

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Genomové testy jako prediktory prognózy pacientek s karcinomem prsu

Analýza přežití tříletého sledování nemocných s rakovinou hlavy a krku

Predicting Vitality Change in Older Breast Cancer Survivors after Primary Treatment – an Approach Based on Using Time-related Difference of Pro-inflammatory Marker C-reactive Protein



1. linie léčby pacientů s EGFR M+ NSCLC



...naplňujeme
očekávání

 **První ireverzibilní blokátor rodiny ErbB**
schválený pro léčbu pokročilého NSCLC
s pozitivní mutací EGFR (EGFR M+)¹

 **První cílená léčba 1. linie s prokázaným
prodloužením celkového přežití (OS)
ve srovnání s chemoterapií u největší*
skupiny pacientů s EGFR M+ NSCLC
(del19 / L858R)^{1,2}**

 **2krát vyšší pravděpodobnost
přežití bez progresu
po 2 letech léčby vs. gefitinib
(18% vs. 8%, $p = 0,0165$)³**



EGFR M+ = pozitivní mutace receptoru pro epidermální růstový faktor, NSCLC = nemalobuněčný karcinom plic

* Přibližně 90 % pacientů s EGFR M+ má běžné mutace (del19 nebo L858R)

Reference: 1. SPC Giotrif®, datum revize textu 11/2015. 2. Yang JC et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring common (Del19/L858R) epidermal growth factor receptor mutations (EGFR mut): Pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-Lung 3 [LL3] and LUX-Lung 6 [LL6]) comparing afatinib with chemotherapy (CT). J Clin Oncol 2014;32(Suppl):abstract 8046. 3. Park K et al. Afatinib (A) vs gefitinib (G) as first-line treatment for patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring activating EGFR mutations: results of the global, randomized, open-label, Phase IIb trial LUX-Lung 7 (LL7), Annals of Oncology 26 (Supplement 9): ix161-ix162, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv586.

Zkrácená informace o přípravku Giotrif®: Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje afatinibum 20/30/40/50 mg (ve formě afatinibi dimaleas). **Indikace:** Giotrif je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivními mutacemi receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) dosud neléčených EGFR TKI. **Dávkování a způsob podání:** Léčba musí být zahájena a dozorována lékařem se zkušenostmi s protinádorovou léčbou. Před zahájením léčby je třeba určit mutační stav EGFR. Doporučená dávka je 40 mg jednou denně. Přípravek je nutno užívat bez potravy. Potrava nesmí být konzumována nejméně 3 hodiny před užitím přípravku a nejméně 1 hodinu po něm. V léčbě je nutno pokračovat až do případné progresie onemocnění nebo do vzniku nesnášenlivosti pacientem. Maximální denní dávka je 50 mg. **Kontraindikace:** Hypersensitivita na afatinib nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Během léčby přípravkem Giotrif by hlášen průjem, včetně závažného průjmu. Při průjmu jsou důležitá proaktivní opatření, která zahrnují adekvátní hydrataci s podáváním antidiaroidů, zejména v prvních 6 týdnech léčby a je nutno je zahájit již při prvních známkách průjmu. Antidiaroida (například loperamid) je nutno podávat, a pokud je to nezbytné, jejich dávku je třeba zvyšovat až k nejvyšší schválené doporučené dávce. Antidiaroida musí mít pacienti pohotovost k dispozici tak, aby bylo možno léčbu zahájit při prvních známkách průjmu a pokračovat v ní, dokud průjemové stolice neustanou po dobu 12 hodin. U pacientů léčených Giotrifem byla hlášena kožní vyrážka/akné. Léčba přípravkem musí být přerušena nebo vysazena, pokud se u pacienta vyvíjí závažné bulózní, puchýřnaté nebo exfoliativní postižení. U pacientů, kteří jsou vystaveni slunečnímu záření, je vhodný ochranný oděv a použití krémů s ochranným faktorem proti slunečnímu záření. Vyšší expozice vůči Giotrifu byla pozorována u žen, u pacientů s nižší tělesnou hmotností a u pacientů s existující poruchou funkce ledvin. U pacientů užívajících Giotrif k léčbě NSCLC s objevily zprávy o intersticiální plicní nemoci (ILD), poruše funkce jater, keratitidě. K vyloučení ILD je třeba pečlivě zhodnotit všechny pacienty s akutním rozvojem a/nebo nevysvětlitelným zhoršením plicních příznaků (dušnost, kašel horečka). U pacientů s kardiálními rizikovými faktory a u pacientů se stavy, které mohou ejekční frakci levé komory ovlivnit, je nutno zvážit monitoraci stavu srdce, a to včetně zhodnocení LVEF při počátečním vyšetření a během léčby. Současná léčba silnými indukory P-gp může snížit expozici vůči afatinibu. Přípravek obsahuje laktosu. **Interakce:** In vitro studie ukázaly, že afatinib je substrátem P-gp a BCRP. Proto se doporučuje podávat dávku silných inhibitorů P-gp (včetně ritonaviru, cyklosporinu A, ketokonazolu, itraconazolu, erythromycinu, verapamilu, chinidinu, takrolimu, nelfinaviru, sachinaviru, amiodaronu a dalších) střídavě, nejlépe 6 hodin nebo 12 hodin od podání přípravku Giotrif. Silné indukory P-gp (včetně rifampicinu, karbamazepinu, fenytoinu, fenobarbitalu nebo těžalky tečkové a dalších) mohou snížit expozici vůči Giotrifu. **Nežádoucí účinky:** Nežádoucí reakce jsou obecně spojeny s inhibičním mechanismem účinku afatinibu na receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR). Nejčastějšími nežádoucími reakcemi byly průjem a nežádoucí příhody se vztahem ke kůži (vyrážka, akneiformní dermatitida, pruritus, suchá kůže), dále stomatitida, paronychie, pokles chuti k jídlu a epistaxe. Mezi časté nežádoucí reakce patřily cystitida, dehydratace, hypokalemie, dysgezie, konjunktivitida, suché oči, rinorea, dyspepsie, cheilitida, zvýšení alanin- a aspartátaminotransferázy, porucha renální funkce/renální selhání, syndrom palmoplantární erytrodysestázie, svalové spazmy, pyrexie a pokles tělesné hmotnosti. Nežádoucí účinky typu intersticiálního plicního onemocnění (ILD) byla hlášena u 0,7% pacientů léčených afatinibem. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávat v původním obalu, chránit před vlhkostí a světlem. **Datum poslední revize textu:** 11/2015. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Německo. **Registrační č.:** Giotrif 20 mg EU/1/13/879/003; Giotrif 30 mg EU/1/13/879/006; Giotrif 40 mg EU/1/13/879/009; Giotrif 50 mg EU/1/13/879/012. **Výdej pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Před podáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.**

