně pomalu zlepšuje. V každém případě lze říci, že DPV, kterou je nemocná živena již 16 let, zachránila naší nemocné život a umožnila jí mít zdravé dítě.

Kazuistika 2

Pacientka je na DPV od roku 1999 pro syndrom krátkého střeva po rozsáhlých resekcích, kdy zbylo 40 cm tenkého a polovina tlustého střeva. Příčinou resekce byla ischemická nekróza velké části trávicí trubice v osmém měsíci gravidity vlivem mechanické komprese u nemocné s do té doby nediagnostikovaným prokoagulačním stavem (hyperaktivita f. VIII). Gravidita skončila úmrtím plodu a těžkým septickým šokem matky. Pacientka po zvládnutí kritického stavu byla převedena na DPV a propuštěna domů. Od počátku aktivně žijící nemocná, původním povoláním zdravotní sestra ARO, si sama míchá vaky all-in-one na svém původním pracovišti. Pracuje jako učitelka na zdravotní škole, později studuje dál-

kově vysokou školu, kam musí dojíždět téměř 100 km. Vaky all-in-one potřebuje denně, používá je v nočním režimu, který jí umožňuje být přes den, po odpojení, plně aktivní. Po ukončení vysokoškolského studia pracuje ve dvou pracovních poměrech. Opakované snahy o otěhotnění nejsou úspěšné, proto podstupuje *in vitro* fertilizaci. Gravidita na plné parenterální výživě je mírně komplikována rozvojem hepatopatie, jež po bezproblémovém porodu zdravého chlapce ustupuje. Tři roky po narození prvního dítěte dochází k novému otěhotnění, tentokrát fyziologickou cestou, rodí se zdravé děvče. Pacientka je nyní na mateřské dovolené a zvládá plně péči o své dvě děti, narozené po 12 a 15 letech aplikace DPV matce.



Obě kazuistiky dokumentují fakt, že nemocní na DPV nemusí být vyřazeni z kvalitního života. **Oba případy mla-**

dých žen, které na dlouhodobé parenterální výživě počaly, úspěšně dosily a porodily zdravé děti, o které se starají, jsou důkazem, že současná podoba DPV je vyspělá natolik, že dovolí pacientkám nejen projít všemi metabolickými změnami, které s sebou gravidita, porod a laktace přinášejí, ale i zhostit se všech mateřských povinností a kromě náročné péče o vlastní zdraví věnovat také dostatek času i starostem o děti a jejich výchovu. Případ druhé nemocné, která navíc na DPV absolvovala náročné vysokoškolské studium ve vzdáleném městě a byla schopna provozovat dvě zaměstnání, navíc dokládá, že samotná metoda domácí nitrožilní výživy nemusí být zásadní překážkou kvalitního a plného života. To platí pro nemocné, kteří jsou na tuto léčbu odkázáni z jakýchkoliv příčin, včetně pacientů onkologických, ať již dysfunkci trávicího traktu způsobilo jejich základní onkologické onemocnění, nebo jeho razantní léčba.

3. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU

11.–12. 12. 2015
Clarion Congress Hotel Prague

www.crc2015.cz



Pořádá:
Společnost pro
gastrointestinální
onkologii ČLS JEP

Sekretariát kongresu:
GUARANT International, Na Pankráci 17, 140 21 Praha 4
Tel.: +420 284 001 444, fax: +420 284 001 448
E-mail: crc2015@guarant.cz

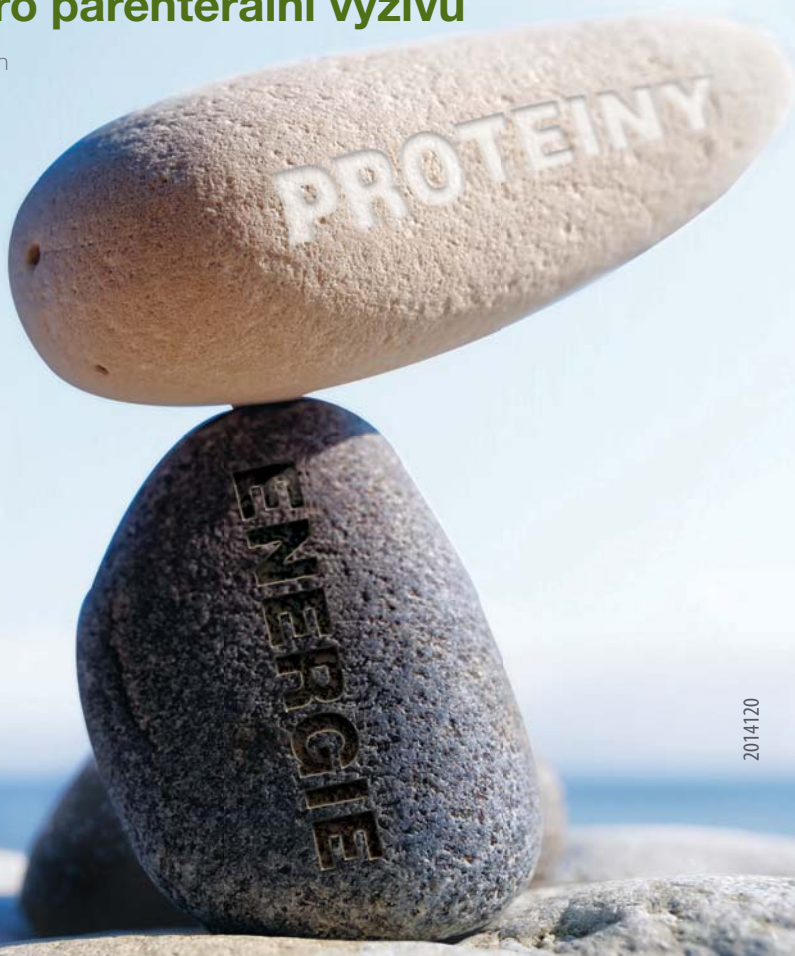
Olimel N9/N9E

Tříkomorové All-In-One vaky pro parenterální výživu

- Ke krytí zvýšených nároků na proteiny a energii u kriticky nemocných mají vaky Olimel N9/N9E **vyšší obsah bílkovinného dusíku** než jiné komerční vaky ⁽¹⁾
- Olimel N9/N9E dodává **velké množství dusíku při minimalizaci dodávky glukózy** ⁽¹⁾
- Olimel N9/N9E z dostupných komerčních vaků vykazuje **nejvyšší poměr mezi obsahem dusíku a objemem vody** ⁽¹⁾
- Odpovídá ESPEN guidelines pro chirurgii a intenzivní péči ^(2,3)
- **NOVĚ** dostupný v objemech **1000 ml** a **2000 ml**



1. SPCs OLIMEL N9(E), Kabiven, SmofKabiven, NuTriflex Lipid/Omega Special.
2. Singer P et al. Clin Nutr. 2009;28:387-400.
3. Braga M et al. Clin Nutr. 2009;28:378-386.



2014120

Přípravky řady Olimel/Periolimel jsou charakterizovány obsahem dusíku v 1000 ml (např. Periolimel N4E = 4g N/l, Olimel N5E, N7E, N9 = 5; 7 nebo 9g N/l). Verze s elektrolyty jsou označeny E

Zkrácené informace o léčivých přípravcích OLIMEL/PERIOLIMEL

Názvy přípravků: PERIOLIMEL N4E; OLIMEL N5E; OLIMEL N7E; OLIMEL N9E; OLIMEL N9

Infuzní emulze

Kvalitativní a kvantitativní složení: Přípravky OLIMEL/PERIOLIMEL jsou dodávány v 3komorových vácích. Léčivé látky: Olivae et sojae oleum raffinatum, alanin, arginin, acidum asparticum, acidum glutamicum, glycin, histidin, isoleucin, leucin, lysin, methionin, phenylalanin, prolin, serin, threonin, tryptophan, tyrosin, valin, natrii acetat trihydricus, natrii glycerophosphas hydricus, kalii chloridum, magnesi chloridum hexahydricum, calci chloridum dihydricum, glucosum. **Terapeutické indikace:** Přípravky OLIMEL/PERIOLIMEL jsou indikovány pro parenterální výživu dospělých a dětí starších 2 let v případě, že perorální nebo enterální výživa je nemožná, nedostatečná nebo kontraindikovaná. **Dávkování a způsob podání:** Vzhled směsi po rekonstituci je homogenní mléčné zbarvené emulze. U dospělých a dětí starších dvou let věku Dávkování závisí na energetickém výdeji, klinickém stavu pacienta a jeho schopnosti metabolizovat složky přípravků OLIMEL/PERIOLIMEL, jakožto i další energii nebo proteiny podané perorálně/enterálně. Proto je nutné zvolit velikost vaku s ohledem na tělesnou hmotnost pacienta. **Způsob a délka podávání:** Díky své nízké osmolaritě je možné přípravek PERIOLIMEL podávat do periferní nebo centrální žíly. Přípravky OLIMEL s vysokou osmolaritou pouze do centrální žíly. Doporučená doba trvání infuze pro parenterální nutriční vak je mezi 12 a 24 hodinami. Pokud se podává přípravek dětem starším než 2 roky, je nezbytné použít vak, jehož objem koresponduje s denním dávkováním. **Kontraindikace:** Podávání přípravků OLIMEL/PERIOLIMEL je kontraindikováno v následujících situacích: nedonošení novorozenci, kojenci a děti mladší 2let, hypersenzitivita na vaječné proteiny, sójové nebo arašidové