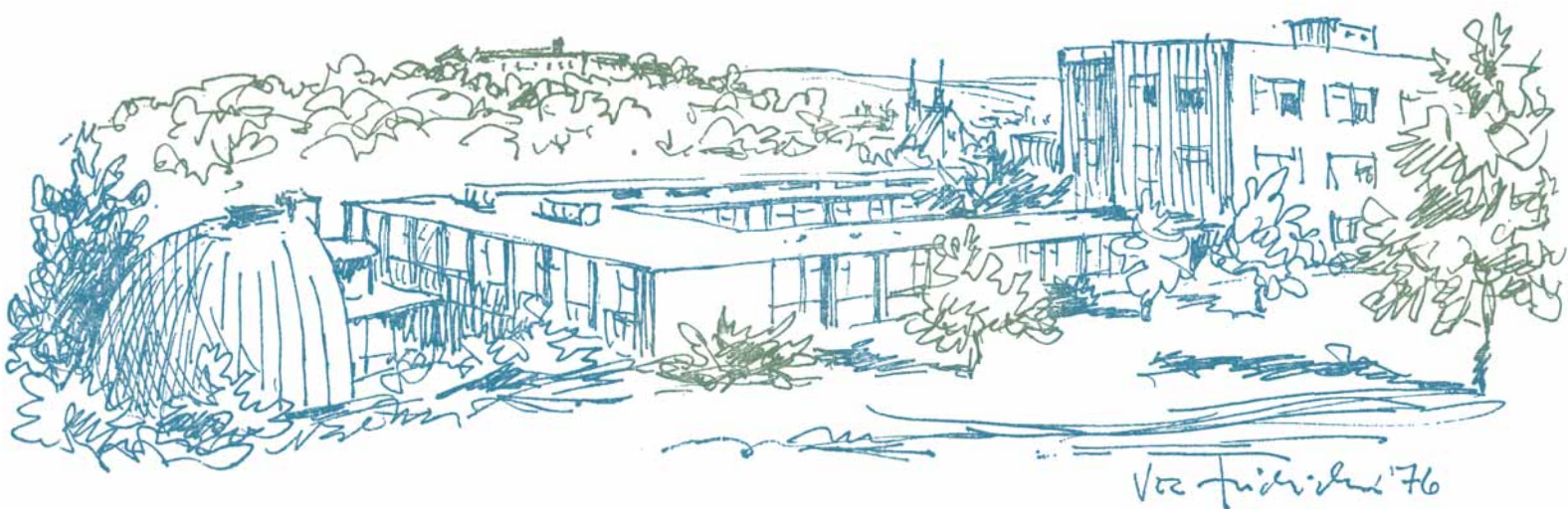
Materiál je určen pro odbornou veřejnost.



27. – 29. dubna 2016 | Veletrhy Brno

XL BRNĚNSKÉ ONKOLOGICKÉ DNY

XXX KONFERENCE PRO NELEKAŘSKÉ
ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY



www.onkologickedny.cz

MOU 1935-2015
80 LET

XL BRNĚNSKÉ ONKOLOGICKÉ DNY

XXX

KONFERENCE PRO NELÉKAŘSKÉ ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY

27.–29. DUBNA 2016 | VELETRHY BRNO

se v roce 2016 těší na Vaši účast!

Přihlaste Vaše sdělení do těchto sekcí:

Onkologická prevence a screening
Organizace a financování zdravotní péče
Epidemiologie nádorů, klinické registry, zdravotnická informatika
Vzdělávání, kvalita, bezpečnost a právní otázky v onkologické praxi
Diagnostické metody v onkologii
Radiointervenční metody
Radioterapie
Onkochirurgie
Rekonstrukční chirurgie
Systémová protinádorová léčba
Imunoonkologie
Lokální aplikace protinádorových léčiv a vakcín
Nežádoucí účinky protinádorové léčby
Paliativní péče, podpůrná a symptomatická léčba
Integrativní přístupy v onkologii
Nutriční podpora v onkologii
Ošetrovatelská péče a rehabilitace
Psychosociální péče
Pacientské organizace a spolupráce s veřejností

Základní a aplikovaný výzkum v onkologii
Vývoj nových léčiv, farmakoekonomika, klinická farmacie v onkologii
Nádory prsu
Nádory kůže a maligní melanom
Nádory jícnu a žaludku
Nádory tlustého střeva a konečníku
Nádory slinivky, jater a žlučových cest
Neuroendokrinní a endokrinní tumory
Sarkomy
Nádory hlavy a krku
Nádory plic, průdušek a pleury
Gynekologická onkologie
Uroonkologie
Nádory nervového systému
Hematoonkologie
Hereditární nádorové syndromy
Nádory dětí, adolescentů a mladých dospělých
Jiné malignity (ostatní, jinde nezařaditelné malignity)
Varia (ostatní, jinde nezařaditelné příspěvky)

Poslední termín k registraci aktivní účasti a zaslání abstrakt příspěvků je 1. 3. 2016.

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

Soutěž o nejlepší přednášku BOD – Soutěž o nejlepší přednášku KNZP – Soutěž o nejzajímavější kazuistiku –
To nejlepší z onkologického výzkumu – Soutěž o nejlepší posterové sdělení

Novinkou letošního ročníku jsou Expertní indikační komise.

Poslední termín k zaslání případů k posouzení je **27. 3. 2016.**

Program BOD a KNZP bude opět dostupný pomocí mobilní aplikace SmartCongress 2016.

Podrobnější informace naleznete na www.onkologickedny.cz

Poznamenejte si!

Místo a datum konání: Veletrhy Brno, 27.–29. dubna 2016.

Registrace je možná pouze elektronicky a již byla zahájena! Poslední termín k registraci pasivní účasti je 15. 4. 2016.

Dotazy: bod@mou.cz

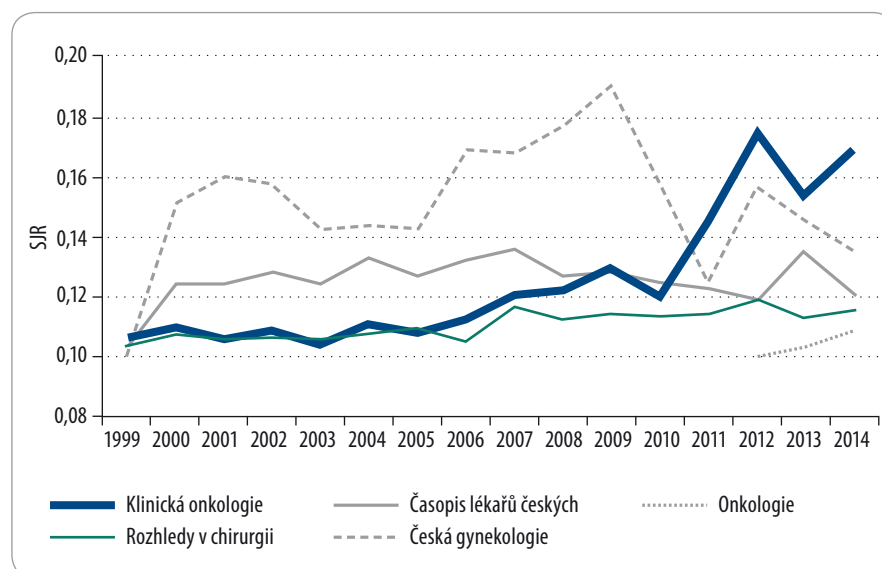
Editorial

Vážení čtenáři, těší nás, že jste si opět otevřeli Klinickou onkologii, časopis, který již 29 let zveřejňuje odborné články s onkologickou problematikou, a to především od českých a slovenských autorů. Naše průzkumy a analýzy ukazují, že Klinická onkologie stále patří k nejčtenějším a nejoblíbenějším domácím odborným časopisům mezi českými a slovenskými onkology a radioterapeuty. **V roce 2015 již potřetí v historii časopisu přesáhl počet publikovaných příspěvků číslo 100 a celkový rozsah stran činil téměř 1 000,** což je dosud nejvyšší číslo! Se zvyšujícím se počtem publikovaných příspěvků přitom neklesá jejich kvalita, **jak dokazují indexy SJR** (SCImago Journal Rank) a **IPP** (Impact per Publication) generované bibliografickou databází Scopus. První (SJR) **reflektuje kvalitu a reputaci daného odborného periodika,** druhý (IPP) **citovanost článků.** Z posledních zveřejněných hodnot obou indexů je zřejmé, že Klinická onkologie si v tomto měřítku kvality stojí lépe než Časopis lékařů českých, Rozhledy v chirurgii nebo Česká gynekologie. V roce 2014 byly poprvé zveřejněny hodnoty obou indexů i pro konkurenční časopis Onkologie. Srovnání s Klinikou onkologií je však jednoznačné a dokazuje, jak důležitá je nejenom tradice, ale i záštita časopisu odbornou společností a práce redakční rady. Naše čísla nejsou tendenční, jsou složena výhradně z článků, které nám zasíláte a které prošly „peer review“ oponentním řízením. Přitom stále narůstá počet těch, které musíme autorům vracet k rozsáhlému přepracování, nebo zcela odmítnout.

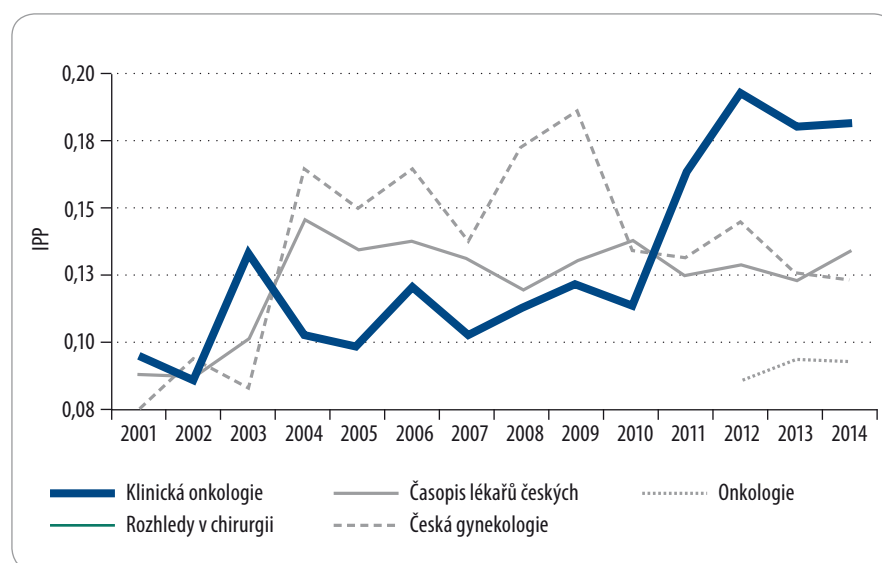
Klinická onkologie je oficiálním časopisem jak **České onkologické společnosti ČLS JEP,** tak **Slovenskej onkologickej spoločnosti.** Od autorů ze Slovenska bylo v roce 2015 publikováno celkem 15 příspěvků. Stejně tak jsme si již zvykli, že od zařazení časopisu do renomované světové bibliografické databáze **MEDLINE/PubMed** narůstá i počet publikací od autorských týmů ze zaha-

ničí mimo Slovensko. Časopis Klinická onkologie pravidelně uděluje **ceny za nejlepší publikace.** Ceny za nejlepší původní práci, přehledovou práci a kazuistiku publikovaných v roce 2015 budou vyhlášeny a předány na Brněnských onkologických dnech.

Hlavní prioritou redakční rady je **udržení vysoké kvality časopisu.** V roce 2016 očekáváme zprávu, zda budeme akceptováni na čekací listinu pro Impact Factor (IF). Získání IF bude hodně záležet i na Vás, a proto na Vás v této věci apelujeme, abyste citovali články publiko-



Graf 1. Scopus SJR index (SCImago Journal Rank) je index vyjadřující prestižnost daného časopisu ve vztahu k citovanosti jeho obsahu v jiných odborných časopisech. Na rozdíl od Thomson Reuters Impact Factoru více zohledňuje kvalitu časopisů, ve kterých byl článek citován.



Graf 2. Scopus IPP (Impact per Publication) je index vycházející z poměru citací za rok (Y) a odborných prací publikovaných ve třech předchozích letech (Y-1, Y-2, Y-3), dělený počtem odborných článků publikovaných v těchto letech (Y-1, Y-2, Y-3).

Příspěvek	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
originální práce	17	20	18	31	21	24	17
přehledové práce	13	27	30	44	30	48	62
kazuistiky	8	7	10	11	14	11	10
aktuality	7	8	8	8	12	7	14
ostatní příspěvky	12	14	27	27	36	18	13
celkem příspěvků	57	76	93	121	113	108	116
celkem stran*	302	456	486	691	520	748	986
SJR – SCImago Journal Rank (SCOPUS)^{^^}	0,129	0,12	0,149	0,169	0,154	0,169	dosud nestanoven

*Včetně supplement.

^{^^}Index generovaný bibliografickou databází Scopus. Jedná se o index reflektující kvalitu a reputaci daného odborného periodika.

vané v časopisu Klinická onkologie ve svých odborných pracích zasílaných do zahraničních časopisů. Minimálně lze v každé Vaší zahraniční publikaci citovat články z Klinické onkologie o epidemiologii nádorů v České republice a na Slovensku. Vybírat se však dá z mnohem širšího počtu kvalitních příspěvků. **Vyhledávat články publikované v časopisu Klinická onkologie můžete přímo v databázi PubMed zadáním zkratky časopisu Klin Onkol.**

Opět musíme připomenout, že kvalita se neudrží snadno, stojí mnoho práce

a finančních prostředků, a proto **velmi děkujeme všem našim sponzorům a inzerentům, kteří nás podporují.** Jmenovitě chceme poděkovat **společnosti NOVARTIS**, která byla v roce 2015 generálním sponzorem časopisu Klinická onkologie. V roce 2016 převzala tuto pro nás důležitou funkci společnost **MSD**. **Nebýt sponzorů a inzerentů, časopis by nevycházel v tištěné podobě a v takovém rozsahu vůbec, nebýt generálního sponzora, časopis by nemohl být zdarma distribuován členům České onkologické společnosti ČLS JEP!** Poděkování patří i našemu nakladateli,

společnosti Ambit Media a všem aktivním členům redakční rady.

Pevně věříme, že rok 2016 bude úspěšným rokem nejenom pro časopis Klinická onkologie, ale i pro všechny jeho čtenáře a společnosti, které ho podporují!