proteiny nebo na kteroukoli léčivou nebo pomocnou látku přípravku; vrozené abnormality metabolismu aminokyselin; závažná hyperlipidémie nebo závažné poruchy metabolismu lipidů charakterizované patologicky zvýšenou plazmatickou koncentrací sodíku, draslíku, hořčíku, vápníku a/nebo fosforu. **Zvláštní upozornění:** Příliš rychlé podání roztoků plně parenterální výživy může vést k závažným nebo fatálním následkům. Infuzi je nutné okamžitě zastavit, pokud se objeví jakékoli abnormální příznaky nebo symptomy alergické reakce (např. pocení, horečka, třesavka, bolest hlavy, kožní vyrážka nebo dyspnoe). K žádné složce vaku ani rekonstituované emulzi nepřidávejte žádný jiný léčivý přípravek nebo látku bez předchozího ověření jejich kompatibility a stability výsledného přípravku (především stability lipidové emulze). Při zahájení intravenózní infuze je vyžadováno specifické klinické monitorování. V průběhu léčby sledujte rovnováhu vody a elektrolytů, osmolaritu séra, sérové triglyceridy (nesmí v průběhu infuze překročit 3 mmol/l), acidobazickou rovnováhu, krevní glukózu, jaterní a ledvinové testy, koagulaci a krevní obraz včetně destiček. Pravidelně je nutné sledovat schopnost těla odstraňovat lipidy. U pacientů s jaterní insuficiencí používejte přípravek s opatrností kvůli riziku rozvoje nebo zhoršení neurologických poruch spojených s hyperamoniemií. U pacientů s renální insuficiencí používejte přípravek s opatrností, zejména v případě hyperkalémie. U pacientů s poruchami koagulace, anémií, diabetem mellitus a hyperlipidemií používejte přípravek také s opatrností. Opatrnosti je třeba při podávání přípravku PERIOLIMEL pacientům se zvýšenou osmolaritou, nedostatečnou funkcí nadledvin, srdečním selháním nebo plicní dysfunkcí. Nepřipojujte vaky do série, aby nedošlo ke vzduchové embolii reziduálním vzduchem obsaženým v primárním vaku. V případě použití periferní žíly u přípravku PERIOLIMEL se může vyvinout tromboflebitida. Místo zavedení katétru je nutné denně sledovat, zda se na něm nevyskytují místní známky tromboflebitidy. **Interakce s jinými léčivými**

přípravky: Přípravky OLIMEL/PERIOLIMEL nesmí být podávány současně s krví stejným infuzním setem, neboť hrozí riziko pseudoaglutinace. Lipidy mohou interferovat s výsledky určitých laboratorních testů (např. bilirubin, laktátdehydrogenáza, saturace kyslíkem, krevní hemoglobin), pokud je vzorek krve odebrán před odstraněním lipidů. Dále nesmí být podávány společně s antibiotikem ceftriaxonem, z důvodu rizika vzniku precipitátů ceftriaxon-vápenatých solí. Přípravky s elektrolyty obsahují draslík. Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům užívajícím draslík šetřící diuretika (např. amilorid, spironolacton, triamterene), inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), antagonisty receptoru angiotenzinu II nebo imunosupresiva takrolimus nebo cyklosporin z hlediska rizika hyperkalémie. **Nežádoucí účinky:** možné nežádoucí účinky mohou nastat jako následek nevhodného použití (např. předávkování, příliš vysoká rychlost infuze). Na začátku infuze může být kterýkoli z následujících abnormálních příznaků (pocení, horečka, třes, bolest hlavy, kožní vyrážka, dyspnoe) důvodem pro okamžité přerušování podávání infuze. Časté nežádoucí účinky ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): tachykardie, anorexie, hypertriglyceridémie, bolest břicha, průjem, nauzea, hypertenze. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v ochranném obalu. Chraňte před mrazem. **Registrační čísla:** 76/389/10-C, 76/384/10-C, 76/385/10-C, 76/387/10-C, 76/388/10-C. **Datum revize:** 14.5.2014. **Držitel rozhodnutí o registraci:** BAXTER CZECH spol. s r.o., Praha, Česká republika

Úplné souhrny informací o léčivých přípravcích OLIMEL/PERIOLIMEL naleznete na www.baxter-vpois.cz
Výdej léčivých přípravků vázán na lékařský předpis.
Přípravky Olimel nejsou hrazeny ze zdravotního pojištění.

Kontakt: BAXTER CZECH spol. s r.o., Karla Engliš 3201/6, Praha 5
Tel. +420 225 774 111

Milan je jedním ze 7 miliard lidí. Nám na něm ale záleží.

„Ve společnosti Mylan věříme,
že naše léčiva by měla mít
vždy vysokou kvalitu.“

Heather Bresch

Heather Bresch,
výkonná ředitelka společnosti Mylan

**Kvalitnější zdravotní
péče pro lepší svět
7M:1**

Vize společnosti Mylan zní „Kvalitnější zdravotní péče pro lepší svět.“
Naším cílem je „7 miliard: 1“ – zajištění přístupu ke kvalitní zdravotní péči
pro všech 7 miliard lidí na světě.

Veškerá značková či generická léčiva, která společnost Mylan v České
republice distribuuje, jsou přezkoumávána a schvalována státními úřady
(SÚKL). Veškerá naše generická léčiva byla testována a vědeckými
metodami bylo zjištěno, že jsou bioekvivalentní se značkovými léky.

Další informace naleznete na Mylanprolepisvet.cz

Aktuality z odborného tisku

Molecularly Targeted Therapy Based on Tumour Molecular Profiling Versus Conventional Therapy for Advanced Cancer (SHIVA): a Multicentre, Open-label, Proof-of-concept, Randomised, Controlled Phase 2 Trial

Le Tourneau C, Delord JP, Gonçalves A et al.

Lancet Oncol 2015; pii: S1470-2045(15)00188-6. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00188-6.

PubMed PMID: 26342236.



Komentář

SHIVA – první randomizovaná studie porovnávající konvenční léčbu a léčbu založenou na personalizované medicíně na základě molekulárních charakteristik nádoru přinesla spíše neuspokojivé výsledky. Nebyl zjištěn žádný rozdíl v přežití bez progresu (PFS) mezi oběma léčebnými skupinami. Výsledky z této studie byly publikovány on-line v září letošního roku v *Lancet Oncology* a prezentována letos na ASCO. Studie se zúčastnilo 195 pacientů s metastazujícím karcinomem jakéhokoliv origa, který nereaguje na standardní léčbu. Pacienti byli náhodně rozděleni do skupin léčených buď molekulárně cílenou terapií vybranou na základě molekulárního profilu nádoru nebo terapií dle výběru lékaře. Výchozí charakteristiky pacientů byly obdobné v obou skupinách. Medián follow-up byl 11,3 měsíce v experimentálním rameni a 11,3 měsíce v kontrolním rameni. Léčba byla diferencována na základě molekulárních profilů, které ovlivňují známé signální dráhy (např. hormonální receptory, P13K/Akt/mTOR a Raf/MEK aj.) a byla užívána léčiva, která byla schválena pro klinické použití, ale byla použita mimo jejich standardní indikace (erlotinib, sora-fenib, imatinib, dasatinibem, vemurafenib, everolimus, abirateron, letrozol a tamoxifen). Pokud měl nádor více charakteristik, pak byla léčba stanovena na základě rozhodnutí Molecular Biology Board. V letech 2012–2014 podstoupilo screening 741 pacientů. Kompletní nádorové profily byly dostupné u 496 pacientů a 195 z nich bylo náhodně rozděleno. Z nich 99 pacientů dostalo cíle-nou léčbu a 96 pacientů bylo léčeno na základě výběru terapie lékařem – byli léčeni monoterapií (76 %), kombinovanou terapií (21 %) nebo nejlepším podpůrnou léčbou (3 %). Medián PFS byl 2,3 měsíce (95% CI 1,7–3,8) v experimentálním rameni vs. 2,0 mě-síce (1,8–2,1) v kontrolním rameni (HR 0,88, 95% CI 0,65–1,19; $p = 0,41$) a nebyl statisticky významný. Závěrem autoři shrnují, že vy-užité cílené terapie mimo indikační doporučení jednotlivých diagnóz zatím nemá opodstatnění, naopak by mělo být podpořeno zařazení pacientů do klinických studií.

Mediterranean Diet and Invasive Breast Cancer Risk Among Women at High Cardiovascular Risk in the PREDIMED Trial

Toledo E, Salas-Salvadó J, Donat-Vargas C et al.

JAMA Intern Med 2015; 1–9. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.4838. PubMed PMID: 26365989.



Komentář

První randomizovaná studie zabývající se efektem dlouhodobě podávané středomořské diety byla publikována letos v září v časopise *JAMA*. Středomořská dieta (Mediterranean diet – MeDiet), jak se zdá, má preventivní efekt nejen u kardiiovaskulárních onemocnění, ale může mít preventivní vliv i na incidenci karcinomu prsu. Jedná se o dietu charakterizovanou podáváním vel-kého množství zeleniny, ryb a olivového oleje. Podle výsledků studie PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea – PREDI-MED), která probíhala v letech 2003–2009, se jedná o první randomizovanou studii sledující účinek dlouhodobého dietního re-žimu na incidenci karcinomu prsu. Do studie bylo zařazeno 4 282 postmenopauzálních žen, které byly rozděleny do tří skupin (MeDieta s extravirgin olivovým olejem – 1 l/týden pro účastnici studie a její rodinu, MeDieta s ořechy – vlašské ořechy, lískové oře-chy a mandle ve specifickém poměru a Nízkotučná dieta), u nichž byl ve 35 případech potvrzen karcinom prsu, medián follow-up byl 4,8 roku. Riziko rozvoje maligního nádoru prsu bylo o 62 % menší u žen, které dodržovaly dietu s olivovým olejem, než u Níz-kotučné diety (HR 0,38; $p = 0,02$). MeDieta s přidáním ořechů měla taktéž nižší riziko incidence karcinomu prsu, což ale nebylo sta-tisticky signifikantní.

U. S. Preventive Services Task Force

www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement/aspirin-to-prevent-cardiovascular-disease-and-cancer



Komentář

Organizace USPSTF – U. S. Preventive Services Task Force na svých webových stránkách on-line uveřejnila doporučení pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění a současně kolorektálního karcinomu. Je to poprvé, co se významná americká zdravotnická instituce vyjádřila k užívání kyseliny acetylsalicylové v primární prevenci kolorektálního karcinomu poté, co Americká společnost proti rakovině vydala svá doporučení proti jeho užívání v této indikaci. Dle doporučení USPSTF je pro pacienty ve věku 50–69 let vhodné užívání nízké dávky kyseliny acetylsalicylové po dobu min. 10 let. Jedná se o pacienty s 10% či vyšším rizikem kardiovaskulárního onemocnění, u nichž není vyšší riziko krvácení, mají předpokládanou délku života nejméně 10 let a chtějí kyselinu acetylsalicylovou užívat. Pro pacienty ve věku 60–69 let je rozhodnutí o užívání doporučeno na individuální bázi za stejných podmínek jako u mladších jedinců. Pro pacienty mladší 50 let a starší 70 let není dostatečné množství dat ke zvážení výhod a rizik podávání kyseliny acetylsalicylové pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění a karcinomu kolorekta. Podle těchto doporučení kyselina acetylsalicylová snižuje riziko vzniku karcinomu střeva o 26–40 %, v nejméně 5–10 letech jeho užívání.

USPSTF poukazuje na to, že optimální dávka kyseliny acetylsalicylové pro prevenci kardiovaskulárních nemocí není známa a výhodné se zdá být široké rozmezí dávek. S ohledem na riziko krvácení je za „pragmatickou“ považována dávka 81 mg/den. Autoři těchto doporučení však přiznávají, že na tomto poli existuje celá řada významných výzkumných nedostatků. Konkrétně je zapotřebí dalšího zkoumání zaměřeného na působení kyseliny acetylsalicylové u různých podskupin pacientů, stanovení nejlepšího dávkovacího schématu, dále je třeba získat více informací o dlouhodobém dopadu užívání u pacientů s předchozím adenomem střeva a více dat o délce trvání efektu kyseliny acetylsalicylové, pokud je podávání přerušeno. Publikování doporučení USPSTF vyvolalo v odborné veřejnosti významnou diskuzi, tato doporučení byla označena za matoucí, bez podložení jasnými důkazy. Diskuzi je možno sledovat na webových stránkách USPSTF (www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement/aspirin-to-prevent-cardiovascular-disease-and-cancer), na kterých je možno vyjádřit i svůj názor.

Benefits and Harms of Mammography Screening

Løberg M, Lousdal MT, Bretthauer M et al.

Breast Cancer Res 2015; 17: 63. doi: 10.1186/s13058-015-0525-z. PubMed PMID: 25928287.



Komentář

Rozsáhlé review na téma screeningu karcinomu prsu bylo publikováno v časopise Breast Cancer Research. Text se zabývá nejen výhodami, ale i riziky souvisejícími s plošným mammografickým screeningem. Autoři analyzují možné nežádoucí efekty mammografického screeningu a upozorňují, že by ženy měly být správně informovány o jeho výhodách i rizicích. Jedním z faktů, který je v publikaci uveden, je, že mezi 1 000 ženami, které začínají screeningem ve věku 50 let a jsou vyšetřovány 20 let 1krát za dva roky, 2–3 ženám mammograf zabránil úmrtí na rakovinu prsu, ale 200 žen bude mít během těchto let alespoň jeden falešně pozitivní test, 30 pacientek bude muset na základě falešné pozitivní mamogramu podstoupit biopsii, u tří žen bude diagnostikován intervalový karcinom, a v 15 případech bude karcinom prsu overdiagnostikován (může se tak stát v případě, že tumor má nízké progredující potenciál, případně pokud pacientka zemře z jiného důvodu, než by byl karcinom klinicky diagnostikovatelný). V těchto případech je pak žena diagnostikována a léčena bez pravděpodobného dopadu na délku přežití. Odhad overdiagnostiky je však obtížný. Autoři v textu vnímají nerovnováhu informací, které jsou v rámci mammografického screeningu pacientkám předkládány, kdy jsou pacientky ve valné většině informovány o benefitu, nikoliv a možných rizicích, což znemožňuje individuální rozhodnutí adekvátně informované ženy mammografický screening podstoupit. Závěrem autoři uvádějí, že v době omezených zdrojů na zdravotní péči a preventivní služby, musíme zvažovat úsilí, které je v oblasti screeningu a prevence vynakládáno. Cílem textu je upozornit na možná rizika, nikoliv zpochybnit mammografický screening ve své vlastní podstatě.

Long-term Cardiac Safety Analysis of NCCTG N9831 (Alliance) Adjuvant Trastuzumab Trial

Advani PP, Ballman KV, Dockter TJ et al.

J Clin Oncol 2015; pii: JCO.2015.61.8413. doi: 10.1200/JCO.2015.61.8413. PubMed PMID: 26392097.



Komentář

Studie NCCTG (Alliance) N9831 porovnávala dopad chemoterapie antracyklinem, taxolem a herceptinem na kardiální funkce v adjuvantním podání u pacientek s karcinomem prsu. Ženy byly léčeny doxorubicinem a cyclophosphamidem (AC) následovanými weekly paklitaxelem (rameno A); paklitaxelem a následně trastuzumabem (rameno B); nebo paklitaxelem plus trastuzumabem následovanými trastuzumabem samotným (rameno C) u pacientek s karcinomem prsu. Kumulativní incidence srdečních epizod a snížení EF LK bylo hodnoceno u 1 944 žen. Šestiletá kumulativní incidence srdeční příhody byla 0,6 % u ramene A, 2,8 % u ramene B a 3,4 % u pacientek léčených v rameni C. Medián follow-up byl 9,2 let. V průběhu sledování byla zaznamenána srdeční smrt ve dvou případech v rameni A a po jednom kardiálním úmrtí v rameni B a C. Závěrem výzkumu bylo konstatováno, že kumulativní incidence v šesti letech byla nepatrně vyšší přidáním trastuzumabu, nicméně pozdní rozvoj kardiálního onemocnění nebyl častý. Trastuzumab v kontextu chemoterapeutických režimů založených na antracyclinech a paklitaxelu má nadále pro pacienty výhodný poměr benefit/riziko.

Survival Benefit of Levetiracetam in Patients Treated with Concomitant Chemoradiotherapy and Adjuvant Chemotherapy with Temozolomide for Glioblastoma Multiforme

Kim YH, Kim T, Joo JD et al.

Cancer 2015; 121(17): 2926–2932. doi: 10.1002/cncr.29439. PubMed PMID: 25975354.



Komentář

Autoři prezentují výsledky retrospektivní analýzy konsektivní kohorty 103 pacientů s maligním glioblastomem léčených konkomitantní chemoradioterapií s temozolomidem, z nichž u 44 % pokračovala adjuvantní léčba temozolomidem samotným a u 56 % v kombinaci s levetiracetamem, a to minimálně po dobu tří měsíců podávání temozolomidu. Antiepileptikum levetiracetam je pyrrolidonový derivát, chemicky odlišný od léčivých látek obsažených v současných antiepileptických přípravcích, jehož mechanismus účinku stále ještě není plně objasněn, přičemž se zdá, že je odlišný od ostatních antiepileptik. Autoři jeho podávání výše uvedeným pacientům zdůvodnili jeho potenciálně chemosenzitivizujícím efektem, neboť tato látka inhibuje O-6 metylguanin-DNA metyltransferázu (MGMT). U pacientů, kteří nedostávali levetiracetam, bylo povoleno jiné antiepileptikum. Dosažené výsledky byly skutečně zajímavé. Medián PFS a OS byl ve skupině pacientů s levetiracetamem statisticky signifikantně delší, než v kontrolní skupině: PFS 9,4 vs. 6,7 měsíce ($p = 0,01$); OS 25,7 vs. 16,7 měsíce ($p = 0,027$). Multivariační analýza prokázala, že podávání levetiracetamu mělo signifikantní dopad na výsledky léčby (HR 0,31; $p < 0,01$), spolu ještě se stavem fyzické výkonnosti (dle KI, HR 0,37; $p = 0,016$) a stavem metylace promotoru MGMT (HR 0,3; $p = 0,002$). Přestože bude nutné vyčkat na výsledky prospektivních randomizovaných studií, je tato informace zajímavá minimálně z toho pohledu, že levetiracetam je v současné klinické praxi běžné dostupným antiepileptikem.

Opioids and Breast Cancer Recurrence: a Danish Population-based Cohort Study

Cronin-Fenton DP, Heide-Jørgensen U, Ahern TP et al.

Cancer 2015; 121(19): 3507–3514. doi: 10.1002/cncr.29532. PubMed PMID: 26207518.



Komentář

V souvislosti s informacemi, že užívání opioidů může mít negativní vliv na vývoj nádorového onemocnění, ať již skrze případnou imunosupresi nebo potenciaci angiogeneze či přímý stimulační účinek na nádorové buňky, provedli dánští autoři prospektivní studii zaměřenou na podávání opiátů u pacientek s karcinomem prsu. Do studie zařadili 34 188 pacientek s karcinomem prsu diagnostikovaným v Dánsku v letech 1996–2008, u kterých dále v registru preskripce dohledali informace o podání opiátu, jeho druhu, síle a délce užívání. Sledování údajů o preskripci počínalo primárním chirurgickým zákrokem a končilo výskytem rekurence nebo datem ukončení sběru dat, 31. 7. 2013. Autoři nezjistili žádnou asociaci mezi rekurencí onemocnění a užíváním opiátů (HR 0,98; 95% CI 0,90–1,10), a to ani při podrobnější analýze zahrnující druh a sílu opiátu a dobu léčby.