Za redakční radu Klinické onkologie

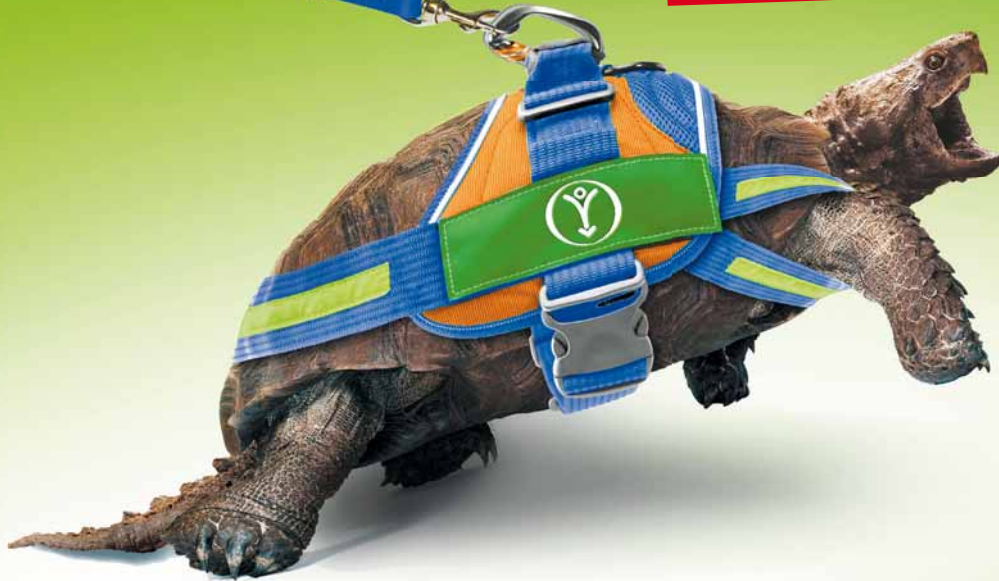
*doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.
vedoucí redaktor*

*doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
výkonný redaktor*

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 60mg, 90mg, 120mg. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Lanreotidum 60mg, 90mg, 120mg (jako lanreotidi acetat). Každá předplněná stříkačka obsahuje supersycený roztok lanreotid acetátu, odpovídající 0,246mg baze lanreotidu/mg roztoku, který zajišťuje podání dávky 60mg, 90mg nebo 120mg lanreotidu. **Terapeutické indikace:** Dlouhodobá léčba pacientů s akromegálií, 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 akromegálií. 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:** 60mg, 90mg nebo 120mg 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 akromegaličtých pacientů bylo pozorováno mírné snížení funkcí štítné žlázy. U pacientů bez kardiálních problémů může vést lanreotid ke snížení pulsní frekvence. U pacientů trpících na srdeční poruchy před léčbou lanreotidem se může objevit sinusová bradykardie. Pozornost 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 lokalizace (12,7%). Primárním cílem bylo přežití 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 centrálně hodnoceného 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, počáteční Ki67, stupeň tumoru nebo dalších předem specifikovaných vlastnostech.** V otevřené studii byl Somatuline Autogel 120mg podáván každých 28 dní po dobu 48 týdnů 90-ti dosud neléčeným akromegaličtým 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, řídká stolice, bolest břicha, cholelitiáza. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** 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 sila 120mg částečně hrazena zdravotní pojišťovnou s výjimkou indikace: Léčba gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs), sila 60mg plně hrazena zdravotní pojišťovnou dle podmínek režimu A.

přípravkem Lynparza (olaparib).

Otestujte každou svou pacientku s karcinomem vaječníku* na přítomnost mutace BRCA a nadejte tu, která bude mít užitek z léčby přípravkem Lynparza.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Kvalitativní a kvantitativní složení: Jedna tvrdá tobolka obsahuje olaparibum 50 mg. **Terapeutické indikace:** Přípravek Lynparza je indikován v monoterapii k udržování léčbě dospělých pacientek s relabujícím high grade serózním epitelálním karcinomem vaječníku, vejcovodu, nebo primárně peritoneálním s mutací BRCA (zárodečnou a/nebo somatickou) citlivým na léčbu platinou, u nichž došlo k relapsu a které odpovídají (úplně nebo částečně) na chemoterapii založené na platině. **Dávkování a způsob podání:** Přítomnost mutace genu (bude zárodečná nebo v nádoru) náchylnosti k rakovině prsu (BRCA) musí být u pacientky potvrzena před zahájením léčby přípravkem Lynparza. Doporučená dávka přípravku Lynparza je 400 mg (osm tobolek) dvakrát denně, což odpovídá celkové denní dávce 800 mg. Léčba má být zahájena nejméně 8 týdnů po podání poslední dávky režimu s deriváty platin. V případě výskytu nežádoucích účinků, jako je nauzea, zvracení, průjem nebo anémie, může být léčba přerušena a lze zvážit snížení dávkování. Doporučuje se snížit dávkování na 200 mg 2x denně. Pokud je potřeba výsledné dávkování ještě snížit, může být zváženo snížení na 100 mg 2x denně. Přípravek Lynparza je určen k perorálnímu podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Kojení v průběhu léčby a 1 měsíc po podání poslední dávky. **Zvláštní upozornění:** Hematologická toxicita: Pokud se rozvine těžká hematologická toxicita nebo potřeba krevní transfuze, léčba přípravkem Lynparza má být přerušena a mělo by být provedeno odpovídající hematologické vyšetření. Myelodysplastický syndrom/akutní myeloidní leukémie (MDS/AML): Pokud je v průběhu léčby přípravkem Lynparza potvrzen rozvoj MDS a/nebo AML, pacientka má být odpovídajícím způsobem léčena. Léčba přípravkem Lynparza má být přerušena v případě, že je doporučeno nasadit další protinádorovou léčbu. Přípravek Lynparza se nemá podávat v kombinaci s jinou protinádorovou léčbou. Pneumonitida: Pokud se u pacientek objeví nové nebo se zhorší stávající respirační příznaky, jako například dušnost, kašel a horečka, nebo se objeví abnormality na radiologických snímcích, léčba přípravkem Lynparza má být přerušena a pacientka by měla být okamžitě vyšetřena. Pokud je pneumonitida potvrzena, léčba přípravkem Lynparza má být přerušena a pacientka má být odpovídajícím způsobem léčena. Embryofetální toxicita: Vzhledem k mechanismu účinku (inhibice PARP), může olaparib podávaný těhotným ženám způsobit poškození plodu. **Interakce:** Je třeba se vyhnout současnému užívání olaparibu a silných induktorů nebo inhibitorů CYP3A. V případě, že pacientka, která užívá olaparib, má být léčena inhibitory CYP3A nebo inhibitory P-gp, je třeba pečlivě monitorovat nežádoucí účinky olaparibu a doporučuje se korigovat tyto nežádoucí účinky snížením dávky. **Těhotenství a kojení:** Přípravek Lynparza se nesmí podávat v průběhu těhotenství a ženám ve fertilním věku, které neužívají spolehlivou antikoncepci v průběhu léčby a dále ještě 1 měsíc po podání poslední dávky přípravku Lynparza. Přípravek Lynparza je kontraindikován v průběhu kojení a ještě 1 měsíc po podání poslední dávky. **Nežádoucí účinky:** Monoterapií olaparibem byla prováděna nežádoucí účinky nejčastěji mírné nebo střední závažnosti, které ve většině případů nevedly k nutnosti přerušit léčbu. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky v klinických studiích u pacientek užívajících monoterapii olaparibem ($\geq 10\%$) byly nauzea, zvracení, průjem, dyspepsie, únava, bolesti hlavy, poruchy chuti, snížená chuť k jídlu, závrte, anémie, neutropenie, lymfopenie, zvýšení středního objemu erytrocytů a zvýšení kreatininu. **Zvláštní populace:** Přípravek Lynparza může být podáván pacientkám s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu > 50 ml/min), ale o použití u pacientek se středně těžkou (clearance kreatininu < 50 ml/min) nebo těžkou poruchou funkce (clearance kreatininu < 30 ml/min) jsou omezené údaje. Použití přípravku Lynparza u pacientek s poruchou funkce jater (hladina sérového bilirubinu $> 1,5$ krát vyšší než horní hranice normálních hodnot) není doporučeno. Populační analýza dostupných dat neodhalila žádné údaje, že by hmotnost pacientky ovlivňovala plazmatické koncentrace olaparibu, a neprokázala vztah mezi plazmatickými koncentracemi olaparibu a věkem pacientky. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Balení přípravku:** Plastová HDPE lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 112 tvrdých tobolek. Balení obsahuje 448 tobolek (4 lahvičky po 112 tobolekách). **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/1/14/959/001. **Datum revize textu SPC:** 16. 12. 2014. **Referenční číslo dokumentu:** 1612201404PI v1.