Citrus Consumption and Risk of Cutaneous Malignant Melanoma**Wu S, Han J, Feskanich D et al.***J Clin Oncol 2015; 33(23): 2500–2508. doi: 10.1200/JCO.2014.57.4111. PubMed PMID: 26124488.***Komentář**

Autorský tým vedený autory z Harvardovy univerzity provedl rozsáhlou prospektivní analýzu vlivu požívání citrusů na riziko vzniku maligního melanomu. Podnětem k provedení analýzy byly známé informace o relativně vysokém obsahu furokumarinů a dalších přírodních psoralenů v citrusových plodech. Do studie bylo zařazeno celkem 105 432 osob, u kterých byly informace o požívání citrusových plodů získány na počátku a dále každé 2–4 roky během mnohaletého období sledování (až 26 let). Výskyt melanomu byl hlášen pacienty a výsledky histologického vyšetření byly dohledány autory. Během období sledování bylo zdokumentováno 1 840 případů maligního melanomu, přičemž výskyt byl vyšší u osob častěji konzumujících citrusové plody, zejména grepy. Při požití citrusů 2–4krát týdně bylo riziko melanomu 1,1krát vyšší (95% CI 0,94–1,30), 5–6krát týdně 1,26krát vyšší (95% CI 1,08–1,47) a při konzumaci citrusů 1–1,5krát denně nebo více než 1,6krát denně bylo riziko vzniku melanomu 1,27krát a 1,36krát vyšší (95% CI 1,09–1,49 a 1,14–1,63) (p-trend < 0,001). Konzumace grepů měla nejvyšší riziko pro výskyt melanomu, a to nezávisle na dalších faktorech životního stylu a výživy (tři a více grepů týdně způsobují 1,41krát vyšší riziko (95% CI 1,10–1,82; p-trend < 0,001)). Byť jsou uvedené výsledky statisticky významné, autoři nabádají k potřebě dalších studií a výzkumů, než bude možné učinit jednoznačné závěry.

Články vybrali a komentovali
MUDr. Jana Halámková, Ph.D. a doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
Masarykův onkologický ústav, Brno

Martina je jednou ze 7 miliard lidí. Nám na ní ale záleží.

„Ve společnosti Mylan věříme,
že naše léčiva by měla mít
vždy vysokou kvalitu.“

Heather Bresch

Heather Bresch,
výkonná ředitelka společnosti Mylan

**Kvalitnější zdravotní
péče pro lepší svět
7M:1**

Vize společnosti Mylan zní „Kvalitnější zdravotní péče pro lepší svět.“
Naším cílem je „7 miliard: 1“ – zajištění přístupu ke kvalitní zdravotní péči
pro všech 7 miliard lidí na světě.

Veškerá značková či generická léčiva, která společnost Mylan v České
republice distribuuje, jsou přezkoumávána a schvalována státními úřady
(SÚKL). Veškerá naše generická léčiva byla testována a vědeckými
metodami bylo zjištěno, že jsou bioekvivalentní se značkovými léky.

Další informace naleznete na Mylanprolepsisvet.cz



Mylan

Seeing
is believing

Afinitor® ...a cesta může pokračovat

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

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

Zkrácená informace

AFINITOR® 5 mg tablety, AFINITOR® 10 mg tablety

Složení: Léčivá látka: Everolimus 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 bakteriálním, plísňovým nebo protozoárním infekcím, včetně infekcí oportunními patogeny. U pacientů užívajících Afinitor byly popsány lokalizované a systémové infekce zahrnující pneumonie, jiné bakteriální infekce, invazivní plísňové infekce a virové infekce včetně reaktivity virové hepatitidy B. Některé z těchto infekcí byly závažné a občas fatální. Před zahájením léčby by měly být předcházející infekce zcela vyléčeny. V souvislosti s užíváním everolimu byly hlášeny příznaky přecitlivělosti. V případě výskytu ulcerace v ústech, stomatitidy a mukozitidy se doporučuje lokální léčba, k výplachu úst se nedoporučuje užívat roztoky obsahující alkohol, peroxid, deriváty jodu a materiálové. Před zahájením léčby a následně během léčby se doporučuje sledovat funkce ledvin. V klinických hodnoceních byly hlášeny hyperglykemie, hyperlipidemie a hypertriglyceridemie. Doporučuje se monitorovat sérové hladiny glukózy nalačno před zahájením léčby a poté pravidelně v jejím průběhu. V klinických studiích bylo hlášeno snížení hladiny hemoglobinu, počtu lymfocytů, neutrofilů a krevních destiček. Afinitor by se neměl podávat souběžně s inhibitory a induktory CYP3A4 a/nebo nespecifické efúzní pumpy P-glykoproteinu (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 závažnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat. Porucha hojení ran je obecným účinkem derivátů rapamycinu, včetně Afinitoru.

Interakce: Inhibitory CYP3A4 nebo PgP, které mohou zvyšovat koncentrace everolimu v krvi: ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telithromycin, klarithromycin, nefazodon, ritonavir, atazanavir, sachinavir, darunavir, indinavir,

nelfinavir, erythromycin, *imatinib*, verapamil, perorálně podávaný cyklosporin, flukonazol, diltiazem, *dromedaron*, amprenavir, fosamprenavir, grapefruitový džus nebo jiná potravinová 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. *Pacienti současně užívající ACE inhibitory (např. ramipril) čelí zvýšenému riziku angioedému.* 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.

Živ v řízení vozidel a obsluhu strojů: Pacienti by měli při řízení a obsluze strojů dbát zvýšené opatrnosti, pokud se u nich během léčby objeví únavu.

***Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce, anémie, snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, hypercholesterolemie, dysgeuzie, bolesti hlavy, pneumonitida, epistaxe, stomatitida, průjem, nauzea, vyrážka, svědění, únavu, astenie, periferní otoky, úbytek tělesné hmotnosti. Časté: trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, lymfopenie, hypertriglyceridemie, hypofosfatemie, diabetes mellitus, hyperlipidemie, hypokalemie, dehydratace, hypokalcemie, nespavost, edém očních víček, hemoragie, hypertenze, kašel, dušnost, zvracení, 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, nepravidelný menstruační cyklus, pyrexie. Méně časté: plicní embolismus, akutní selhání ledvin.*

Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku.

Podmínky uchování: Uchovávejte v původním obalu, chráňte před světlem a vlhkostí.

Dostupné lékové formy/velikosti balení: 30 tablet.

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

Reg. číslo: Afinitor 5 mg – EU/1/09/538/001, Afinitor 10 mg – EU/1/09/538/004. **Datum registrace:** 03.08.2009.

Datum poslední revize textu SPC: 25.03.2015.

Držitel rozhodnutí o registraci: Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie.

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

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

Literatura: 1. Oudard S et al. Expert Rev. Anticancer Ther, 9(6), 705-717 (2009). 2. J. of the National Comprehensive Cancer Network, vol 7, Nr 6. June 2009. 3. de Reijke TM, Bellmunt J et al. EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer, EJC 45(2009) 765-773. 4. Afinitor - Souhrn údajů o přípravku, 12/2014

AFINITOR®
(everolimus) tablety

NOVARTIS
ONCOLOGY

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

100 let od narození prof. MUDr. Jaroslava Švejdy, DrSc.

Žaloudík J.

Koncem letošního července jsme v Masarykově onkologickém ústavu vzpomínali 100 let od narození prof. Jaroslava Švejdy, významné osobnosti, která podstatně ovlivnila formování a pozici našeho ústavu a nepochybně i celé českomoravskoslezské onkologie. Řada nás starších si na něj ještě živě vzpomene z přímé spolupráce, pro ty mladší uvedu několik faktů.

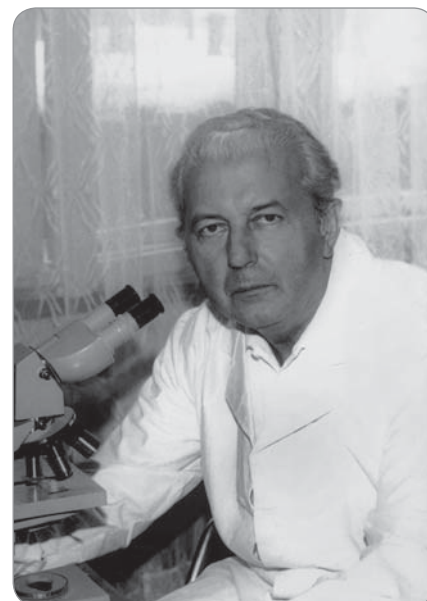
Prof. MUDr. Jaroslav Švejda, DrSc., narozený 31. 7. 1915, byl patologem na I. patologicke-anatomickém ústavu ve Fakultní nemocnici u sv. Anny a žákem známé akademické osobnosti prof. Neumanna. Jako jeden z mála univerzitních profesorů již od počátku své kariéry úzce a intenzivně spolupracoval s brněnským onkologickým ústavem na Žlutém kopci, který tehdy ještě nebyl součástí univerzitních struktur. Věnoval se intenzivně a s příkladným zájmem i láskou onkopatologii, experimentální i klinické. Společně se svým vrstevníkem prof. Bradou se zabývali tehdy velmi progresivní problematikou virového původu nádorů a popsali v této souvislosti nový onkogenní virus BŠ (Brada-Švejda).

Prof. Švejda byl také děkanem brněnské lékařské fakulty v kritickém období let 1968 a 1969. Jako přesvědčený sociální demokrat otevřeně vyjadřující své názory neodpovídal tehdejšímu kariérnímu modelu, byl nicméně režimem respektován a tolerován jako významný odborník a člověk snažící se o pokrok zejména v onkologii. Řadou nesnadných jednání a aktivit se mu podařilo dosáhnout většího zájmu vládnoucích garnitur o brněnský onkologický ústav a prosadit změnu jeho statusu z krajského zařízení na centrálně řízený ústav s celostátní působností.

V jeho novém názvu Výzkumný ústav klinické a experimentální onkologie se odrážela komplexnost a orientace nejen na praktickou, ale také na experimentální onkologii. Tím vracel ústav ke konceptu, který mu byl dáván do vínku již při jeho založení osobnostmi, jako byli doc. Bakeš a prof. Werner a Morávek.

V letech 1976–1986 byl prof. Švejda ředitelem našeho ústavu. Byla radost pod ním pracovat. Byl laskavý, inspirující, vždy otevřený odborné diskuzi, vlídný k pacientům i zaměstnancům, budil respekt i chuť jeho záměry následovat. Já osobně ho vnímám jako svého nejvýznamnějšího učitele, který mě patrně přivedl k rozhodnutí věnovat se právě onkologii, nepochybně i silou osobního příkladu. Pod jeho vedením se v Masarykově onkologickém ústavu soustředil tým silných, pracovitých a veřejně známých osobností, jako byli Mechl, Kovařík, Konečný, Malíř, Spurný, Kabel, Kudličková, Vermousek, Kučera, Ptáčková, Strnad, Pačovský, Toušová, Lang, Lauerová, Hlávková, Svobodová a další. Za působení prof. Švejdy byla již v roce 1976 založena tradice pořádat Brněnské onkologické dny. Příští rok pořádáme již 40. a odkaz udržujeme i rozvíjíme.

Prof. Švejda nás v nesnadné době také uvedl do okolního světa jako zakládajícího člena Organizace evropských onkologických ústavů (OECI), kterých bylo tehdy v tomto oboru prvních 13. Nyní má OECI již 70 členských ústavů. Byl by určitě rád, že letos projevila OECI zájem uspořádat svoji výroční celoevropskou konferenci v roce 2017 právě v Brně, v gesci jeho ústavu.



Vize prof. Švejdy výrazně přesahovaly jeho dobu. Kladl důraz na kvalitu a rozvoj všech metod diagnostiky nádorů, protože pouze od ní se podle jeho přesvědčení teprve mohla odvíjet správná a účinná léčba.

I jako ředitel a organizátor rád vykonával diagnostickou praxi onkopatologa, v ředitelně měl trvale instalován neodmyslitelný mikroskop, organizační schůzky vedení prokládal odbornými tématy a zájmem o konkrétní medicínské případy v ústavu.

Jsem přesvědčen, že mnohé z myšlenek a plánů prof. Švejdy nyní vědomě nebo podvědomě naplňujeme.

Čest jeho památce!

*prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.
ředitel Masarykova onkologického ústavu
Brno*

Prof. MUDr. Jindřich Macháček, CSc., osmdesátiletý

Melichar B.

Jakkoliv se nám, mladším kolegům, studentům i pacientům tento titul může zdát neuvěřitelný, prof. MUDr. Jindřich Macháček, CSc., emeritní přednosta Onkologické kliniky Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, oslavil 1. září 2015 své 80. narozeniny.

Prof. Macháček se narodil 1. září 1935 v Brně. Po maturitě na gymnáziu v Uherském Brodě v roce 1953 byl přijat ke studiu na Lékařské fakultě Masarykovy univerzity (tehdy Univerzita Jana Evangelisty Purkyně) ve svém rodném městě. Po promoci v roce 1959 si jako obor vybral onkologii, které zůstal věrný po celou svou profesionální kariéru, která pokračuje dosud. Prof. Macháček nejprve nastoupil na místo lékaře onkologického oddělení Krajského ústavu národního zdraví v Ostravě-Paskově, kde působil, od roku 1974 jako zástupce primáře, až do roku 1980. První atestaci z radioterapie složil v roce 1962, atestaci z onkologie v roce 1966 a druhou atestaci z radioterapie v roce 1968. V roce 1980 přišel do Olomouce, kde se stal primářem Radioterapeutického oddělení Fakultní nemocnice. Z Radioterapeutického oddělení Fakultní nemocnice Olomouc vznikla v roce 1988 Onkologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc. Prof. Macháček byl ve stejném roce jmenován docentem a stal se prvním přednostou tohoto pracoviště. V souvislosti se změnami pravidel pro udělování vědecko-pedagogických hodností prošel prof. Macháček v roce 1994 habilitačním řízením a v roce 1999 byl jmenován profesorem. Přednostou pracoviště zůstal až do svých 70 let. Jako emeritní přednosta kliniky se ujal funkce regionálního správce Národního onkologického registru pro Olomoucký kraj, kterou zastává

dosud. Současně prof. Macháček stále pokračuje ve své práci vysokoškolského učitele a odborného lékaře.

Prof. Macháček se narodil v době první republiky, která přála rozvoji vědy, vzdělávání i medicíny, ale záhy se nad naším státem začala stahovat mračna a větší část života bylo prof. Macháčkově souzeno prožít v dobách, které ve všech ohledech nebyly lehké. Obě totality, které se v naší zemi s krátkou přestávkou vystřídaly, negativně ovlivnily všechny oblasti akademického života i péče o nemocné. Mladší generace si pamatují pouze poslední roky tohoto těžkého období, kdy byly podmínky nesrovnatelně snesitelnější než v 50. letech nebo za nacistické hrůzovlády, přesto ale asi nikdy nezapomeneme na ten podivný svět, ve kterém jsme nesměli volně cestovat, bádát, mluvit a psát. Život nebyl lehký zejména pro bezpartijní jako prof. Macháček, který navzdory době zůstal věrný sám sobě a svému poslání lékaře a učitele. Zahraniční stáže, které jsme zvyklí považovat za samozřejmost a které mladší generace často ani nevyužívá, byly obtížně dostupné. Prof. Macháček mohl v době uvolnění poměrů v roce 1968 pobývat čtyři měsíce v Londýně, kde se věnoval otázkám epidemiologie nádorů. Následně mohl absolvovat stáže jen v zemích bývalého východního bloku, v roce 1975 dva měsíce v onkologickém ústavu v Moskvě, v roce 1985 v onkologickém ústavu ve Varšavě a v roce 1986 v onkologickém ústavu v Budapešti. Až v roce 1994 mohl pobývat dva měsíce na radioterapeutickém pracovišti v Antverpách.

Během více než 50 let svého působení v onkologii prof. Macháček významně přispěl k rozvoji oboru u nás. Právě díky velikánům, jako je prof. Macháček, kteří navzdory nelehké době dokázali uhájit existenci oboru a udr-



žet odbornou úroveň, se můžeme pochlubit péčí o nemocné s nádorovým onemocněním srovnatelnou se světem. Generace prof. Macháčka měla obtížné podmínky osobního růstu, publikovat v zahraničí bylo možné jen s velkými překážkami, účast na světových fórech v rozsahu, na jaký jsme si v posledních 25 letech zvykli, byla nepředstavitelná, proto veškerou svou energii tato generace zaměřila na péči o nemocné a vybudování struktury zajišťující léčebnou péči i vyhodnocování výsledků. Na této mnohaleté, doslova mravenčí práci mohl být postaven systém komplexních onkologických center, která nám svět závidí. Podařilo se udržet jednotná onkologická pracoviště, která ve většině center sdružují v rámci jednoho pracoviště radiační i klinickou onkologii. Onkologie u nás má díky tomu ve srovnání s některými okolními státy silnější postavení a daří se bránit parcelaci oboru na orgánově zaměřené specializace (které jsou kontraproduktivní s ohledem na skutečnost, že farmakoterapie nádorů je pře-

devším léčbou systémového onemocnění). Díky desetiletím práce osobností, jako je prof. Macháček, může naše generace dále rozvíjet oba onkologické obory. Kontaktům se zahraničím, včetně kongresů i studijních pobytů, nestojí nic v cestě. Publikovat v zahraničí je snadné, ale nesmíme zapomínat, že publikovat v prestižních zahraničních časopisech můžeme mimo jiné právě díky fungujícím pracovištím, která nám předala generace prof. Macháčka.

V akademickém světě dnes nestojí odbornému růstu v cestě žádné stranické sekretariáty, a tak další a další kliničtí a radiační onkologové mohou získávat vědecké i vědecko-pedagogické hodnosti. Prof. Macháček se jako učitel

podílel na utváření dvou generací lékařů. Kromě toho jako člen oborových rad, oponent, člen komisí pro habilitační a jmenovací řízení pomáhal a pomáhá mladším kolegům v kariérním růstu.

Prof. Macháčka jsem si vždy vážil a vážím jako odborníka i člověka. Prof. Macháček je prakticky stejně starý jako moji rodiče. Osud mě zaval do Olomouce a téměř osm let stojím v čele pracoviště, které prof. Macháček založil. Velmi si vážím toho, že prof. Macháček byl vždy připraven pomoci radou nebo mě zastoupit, ale navzdory věkovému rozdílu 30 let mě vždy respektoval, byl loajální a podpořil mě i v nelehkých rozhodnutích usměrňujících chod kliniky. Vzal na sebe nelehkou roli regionálního

správce Národního onkologického registru a byl zde vždy, kdykoliv jsem potřeboval pomoc.

My mladší kolegové obdivujeme elán, energii a duševní svěžest, se kterou dokáže diskutovat na odborných seminářích nebo zkouší studenty medicíny. Vážíme si i toho, že přestože pan profesor bydlí v Ostravě, zůstal věrný pracovišti, které založil, a dojíždí každý týden do Olomouce. Jeho práce a životní dráha se tak stává inspirací pro další generace klinických a radiačních onkologů.

Ad multos annos!

prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.

Onkologická klinika
LF UP a FN Olomouc



Pod záštitou České onkologické společnosti ČLS JEP

„7. pražské mezioborové onkologické kolokvium“

27. – 29. leden 2016

Clarion Congress Hotel Prague ****

Freyova 33, Praha 9, Česká republika

Témata pro sedmý ročník kolokvia:

- Koloréktální karcinom
- Onkogynéologie
- Melanom
- Karcinom prsu
- Imunoterapie
- Karcinom prostaty
- Karcinom plic
- Post ASCO GI 2016
- Karcinom pankreatu

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 účast na ní 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:

Onkologie v obrazech

Radioterapie pokročilých kožních nádorů

Doleželová H., Hübnerová P., Sovadinová Š., Kudláček A., Hynková L., Šlampa P.

Klinika radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Úvod

Nádory kůže patří k nejčastějším lidským zhoubným nádorům. V incidenci jsou obrovské regionální a rasové rozdíly. Od počátku 90. let 20. století pozorujeme nárůst výskytu kožních nádorů podstatně strmější než v předchozích desetiletích. Z důvodu vysoké incidence jsou tyto nádory závažným zdravotnickým a ekonomickým problémem i přes nízkou míru fatality.