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Přípravek není 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., Jinonice 921, 158 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, fax: +420 227 204 748, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Registovaná ochranná známka LYNPARZA je majetkom AstraZeneca plc. © AstraZeneca 2015

* high-grade serózní epiteliální karcinom vaječníku, vejcovodu, nebo primárně peritoneální

Literatura:

1. Ledermann J et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology* [online]. 2014; vol. 15, issue 8, s. 852-861 [cit. 2015-04-03]. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1.

AstraZeneca

Obsah | Contents

Editorial	5
PŘEHLEDY REVIEWS	
Genomové testy jako prediktory prognózy pacientek s karcinomem prsu Genomic Tests as Predictors of Breast Cancer Patients' Prognosis Bielčíková Z., Petruželka L.	13
Potenciál dlouhých nekódujících molekul RNA v diagnostice nádorových onemocnění Potential of Long Non-coding RNA Molecules in Diagnosis of Tumors Gromesová B., Kubacková V., Bollová B., Sedlářiková L., Ševčíková S.	20
The Role of Heat Shock Proteins in Leukemia Úloha bílkovin tepelného šoku v leukémii Klikova K., Pilchova I., Stefanikova A., Hatok J., Dobrota D., Racay P.	29
PŮVODNÍ PRÁCE ORIGINAL ARTICLES	
Analýza přežití tříletého sledování nemocných s rakovinou hlavy a krku Survival Analysis Three-year Follow-up of Patients with Head and Neck Cancer Malá E., Vejražková E., Vošmik M., Novosad J., Sobotka L.	39
Predicting Vitality Change in Older Breast Cancer Survivors after Primary Treatment – an Approach Based on Using Time-related Difference of Pro-inflammatory Marker C-reactive Protein Predikce změny vitality u starších přeživších žen s karcinomem prsu po primární onkologické léčbě – přístup založený na použití změny hladin zánětlivého markeru C reaktivního proteinu v čase Skrivanova K., Anderkova L., Brancikova D., Jarkovsky J., Benesova K., Elfmarkova N., Sverak T., Bendova M., Peterkova H., Nedved J., Protivankova M., Minar L., Holoubkova E., Dusek L.	52
KAZUISTIKY CASE REPORTS	
Successful Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation after Unsuccessful Double TACE Procedure Complicated with Sepsis and Pancreatitis Úspěšná spojená resekce jater a podvaz portální žíly po neúspěšné dvojité TACE proceduře komplikované sepsí a pankreatitidou Romic B., Romic I., Mance M., Pavlek G., Skegro M.	59
Úspěšná terapie české pacientky s ROS1 translokací crizotinibem Successful Therapy of Czech Patients with ROS1 Translocation by Crizotinib Svatoň M., Pešek M.	63

AKTUALITY V ONKOLOGII | ONCOLOGY HIGHLIGHTS

Průvodce mladého onkologa infuzní terapií a výživou

67

Díl 1 – Hypokalemie, Bílkoviny, Kazuistika 1

Beneš P.

Cílená biologická kombinační léčba prodloužila celkové přežití u metastatického melanomu

70

Kulhavý J.

AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU | REPORTS FROM THE LITERATURE

72

PERSONALIA | PERSONAL NEWS

Docentce MUDr. Janě Prausové, Ph.D., v přátelství a s obdivem

75

Koutecký J.

RŮZNÉ | VARIOUS

Onkologie v obrazech

77

Angiosarkom prsu po radioterapii před 11 lety

Fait V., Šlampa P.

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



Imunoonkologie mění vyhlídky v léčbě nádorů

OPDIVO[®]

(nivolumab)

Opdivo prodlužuje život

- předléčeným pacientům s pokročilým skvamózním NSCLC³
- pacientům s pokročilým maligním melanomem bez mutace BRAF^{1,2}

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Nivolumabum 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace:*** Melanom: jako monoterapie k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastatického) melanomu u dospělých. Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC): k léčbě lokálně pokročilého nebo metastatického skvamózního nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) po předchozí chemoterapii u dospělých. **Dávkování:** dávka 3 mg/kg podávaná intravenózně po dobu 60 minut každé dva týdny. Léčba by měla pokračovat, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší. Způsob podání: Pouze k intravenóznímu podání, jako intravenózní infuze po dobu 60 minut. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Nivolumab je spojen s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. do 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti nežádoucího účinku má být nivolumab vysazen a mají se podat kortikosteroidy. Jestliže je k jeho léčení použita imunosuprese kortikosteroidy, musí se po zlepšení dávka snižovat postupně po dobu nejméně 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných nežádoucích účinků musí být nivolumab trvale vysazen. Vzhledem k nedostatku údajů je třeba používat nivolumab u pacientů se skóre základního onemocnění ≥ 2 , s aktivními mozgovými metastázami, očním melanomem, autoimunitním onemocněním a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, případně u pacientů, kteří měli nežádoucí účinek 4. stupně související s předchozí anti CTLA-4 terapií, jen s opatrností po pečlivém zvážení potenciálního individuálního rizika a prospěchu. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka, není tedy metabolizován enzymy cytochromu P450 (CYP) nebo jinými enzymy metabolizujícími léky a nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce těchto enzymů současně podávanými přípravky bude mít dopad na farmakokinetiku nivolumabu. Vzhledem k potenciální interferenci systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv s farmakodynamickou aktivitou nivolumabu je třeba se jejich podávání na počátku, před zahájením léčby, vyhnout. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva lze nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků nivolumabu. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a také fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do lidského mléka. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu nivolumabem. **Nežádoucí účinky:*** **Velmi časté:** únava, vyrážka, svědění, průjem a nauzea, snížená chuť k jídlu, zvýšení AST, ALT, celkového bilirubinu, alkalické fosfatázy, kreatininu, lymfopenie, trombocytopenie, anémie, hyperkalcemie, hypokalcemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezemie, hyponatremie; **časté:** infekce horních cest dýchacích, reakce související s infuzí, hypertyreóza, hypothyreóza, hyperglykémie, hyponatremie, periferní neuropatie, bolest hlavy, závratě, hypertenze, pneumonitida, dyspnoe, kašel, kolitida, stomatitida, zvracení, bolest břicha, zácpa, sucho v ústech, vitiligo, suchá kůže, erytém, alopecie, muskuloskeletální bolest, artralgie, horečka, otok, zvýšení hladiny lipázy, amylázy, neutropenie, snížený absolutní počet neutrofilů, hypermagnezemie, hypernatremie. Podrobnosti k imunitně podmíněným nežádoucím účinkům, viz SPC. **Předávkování:** V případě předávkování musí být pacienti pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a musí se okamžitě zahájit vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Balení:** 4 ml nebo 10 ml koncentrátu v 10ml injekční lahvičce s uzávěrem (potaženým butylovou gumou) a tmavě modrým, resp. sedým odklápěcím uzávěrem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 1DH, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-002. **Datum první registrace:** 19. 6. 2015. **Datum poslední revize textu:** prosinec 2015.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o tomto přípravku 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, www.b-ms.cz.

Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o přípravku.

*Všimněte si, prosím, změn v Souhrnu údajů o přípravku.

1. Weber, J.S. et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment: a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 375–84.
2. Robert, C. et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320–30.
3. Brahmer J. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):123–35.
4. Opdivo R Souhrn údajů o přípravku, 2015



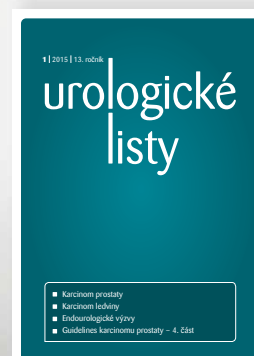
20 × ročně, 590 Kč
www.amreview.cz



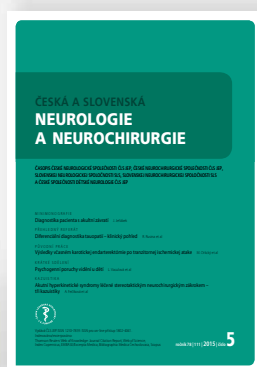
10 × ročně, 570 Kč
www.florence.cz



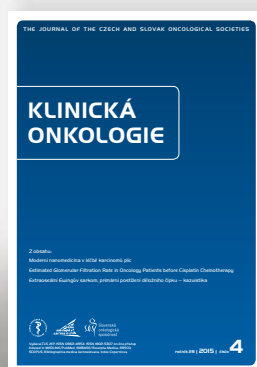
3 × ročně, 600 Kč
www.urologickelisty.cz



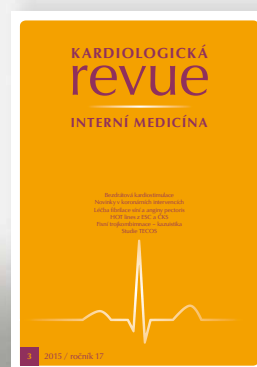
6 × ročně, 750 Kč
www.csnn.eu



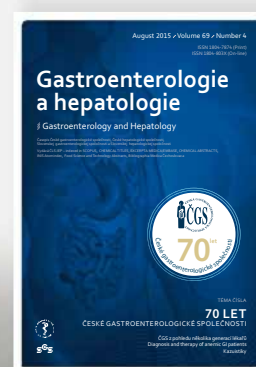
6 × ročně, 540 Kč
www.eonkologie.cz



4 × ročně, 600 Kč
www.kardiologickarevue.cz



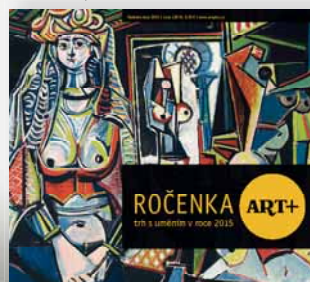
6 × ročně, 600 Kč
www.csgh.info



10 × ročně, 885 Kč
www.artcasopis.cz



1 × ročně, 139 Kč
www.artplus.cz



1 990 Kč
www.artplus.cz



Vyberte si...

Genomové testy jako prediktory prognózy pacientek s karcinomem prsu

Genomic Tests as Predictors of Breast Cancer Patients' Prognosis

Bielčíková Z., Petruželka L.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Hormonálně dependentní karcinom prsu je heterogenní onemocnění z pohledu molekulárního i klinického. Riziko relapsu časného karcinomu prsu léčeného adjuvantní hormonální terapií kolísá. Prediktivní markery pro volbu chemoterapie u nádoru s obecně příznivou prognózou s pozitivitou estrogenových receptorů (ER+) a bez exprese receptoru 2 pro lidský epidermální růstový faktor (HER2-) jsou nedostatečné a vedou k její indikaci taky tam, kde nemůže mít efekt. To dokládá i molekulární klasifikace primárního nádoru, která ukazuje, že hormonálně dependentní karcinom prsu není uniformní entitou, ale skupinou nádorů s odlišnými vlastnostmi, které vyžadují individuální přístup v indikaci adjuvantní terapie. Multigenové testy charakterizují tumor na molekulární úrovni na podkladě seskupovacích (klastrových) analýz expresních profilů genů pro jednotlivé subtypy karcinomu prsu. Jejich cílem je stratifikace pacientek podle rizika relapsu nemoci a predikce účinnosti léčby. V tomto ohledu není pozice většiny multigenových testů v klinické praxi zatím stabilní. Širokému užití multigenových testů brání zejména nejednotná úroveň průkaznosti analýz spojených s prognózou nemocných a obtížné srovnání testů. Článek je přehledem několika nejdůležitějších multigenových testů u karcinomu prsu a jejich stávající pozice v onkologické praxi.

Klíčová slova

karcinom prsu – adjuvantní terapie – molekulární klasifikace – multigenové testy – riziko relapsu – prognóza

Summary

Hormonal dependent breast cancer is a heterogeneous disease from a molecular and clinical perspective. The relapse risk of early breast cancer patients treated with adjuvant hormonal therapy varies. Validated predictive markers concerning adjuvant cytotoxic treatment are still lacking in ER+/HER2- breast cancer, which has a good prognosis in general. This can lead to the inefficient chemotherapy indication. Molecular classification of breast cancer reports evidence about the heterogeneity of hormonal dependent breast cancer and its stratification to different groups with different characteristics. Multigene assays work on the molecular level, and their aim is to provide patients' risk stratification and therapy efficacy prediction. The position of multigene assays in clinical practice is not stable yet. Non-uniform level of evidence connected to patients' prognosis interpretations and difficult comparison of tests are the key problems, which prevent their wide clinical use. The article is a summary of some of the most important multigene assays in breast cancer and their current position in oncology practice.

Key words

breast cancer – adjuvant therapy – molecular classification – multigene assays – risk of recurrence – prognosis

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. Zuzana Bielčíková

Onkologická klinika

1. LF UK a VFN v Praze

U Nemocnice 2

128 08 Praha 2

e-mail: Zuzana.Bielcikova@vfn.cz

Obdrženo/Submitted: 5. 4. 2015

Přijato/Accepted: 21. 5. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko201613>

Úvod

Karcinom prsu je biologicky heterogenní onemocnění odrážející se v jeho odpovědi na léčbu [1]. Ročně je diagnostikováno v ČR asi 7 000 nových případů tohoto onemocnění, nejpočetnější jsou hormonálně dependentní karcinomy. Tradičně se ve volbě adjuvantní terapie uplatňují histopatologické vlastnosti nádoru – velikost tumoru, postižení uzlin, stupeň diferenciace nádorových buněk (grade), jejich proliferační aktivita (Ki-67) a stupeň exprese estrogenového receptoru (ER), progesteronového receptoru (PR) a receptoru 2 pro lidský epidermální růstový faktor (HER2) a klinické informace o nemocných pacientkách (zejména věk, výkonnostní stav, menoaktivita) [2]. Reproducibilita některých histologických nálezů může být obtížná, a nemusí tak odrážet skutečné vlastnosti nádoru [3]. Například vyšetření gradu je zatíženo subjektivním vjemem a analytickou hodnotu Ki-67 negativně ovlivňují diskordantní výsledky napříč různými laboratořemi [4]. Molekulární klasifikace primárního tumoru vychází z genové exprese [5]. Terminologie molekulárních podtypů karcinomu prsu byla přijata odborníky na kongresu v St. Gallen v roce 2011 [6] a postupně byla zahrnuta do guidelines všech mezinárodních diagnostických a léčebných doporučení (St. Gallen, ASCO, ESMO, NCCN a další). Podle analýz genové exprese dělíme karcinom prsu na 4–6 základních typů [7–9]. V klinické praxi pracujeme se čtyřmi typy: lumenální A, lumenální B, HER2 pozitivní a bazální typ. Nejlepší prognózu mají karcinomy lumenálního typu A, které obvykle vykazují nízký grade a jen zřídka nesou mutaci tumor supresorového genu *TP53*. Tvoří asi 40 % případů a jsou ER+ a/nebo PR+, HER2– a mají nízké Ki-67. Lumenální typ B je na první pohled velmi podobný typu A (ER+ a/nebo PR+), na jeho horší prognóze se může podílet jeden či více z uvedených faktorů: vyšší proliferační aktivita nádorových buněk, nižší stupeň diferenciace, mutace *TP53* či HER2 pozitivita. Odlišení lumenálních podtypů je stěžejní pro správné vedení léčebné strategie. Správná indikace adjuvantní chemoterapie pro rizikového pacienta dokáže snížit mortalitu spojenou s ná-

dorem až o 38 % a její kombinace s hormonální léčbou může v následujících 15 letech snížit toto riziko až o polovinu [10]. Naopak pro nízké rizikovou skupinu nemocných představuje zbytečnou zátěž, která jim nepřináší další benefit. V posledních 10 letech bylo vyvinuto několik multigenových testů (multigene assay – MGA), které poskytují další prognostickou informaci a pomáhají stratifikovat nemocné podle rizika recidivy onemocnění. Správná identifikace lumenálního typu B je identifikací pacientek s horší prognózou, které budou pravděpodobně profitovat z adjuvantní chemoterapie. Dalším cílem MGA je určení optimálního léčebného režimu.

Multigenové testy

Jedná se o genové testy, které mají za cíl odlišení nízké a vysoce rizikového karcinomu prsu na molekulární úrovni. Genová exprese je aktivita genů, která je určena počtem prepisů deoxyribonukleové kyseliny (DNA) do mediátorové ribonukleové kyseliny (mRNA) a do proteinů, které kódují. K analýze genové exprese se používají dvě hlavní metody: DNA microarray technologie k vyšetření zejména čerstvé nebo mražené nádorové tkáně a real-time kvantitativní polymerázová řetězová reakce (qRT-PCR). qRT-PCR umožňuje testovat také RNA z tkáně fixované v parafinu (formaline-fixed parafin embedded – FFPE). Genově-expressní profil nádorové buňky může charakterizovat její citlivost na léčbu a indikovat prognózu. Na rozdíl od imunohistochemie, která pracuje na proteinové úrovni (např. ER, PR, HER2), qRT-PCR a DNA-microarray jsou kvantitativní metody pro měření exprese určitého genu. Klesající cena MGA zvyšuje klinickou dostupnost testů a umožňuje vyšetření většího počtu nemocných. Obecně využití MGA v praxi stoupá, stejně tak zájem odborné veřejnosti a převážně kladný postoj k testování nemocných. Patrik Neven prezentoval v rámci kongresu IMPAKT Breast Cancer Conference v roce 2014 výsledky studie, do které se zapojilo více než 900 kliniků z 52 zemí světa a jejímž cílem bylo zjistit zájem a užití MGA u nemocných s karcinodem prsu v různých zemích [11]. Více než 55 % tázaných odpovědělo na

otázku o používání MGA kladně a z těch, kteří je dosud nevyužívají, 87 % vyslovilo přání zařadit genetické vyšetření do své praxe. Z nabídky testů (Oncotype DX, MammaPrint, PAM-50, EndoPredict, FEMTELLE, Mammastrat a jiné) se ukázaly být nejpoužívanější Oncotype DX (téměř 80 % tázaných) a MammaPrint (34 %). Oba výše uvedené testy jsou zahrnuty do mezinárodních doporučení pro diagnostiku a léčbu časného karcinomu prsu (tab. 1). Pro úplnost informace zde uvádíme odkazy na další komplexní testy molekulárních prediktorů: Genomic Grade Index [12], Breast Cancer Index [13] a CureBest 95GC Breast [14]. Úroveň průkaznosti studií dokládajících efekt jednotlivých MGA se liší. Při stoupajícím množství se jejich posouzení stává poměrně nejednoduchou výzvou. V hodnocení MGA je důležitým kritériem přesnost a robustnost měření (analytická validita), schopnost MGA přesně a spolehlivě identifikovat nebo predikovat prognózu nemocných 5–10 let po operaci (klinická validita) a zhodnocení jeho užitečnosti v rozhodovacím procesu volby adjuvantní terapie ve srovnání s běžnými prediktory (klinická utilita). Neméně důležitý je poměr přínosu testu a nejasností (event. finanční zátěže) s ním spojených. Na kongresu IMPAKT 2012 byly prezentovány výsledky hodnocení šesti MGA nezávislým týmem odborníků tvořících pracovní skupinu EGAPP (Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention). Z posuzovaných testů (MammaPrint, Oncotype DX, EndoPredict, PAM-50 a Breast Cancer Index) byly panelem doporučeny v hodnocení analytické validity jako vyhovující pouze testy Oncotype DX a MammaPrint. Stejně bylo doporučení týkající se klinické validity testů. V hodnocení klinické užitečnosti byla většina testů označena jako neadekvátní, event. adekvátní, ne ovšem vyhovující [15]. Podpora testů na všech úrovních jejich možného přínosu z roku na rok stoupá, zhodnocení je možné pouze nezávislým panelem odborníků.