Nemelanomové kožní nádory, kterými jsou především basocelulární a spi-

nocelulární karcinom kůže, mohou být léčeny různými modalitami. V našem sdělení chceme představit léčbu radioterapií.

Kazuistika

52letý muž s devítiletou anamnézou rezistence na zádech. V 2/2013 diagnostikován rozsáhlý ulcerující tumor na zádech velikosti 20 × 10 cm (obr. 1). Histologicky verifikována infiltrace kůže převážně solidním a trichoepiteliálně upořádaným kožním basaliomem. Na diagnostickém CT

potvrzeno v podkoží nepravidelné ložisko velikosti 132 × 98 × 41 mm (obr. 2).

Pacient ozářen na RTG ozařovači



MUDr. Hana Doleželová, Ph.D.

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

Obdrženo/Submitted: 24. 9. 2015

v dávce 14 × 2,5 Gy RTG zářením napětím 150 kv v 3/2013. V 4/2013 pak aplikována II. série radioterapie 5 × 2,5 Gy. Již během ozáření dochází k regresi tumoru. Na kontrole v 9/2013 přetrvává rezistence 7 × 5 cm. Pokračovalo protrahované hojení léze s nutností opakování převazů. V 6/2014 bylo rezi-



Obr. 1. Stav před léčbou.



Obr. 2. CT před léčbou.



Obr. 3. Reziduum rok po léčbě.



Obr. 4. Současný stav.

duum 2 × 2 cm (obr. 3). Kompletní remise byla dosažena v 5/2015. Nyní pacient v kompletní remisi s výraznými postradiačními změnami v ozářené oblasti (obr. 4).

Diskuze a závěr

Radioterapie má v léčbě kožních nádorů nezastupitelné místo. I u výrazně pokročilých tumorů se může dosáhnout výborných výsledků.

Literatura

1. Svod.cz [internetová stránka]. Český národní webový portál epidemiologie nádorů. Masarykova univerzita, Česká republika. Dostupné z: www.svod.cz.
2. Šlampa P et al. Radiační onkologie v praxi. 4. aktualizované vydání. Brno 2014.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 15. 9. 2015 v Praze naleznete na www.linkos.cz.

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 2015.
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 1/2016.

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

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



stabilní partner v léčbě neuroendokrinních a urologických malignit



Somatuline[®] autogel[®] 120 mg



Diphereline[®] S.R. 11,25 mg

HEXVIX[®]

Votrient (pazopanib) je indikován k léčbě renálního karcinomu v 1. linii, nebo ve 2. linii po cytokinech.¹



- Účinnost a bezpečnost přípravku Votrient v 1. linii byla konzistentně prokázána ve studiích fáze III s mediánem PFS 11,1 měs.², resp. 8,4 měs.³ a mediánem OS 28,3 měs.⁴
- Bezpečnostní profil pazopanibu je odlišný od sunitinibu³
- Votrient byl preferován pacienty před sunitinibem v 70 vs. 22 % (P < 0,001)⁵

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

VOTRIENT 200 mg, potahované tablety VOTRIENT 400 mg, potahované tablety

Složení: Pazopanibum 200 mg. Pazopanibum 400 mg. **Indikace:** Přípravek Votrient je indikován u dospělých k podávání v první linii léčby pokročilého karcinomu ledviny a k léčbě pacientů, kterým byly dříve podávány cytokyiny pro pokročilé onemocnění. Votrient je indikován k léčbě dospělých pacientů s vybranými subtypy pokročilého sarkomu měkkých tkání, kteří podstoupili chemoterapii pro metastazující onemocnění nebo u pacientů, u kterých došlo k progresi onemocnění během 12 měsíců po (neo)adjuvantní terapii. **Dávkování:** Doporučená dávka pazopanibu u obou indikací je 800 mg jednou denně. Dávka se upravuje postupným přidáváním 200 mg podle individuální snášenlivosti. **Speciální skupiny pacientů:** U poruchy renálních funkcí u pacientů s clearance kreatininu nad 30 ml/min není nutno dávku upravovat. Pacientům s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min (0,5 ml/s) je třeba věnovat zvýšenou pozornost. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater je doporučeno podávat léčbu pazopanibem v dávce 800 mg, event. podle transamináz a hladin sérového bilirubinu dávku sníženou na 200 mg viz SPC. Přísnější kritérium se vztahuje na pacienty, u kterých dochází k současnému zvýšení transamináz a bilirubinu během léčby, viz. SPC (výjma Gilbertova sy). Současné užívání pazopanibu a simvastatinu (statinů) zvyšuje riziko zvýšení hladin ALT a má probíhat s opatrností a za pečlivého monitorování. Pazopanib se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou jaterních funkcí. Přípravek nemá být podáván dětem mladším 2 let. O použití pazopanibu u pacientů ve věku 65 let a starších jsou k dispozici pouze omezené údaje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Těžká porucha jaterních funkcí. **Zvláštní upozornění/opatření:** Byly hlášeny případy jaterního selhání (včetně případů končících úmrtím). V klinických studiích s pazopanibem bylo pozorováno zvýšení sérových transamináz ALT, AST, většinou izolovaně bez zvýšení alkalické fosfatázy nebo bilirubinu, s větším rizikem u starších 60 let. Jaterní testy je třeba provádět před zahájením léčby, ve 3., 5., 7. a 9. týdnů léčby, dále ve 3. a ve 4. měsíci a s doporučením pokračovat v jejich pravidelném monitorování i po 4. měsíci. V klinických studiích s pazopanibem se objevily případy hypertenze, prodloužení QT intervalu a torsade de pointes. Doporučuje se provádět úvodní a pravidelné monitorování EKG a hladiny elektrolytů. Pazopanib má být podáván pacientům s rizikem gastrointestinální perforace nebo vzniku píštělí s opatrností. V klinických studiích s pazopanibem byly zaznamenány případy hypotyreózy, proteinurie a kožních infekcí. V souvislosti s užíváním pazopanibu byla vzácně hlášena intersticiální plicní nemoc (ILD)/pneumonitida. Přípravek nemá být podáván pediatrickým pacientům mladším než 2 roky. **Interakce:** Vzhledem k riziku zvýšení expozice pazopanibu je třeba se vyvarovat souběžné léčby silnými inhibitory CYP3A4, glykoproteinem P (P-gp) nebo BCRP. V nezbytných případech souběžné léčby se silnými inhibitory CYP3A4 by se měl pazopanib podávat ve snížené dávce 400 mg denně. Vzhledem k riziku snížení expozice pazopanibu je třeba se vyvarovat podávání induktorů CYP3A4 nebo inhibitorů protonové pumpy (esomeprazol) viz SPC. Protože pazopanib je inhibitor UGT1A1, je při souběžném podávání pazopanibu a substrátů uridin difosfát-glukuronosyltransferázy 1A1 (UGT1A1) (např. irinotekan) nutno postupovat s opatrností. V průběhu léčby pazopanibem se nesmí pít grapefruitový džus.

Těhotenství a kojení: Adekvátní údaje o podávání pazopanibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Možné riziko pro člověka není známo. Pazopanib lze v těhotenství podat pouze v případech, že klinický stav ženy vyžaduje léčbu pazopanibem. Ženy ve fertilním věku by měly být poučeny, aby v průběhu léčby pazopanibem užívaly vhodnou metodu antikoncepce a vyvarovaly se otěhotnění. V průběhu léčby pazopanibem by mělo být kojení přerušeno. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté nežádoucí účinky: snížení chuti k jídlu, průjem, změna barvy vlasů a kůže, hypertenze, nauzea, únava, anorexie, zvracení, dysgeuzie, zvýšení hladiny ALT, AST a bolesti břicha. Časté nežádoucí účinky: trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, hypotyreóza, hypofosfatémie, bolest hlavy, závratě, letargie, parestezie, návaly horka, epistaxe, dysfonie, dyspepsie, stomatitida, flatulence, abdominální distenze, porucha jaterních funkcí, hyperbilirubinémie, vyrážka, alopecie, syndrom palmo-plantární erytrodysestezie, hypopigmentace kůže, erytém, pruritus, depigmentace kůže, suchá kůže, hyperhidróza, myalgie, svalové spazmy, proteinurie, asténie, zánět sliznic, otok, bolest na hrudi, snížení hmotnosti, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, snížení počtu bílých krvinek, zvýšení lipázy, zvýšení krevního tlaku, zvýšení TSH v krvi, zvýšení GMT, zvýšení jaterních enzymů, nově mikroangiopatická angiopatie a zadní reverzibilní encefalopatie (PRES). Pazopanib není indikován do kombinace s jinou léčivou látkou. **Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku. Podmínky uchování:** Žádné zvláštní podmínky uchování se nevztahují. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** HDPE lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem, 30, 60 nebo 90 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** EU/1/10/628/001-004. **Datum registrace:** 14. 6. 2010. **Datum poslední revize textu SPC:** 5. 5. 2015. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** **Novartis s.r.o.,** Gemini-budova B, Na Pankráci 1724/129, Praha 4, 140 00, tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz

Literatura:

1. Souhrn údajů o přípravku Votrient (pazopanib), Novartis, 05/2015
2. Sternberg CN et al, Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial, JCO 2010
3. Motzer RJ et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma, NEJM 2013
4. Motzer RJ et al. Overall Survival in Renal-Cell Carcinoma with Pazopanib versus Sunitinib, NEJM 2014
5. Escudier B et al. Randomized, Controlled, Double-Blind, Cross-Over Trial Assessing Treatment Preference for Pazopanib Versus Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: PISCES Study, JCO 2014

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.
doc. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.

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.

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
MUDr. Otakar Bednařík, Brno
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha
MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
doc. MUDr. David Felzl, Ph.D., Ostrava
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava
prof. MUDr. Ľudovít Jurga, DrSc., Trnava
doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha
prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava

assoc. prof. Jeong Eon Lee, M.D., Ph.D., Seoul
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. Yeon Hee Park, M.D., Ph.D., Seoul
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., Praha
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Brno

doc. MUDr. Igor Puzanov, Nashville
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha
prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc., Praha
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Brno
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr. h. c., Brno
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice

Čestní členové redakční rady

prof. MUDr. Josef Bilder, CSc., Brno
prof. Sándor Eckhardt, Budapest
prof. Jan Klasterský, 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 2015

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

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

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

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

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

Odpovědná redaktorka: Mgr. Simona Nováková, e-mail: 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 2015 činí 540 Kč (22 eur).

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

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

Rukopisy vkládejte do redakčního systému: <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>; případné dotazy směřujte na e-mail klinickaonkologie@mou.cz

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

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

Toto číslo vychází 15. 10. 2015

Přípravek YERVOY™ je indikován k léčbě pokročilého melanomu (neresekovatelného nebo metastazujícího) u dospělých¹



Monoterapie přípravkem YERVOY™ vykazovala u nepředléčených pacientů přežití: **

49,3% - 59,5%
přežití
po 1. roce^{3,4}

5 leté přežití 26,8%²

* 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 Lebbe C., Weber J.S., Maio M. et al. Survival follow-up and ipilimumab retreatment of patients with advanced melanoma who received ipilimumab in prior phase II studies. *Annals of oncology* 25:2277-2284, 2014. ³ Margolin KA et al. Effectiveness and Safety of First-Line Ipilimumab 3 mg/kg Therapy for Advanced Melanoma: Evidence From a U.S. Multisite Retrospective Chart Review. Poster presented at the European Cancer Congress 2013 (ECCO-ESMO-ESTRO), 27 Sept.–1 Oct. 2013, Amsterdam, the Netherlands. ⁴ Patt D et al. A Community-Based, Real-World, Study of Treatment-Naïve Advanced Melanoma (AM) Patients Treated With 3 mg/kg Ipilimumab (IPI) in the United States. Poster presented at the European Cancer Congress 2013 (ECCO-ESMO-ESTRO), 27 Sept.–1 Oct. 2013, Amsterdam, the Netherlands.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název: YERVOY 5 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jeden ml koncentrátu obsahuje 5 mg ipilimumabum. **Terapeutické indikace:** Léčba pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Indukční režim: 3 mg/kg intravenózně po dobu 90 minut každé 3 týdny, celkem 4 dávky. Celý indukční režim (4 dávky) je třeba dodržet dle tolerance, bez ohledu na vzhled nových lézí nebo růst existujících lézí. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** 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 endokrinní poruchy 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:** 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 za účelem léčby imunitně podmíněných nežádoucích účinků přípravku. Použití anti-koagulantů zvyšuje riziko gastrointestinálního krvácení, což je nežádoucí účinek přípravku YERVOY, a proto musí být pacienti se souběžnou léčbou antikoagulantů 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. **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 senzorická neuropatie, závrať, 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 spasmy, třesavka, asténie, otok, bolest, zvýšené hodnoty jaterních testů, snížení hmotnosti. **Další nežádoucí účinky** – viz SPC. **Předávkování:** V případě předávkování se doporučuje pacienta důkladně monitorovat s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájit odpovídající symptomatickou léčbu. **Uchovávání:** 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 odklápěcím 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 3PH, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/11/698/001-2. **Datum první registrace:** 13.07.2011. **Datum poslední revize textu:** červen 2015. **Výdej léčivého přípravku** je vázán na lékařský předpis. Přípravek je od 1. 8. 2015 hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

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 adrese 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.

URČENO PRO ODBORNOU VĚŘEJNOST.

* Všímněte si prosím změn v Souhrnu údajů o přípravku



Bristol-Myers Squibb

Tafinlar® + Mekinist® (dabrafenib) (trametinib)

NOVĚ REGISTROVÁNO

První kombinace BRAF/MEK inhibitorů, která demonstrovala statisticky signifikantní benefit celkového přežití pro pacienty s metastatickým melanomem s mutací BRAF V600E/K¹

Snížení rizika úmrtí o 29 % v porovnání s monoterapií přípravkem Tafinlar¹

Reference: 1. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Lancet 2015; 386: 444-51

ZKRÁCENÁ INFORMACE TAFINLAR 50 mg tvrdé tobolky TAFINLAR 75 mg tvrdé tobolky

Složení: Dabrafenib mesilas v množství odpovídajícím 50 mg, resp. 75 mg dabrafenibu. **Indikace:** Dabrafenib je indikován v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým melanomem s mutací V600 genu BRAF. **Dávkování:** Doporučená dávka dabrafenibu užívávaného buď v monoterapii, nebo v kombinaci s trametinibem je 150 mg (dvě 75 mg tobolky) dvakrát denně (celková denní dávka 300 mg). Dabrafenib je třeba užívat nejméně 1 hodinu před jídlem nebo alespoň 2 hodiny po jídle a mezi jednotlivými dávkami je třeba ponechat interval přibližně 12 hodin. Ke zlepšení compliance pacienta je třeba dabrafenib užívat v podobnou dobu každý den. Pokud se užívá dabrafenib a trametinib v kombinaci, trametinib se má podávat jednou denně ve stejnou dobu každý den buď s ranní dávkou, nebo s večerní dávkou dabrafenibu. V případě toxicity spojené s užíváním dabrafenibu v kombinaci s trametinibem se musí dávka obou látek snížit, přerušit nebo ukončit současně. Výjimky, kde jsou úpravy dávkování nezbytné jenom pro jednu ze dvou látek, jsou v případě výskytu horečky, uveitidy, malignit s RAS pozitivní mutací vyskytující se v jiné lokalitě než kožní a prodloužení QT intervalu, snížení ejekční frakce levé komory, okluze retinální žíly, ablace retinálního pigmentového epitelu a intersticiálního plicního onemocnění/pneumonie. U pacientů > 65 let není nutná počáteční úprava dávkování. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin a u pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater je třeba dabrafenib používat s opatrností a to jak při užívání v monoterapii, tak v kombinaci s trametinibem. Klinické údaje u pediatrické populace nejsou k dispozici. Další informace o dávkování – viz úplná informace o přípravku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Bezpečnost a účinnost dabrafenibu nebyla stanovena u pacientů s melanomem s divokým typem genu BRAF, proto se dabrafenib u těchto pacientů nemá používat. Při podávání dabrafenibu jak v monoterapii, tak v kombinaci s trametinibem, se mohou vyskytovat nové malignity, a to jak kožní, tak mimo kožní lokalizaci. U 1 % pacientů léčených dabrafenibem v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem v klinických studiích byly zaznamenány závažné neinfekční febrilie, které byly doprovázeny těžkou žilností, dehydratací, hypotenzí a/nebo akutním renálním selháním přeneslím původu u subjektů s původně normálními renálními funkcemi. U pacientů léčených dabrafenibem samotným nebo v kombinaci s trametinibem byly zaznamenány případy každého spinocefalárního karcinomu (cuSCC), které zahrnují léze klasifikované jako podtyp keratoakantomu. Před zahájením léčby dabrafenibem a poté každý měsíc v průběhu léčby a po dobu až 6 měsíců od ukončení léčby se doporučuje provádět kožní vyšetření. Ve sledování se má pokračovat po dobu 6 měsíců po ukončení léčby dabrafenibem nebo do zahájení další protinádorové léčby. Pacienti užívající dabrafenib jak v monoterapii, tak v kombinaci s trametinibem by měli být v průběhu léčby sledováni s ohledem na subjektivní a objektivní oční příznaky (z důvodu možného vzniku iriditidy) a na serózní křeatinin. Před zahájením léčby, jeden měsíc po zahájení léčby a po změně dávkování je nutné u všech pacientů zkontrolovat elektrokardiogram (EKG) a hladinu iontů (včetně magnesia). Léčba dabrafenibem se nedoporučuje u pacientů s nekontrolovatelnými abnormalitami iontů (včetně magnesia), se syndromem prodloužení QT intervalu a u pacientů, kteří užívají léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodloužují QT interval. U pacientů užívajících trametinib v monoterapii a v kombinaci s dabrafenibem se vyskytly hemoragické příhody, včetně závažných hemoragických příhod a fatální hemoragie. V souvislosti s trametinibem užíváním v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem bylo hlášeno zvýšení krevního tlaku, výskyt intersticiálního plicního onemocnění nebo pneumonie, výrazky a rhabdomyolýzy. Pokud se u pacientů v průběhu užívání dabrafenibu s trametinibem objeví symptomy plicní embolie nebo hluboké žilní trombózy, jako jsou dušnost, bolest na hrudi nebo otok rukou či nohou, musí ihned vyhledat lékařskou pomoc. V případě život ohrožující plicní embolie léčbu trametinibem a dabrafenibem trvale ukončte. Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby a po dobu 4 týdnů po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci a 4 měsíce po poslední dávce trametinibu, je-li podáván v kombinaci s dabrafenibem. **Interakce:** Při společném podávání dabrafenibu se silnými inhibitory (např. ketokonazol, gemfibrozil, nefazodon, klaritromycin, ritonavir, sachinavir, telitromycin, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, atazanavir), je třeba postupovat s opatrností. Je nutné se vyvarovat současného podávání dabrafenibu se silnými induktory CYP2C8 a CYP3A4 [např. rifampicin, fenofenon, karbamazepin, fenobarbital nebo třeba také tečková (Hypericum perforatum)]. Látky, které zvyšují pH, mohou snižovat biologickou dostupnost dabrafenibu po perorálním podání, je třeba se vyvarovat současného podávání léčivých přípravků, které zvyšují žaludeční pH. Současné podávání dabrafenibu s warfarinem nebo s digoxinem může vést ke snížení expozice warfarinu respektive digoxinu. Opakované podávání dávky trametinibu 2 mg jednou denně společně s dabrafenibem 150 mg dvakrát denně nevedlo ke klinicky významným změnám C_{max} a AUC trametinibu nebo dabrafenibu. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: snížení chuti k jídlu, kašel, průjem, syndrom palmo-plantární erythrodysestie, hyperkeratóza, bolest hlavy, pyrexie, artralgie, myalgie, bolest končetin, pyrexie, zimnice, astenie, únava, nauzea, papiom, alopecie, vyrážka a zvracení. Časté: kožní spinocefalární karcinom, seborrhoická keratóza, akrochordon (kožní přírůstky), bazocelulární karcinom, hypofosfátemie, hyperglykémie, zácpa, suchá kůže, pruritus, aktnická keratóza, kožní léze, erytém, příznaky podobné chřipce, pokles LVEF. **Novic pro kombinaci trametinibu s dabrafenibem:** Velmi časté: infekce močových cest, nazofaryngitida, neutropenie, snížená chuť k jídlu, závrte, hypertenze, hemoragie, kašel, zácpa, průjem, suchá kůže. Časté: celulitida, folikulitida, paronichium, pustulární vyrážka, anémie, trombocytopenie, leukopenie, hyponatremie, hypotenze, poruchy vidění, snížení ejekční frakce, dušnost, sucho v ústech, stomatitida, zvýšení gama-glutamyltransferázy a alkalické fosfatázy v krvi, aktnická keratóza, noční pocení, hyperkeratóza, alopecie, kožní léze, hyperhidróza, panikulitida, svalové spazmy. **Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku. Podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 28 nebo 120 tvrdých tobolek. **Poznámka:** Před předepsáním léku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** EU/1/13/865/001-4. **Datum registrace:** 26.8.2013. **Datum poslední revize textu SPC:** 25.8.2015. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek je hrazen v monoterapii z prostředků veřejného zdravotního pojištění.*

ZKRÁCENÁ INFORMACE MEKINIST 0,5 mg potahované tablety MEKINIST 1 mg potahované tablety MEKINIST 2 mg potahované tablety

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz Souhrn údajů o přípravku, bod 4.8.

Složení: Léčivá látka: Mekinist 0,5 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje trametinibum 0,5 mg. Mekinist 1 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje trametinibum 1,0 mg. Mekinist 2 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje trametinibum 2,0 mg. **Indikace:** Monoterapie nebo v kombinaci s dabrafenibem k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým melanomem s mutací V600 genu BRAF. **Dávkování:** Léčba musí být vedena pouze lékařem se zkušenostmi s protinádorovou léčbou. Pacient musí mít potvrzenou mutaci V600 genu BRAF pomocí validovaného testu. Doporučená zahajovací dávka trametinibu je 2 mg jednou denně. Doporučená zahajovací dávka dabrafenibu užívávaného v kombinaci s trametinibem je 150 mg dvakrát denně. V případě toxicity spojené s užíváním trametinibu v kombinaci s dabrafenibem se musí dávka obou látek snížit, přerušit nebo ukončit. Vyskytne-li se u pacienta spinocefalární karcinom (cuSCC) nebo nový primární melanom, úprava dávky se nedoporučuje. Výjimky, kde jsou úpravy dávkování nezbytné jenom pro jednu ze dvou látek, jsou blíže popsány v textu SPC – jedná se o horečku, uveitidu, malignit s RAS pozitivní mutací vyskytující se v jiné lokalitě než kožní a prodloužení QT intervalu (primárně spojené s dabrafenibem), snížení ejekční frakce levé komory (LVEF), okluze retinální žíly (RVO), ablace retinálního pigmentového epitelu (RPED) a intersticiálního plicního onemocnění (ILD)/pneumonie (primárně spojené s trametinibem). U pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce ledvin a u pacientů s mírnou poruchou jater není nutná úprava dávkování. Trametinib je třeba u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin a u pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater používat s opatrností, a to jak při užívání v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem. Trametinib se užívá perorálně, tablety se nesmí žvýkat ani dít a užívat se bez jídla. Jakmile se užívá trametinib a dabrafenib v kombinaci, trametinib se podává jednou denně ve stejnou dobu každý den buď s ranní dávkou, nebo s večerní dávkou dabrafenibu. Další informace o dávkování – viz úplná informace o přípravku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Bezpečnost a účinnost dabrafenibu nebyla stanovena u pacientů s melanomem s divokým typem genu BRAF, proto se dabrafenib u těchto pacientů nemá používat. Při podávání dabrafenibu jak v monoterapii, tak v kombinaci s trametinibem, se mohou vyskytovat nové malignity, a to jak kožní, tak mimo kožní lokalizaci. U 1 % pacientů léčených dabrafenibem v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem v klinických studiích byly zaznamenány případy každého spinocefalárního karcinomu (cuSCC), které zahrnují léze klasifikované jako podtyp keratoakantomu. Před zahájením léčby dabrafenibem a poté každý měsíc v průběhu léčby a po dobu až 6 měsíců od ukončení léčby se doporučuje provádět kožní vyšetření. Ve sledování se má pokračovat po dobu 6 měsíců po ukončení léčby dabrafenibem nebo do zahájení další protinádorové léčby. Pacienti užívající dabrafenib jak v monoterapii, tak v kombinaci s trametinibem by měli být v průběhu léčby sledováni s ohledem na subjektivní a objektivní oční příznaky (z důvodu možného vzniku iriditidy) a na serózní křeatinin. Před zahájením léčby, jeden měsíc po zahájení léčby a po změně dávkování je nutné u všech pacientů zkontrolovat elektrokardiogram (EKG) a hladinu iontů (včetně magnesia). Léčba dabrafenibem se nedoporučuje u pacientů s nekontrolovatelnými abnormalitami iontů (včetně magnesia), se syndromem prodloužení QT intervalu a u pacientů, kteří užívají léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodloužují QT interval. U pacientů užívajících trametinib v monoterapii a v kombinaci s dabrafenibem se vyskytly hemoragické příhody, včetně závažných hemoragických příhod a fatální hemoragie. V souvislosti s trametinibem užíváním v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem bylo hlášeno zvýšení krevního tlaku a dále horečka, u které jeví výskyt a závažnost jsou zvýšeny v případě kombinací terapie. V klinické studii fáze III se u 2,4 % (5/211) pacientů léčených trametinibem v monoterapii rozvinulo intersticiální plicní onemocnění nebo pneumonie. Léčbu trametinibem je třeba přerušit u pacientů se suspektním intersticiálním plicním onemocněním nebo pneumonií, včetně pacientů s novými nebo progresivními plicními symptomy a nálezy zahrnujícími kašel, dušnost, hypoxii, pleurální výpotek nebo infiltráty. Léčbu trametinibem je třeba trvale ukončit u pacientů s diagnostikovaným intersticiálním plicním onemocněním nebo pneumonií související s léčbou. Trametinib se nedoporučuje podávat pacientům s okluzí retinální žíly v anamnéze. Pokud se u pacientů objeví symptomy plicní embolie nebo hluboké žilní trombózy, jako jsou dušnost, bolest na hrudi nebo otok rukou či nohou, musí ihned vyhledat lékařskou pomoc. V případě život ohrožující plicní embolie léčbu trametinibem a dabrafenibem trvale ukončte. **Interakce:** Trametinib může způsobit podobnou inhibici BCRP substrátů (např. pitavastatinu) ve střevě, která může být minimalizována odděleným podáním (s minimálně 2hodinovým odstupem) těchto léků a trametinibu. Při užívání v kombinaci s dabrafenibem, je třeba postupovat s opatrností u silných inhibitorů (např. ketokonazol, gemfibrozil, nefazodon, klaritromycin, ritonavir, sachinavir, telitromycin, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, atazanavir). Je nutné se vyvarovat současného podávání dabrafenibu se silnými induktory CYP2C8 a CYP3A4 [např. rifampicin, fenofenon, karbamazepin, fenobarbital nebo třeba také tečková (Hypericum perforatum)]. Pacienti by měli užívat trametinib v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem alespoň jednu hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle. **Řetězení a kojení:** Přípravek se nedoporučuje podávat v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytné nutné. V průběhu podávání přípravku se nedoporučuje kojení. Přípravek může snížit účinnost hormonální antikoncepce. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Hypertenze, hemoragie, kašel, dušnost, průjem, nauzea, zvracení, zácpa, bolest břicha, sucho v ústech, vyrážka, akneiformní dermatitida, suchá kůže, pruritus, alopecie, únava, periferní edém, pyrexie, zvýšení AST. Časté: Anémie, hypersenzitivita, dehydratace, rozmazané vidění, periorbitální edém, poruchy vidění, dysfunkce levé komory, snížení ejekční frakce, lymfém, pneumonie, stomatitida, erytém, syndrom palmo-plantární erythrodysestie, kožní fisury, popáraná kůže, edém obličej, zánět sliznic, astenie, folikulitida, paronichium, celulitida, pustulární vyrážka, zvýšení ALT, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi. **Novic pro kombinaci trametinibu s dabrafenibem:** Velmi časté: Infekce močových cest, nazofaryngitida, neutropenie, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, závrte, artralgie, myalgie, bolest končetin, zimnice, onemocnění podobné chřipce. Časté: Spinocefalární karcinom, papiom, seborrhoická keratóza, akrochordon (kožní přírůstky), trombocytopenie, leukopenie, hyponatremie, hypofosfátemie, hyperglykémie, hypotenze, zvýšení gama-glutamyltransferázy v krvi, aktnická keratóza, noční pocení, hyperkeratóza, alopecie, kožní léze, hyperhidróza, panikulitida, svalové spazmy. **Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku. Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2°C až 8°C). Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Lahvička o obsahu 7 nebo 30 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** Mekinist 0,5 mg – EU/1/14/931/01, EU/1/14/931/02, Mekinist 1 mg – EU/1/14/931/03, EU/1/14/931/04, Mekinist 2 mg – EU/1/14/931/05, EU/1/14/931/06. **Datum registrace:** 30.06.2014. **Datum poslední revize textu SPC:** 25.8.2015. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, úhrada přípravku z prostředků veřejného zdravotního pojištění dosud nebyla stanovena.*