Oncotype DX

Oncotype DX je prognosticko-prediktivní test, který je na základě molekulár-

Tab. 1. Doporučení jednotlivých MGA mezinárodními guidelines.

	Oncotype DX	Mamma-Print	Rotterdam Score	PAM50	Mammo-Strat	IHC4	EP Clin
ASCO 2007	ano	ne	ne	ne	ne	ne	ne
NCCN 2015	ano	ne	ne	ne	ne	ne	ne
St. Gallen 2015	ano	ano/ne	ne	ano/ne	ne	ne	ano
ESMO 2015	ano	ano	ne	ano	ne	ne	ano
NICE 2013	ano	ne	ne	ne	ne	ne	ne
AGO 2013	ano	ne	ne	ne	ne	ne	ano*
Netherlands 2013	ano	ano	ano	ne	ne	ne	ne

*Pouze u postmenopauzálních žen a jako prognostický (ne prediktivní) faktor.

ního vyšetření nádoru schopen predikovat riziko relapsu nemoci v 10 letech po ukončení adjuvantní terapie a předpovědět benefit adjuvantní chemoterapie. Spolu s MammaPrintem se jedná o nej-používanější MGA, který je zahrnut do mezinárodních doporučení. Vyšetření je indikováno pro skupinu patientek s ER+/HER2– časným karcinomem prsu. V otázce uzlinového postižení je postoj odborníků ne zcela jednotný (tab. 2). V ČR je úhrada testu omezena na pacientky s nádorem grade 2, ER+/HER2–, bez postižení axilárních lymfatických uzlin (N0), event. s mikrometastázou v sentinelové uzlině (pN1mi) nebo s jedním z dalších rizikových faktorů, kterými je negativita PR nebo vysoké Ki-67. Indikace testu vychází z mezinárodních doporučení (tab. 2). Podmínkou úhrady je rovněž indikace klinickým onkologem z Komplexního onkologického centra (KOC). Test byl vyvinut selekcí z 250 kandidátních genů testovaných na vzorcích 447 patientek. Nakonec se ustálil jako platforma 16 s nádorem asociovaných genů a pěti genů referenčních, které jsou vyšetřovány metodou qRT-PCR z RNA extrahované z FFPE. Vybrané byly geny s negativním prognostickým významem spojené s invazivitou nádoru, geny predikce efektu chemoterapie i geny s pozitivním prognostickým významem. Skóre recidivy (RS) je výsledkem jejich vzájemného poměru dosaženého do matematického modelu a nabývá hodnoty 0–100. Při převaze „hodných“ genů je RS nízké (1–17) a značí dobrou prognózu, při pře-

vaze „špatných“ genů je tomu naopak (RS > 30). Testování je prováděno v centrální laboratoři, což má napomoci analytické síle testování [16]. Prognostický význam testu byl validován na kohortě postmenopauzálních patientek [17] bez postižení uzlin (N0) i s postižením (N1) spádových lymfatických uzlin [18] v prospektivních studiích na archivovaných vzorcích a výsledky prací ukazují, že nemocné s nízkým RS relabují méně často než nemocné se středním a vysokým RS. Prognostický význam RS byl také srovnán s klinickými parametry zařazenými do doporučení St. Gallen a NCCN [19]. Následujícím krokem bylo ověření, jak nemocné s různým RS profitují z přidání adjuvantní chemoterapie. Výsledky studií NSABP B-20 [20] i SWOG 8814 [21] prokázaly, že jednoznačný benefit z přidání chemoterapie má pouze vysoce riziková skupina nemocných. Ve studii NSABP B-28 [22] byly rizikové N1 nemocné léčené chemoterapií s antracykliny, event. taxány a sekvenčně tamoxifenem. RS bylo nezávislým prediktorem relapsu nemoci, pacientky s nízkým RS neměly na rozdíl od nemocných se středním nebo vysokým RS z přidání paklitaxelu benefit, nicméně vztah mezi RS a terapií taxány nebyl signifikantní. Prospektivní doložení klinické utility testu je zatím pouze částečné. Pro volbu příslušného režimu chemoterapie nejsou ve stávajících studiích podklady. Subanalýzy NSABP B-20 ukazují, že mezi karcinomy s vysokým RS mohou patřit i nádory s nízkým stupněm diferenciace a naopak, nádory gradu 3 mohou

být nízké rizikové. Stejnou diskordanci je možné sledovat i v parametrech velikosti nádoru, věku nemocné či Ki-67 [23], což potvrzuje, že klinickopatologické vlastnosti nádoru tak, jak se běžně hodnotí v praxi, nejsou pro odhad chování nádorového onemocnění dostatečné. V hodnocení uzlinového postižení se naopak ukazuje, že samotná přítomnost uzlinového postižení (4 a více uzlin) je významným rizikovým faktorem pro relaps nemoci. I když některá data naznačují, že při limitovaném postižení lymfatických uzlin (1–3 uzliny) by genetické vyšetření mohlo být přínosem [18,21,22,24], k potvrzení této teorie je potřeba prospektivních dat. Ve studii TransATAC [18] bylo riziko relapsu pro N0 pacientky s nízkým a středním rizikem 4 a 12 %, pro N1 pacientky ve stejných kategoriích 17 a 28 %. Výzvou zůstává identifikace dalších faktorů, které by umocnily kombinování standardních prediktorů a RS (řeší také prospektivní studie TAILORx). Doplnující data jsou potřebná také pro objasnění, zda může být RS aplikováno i na HER2+ populaci. Prediktivní význam testu ve volbě chemoterapie bude dále ověřen v prospektivní randomizované studii TAILORx [25], jejímž dílčím cílem je mimo jiné i určit hranice (cut-off) mezi jednotlivými rizikovými skupinami, zejména s nízkým a středním rizikem. Na ESMO 2015 byla prezentována data pro skupinu nemocných s RS do 11 s velmi dobrými výsledky – riziko relapsu nemoci méně než 1 %, což dokládá sílu testu a bezpečnost hormonální terapie samotné v této skupině nemocných. Výsledky pro skupinu

Tab. 2. Indikace Oncotypu DX dle jednotlivých mezinárodních guidelines [42–45].

NCCN Guidelines 2015 pT1 (> 0,5 cm)–pT3, N0–N1mi, ER+, HER2–	kvantifikuje riziko rekurence nemoci a predikuje odpověď na tamoxifen a chemoterapii [42]; nově 2015: zvážit indikaci a vybraných pacientek s N1 (1–3 LU)
ASCO Guidelines 2007 N0, ER+	kvantifikuje riziko rekurence nemoci a predikuje odpověď na tamoxifen a chemoterapii [43]
St. Gallen Consensus 2015 ER+, HER2–, N0	poskytuje nejen prognostickou, ale také prediktivní informaci týkající se potřeby cytotoxické terapie přidané k hormonální léčbě [44]
ESMO 2015 ER+, HER2–, N0	doporučen jako možnost volby chemoterapie u lumenálních nádorů s nejasným rizikem [45]

s RS 11–25 bychom měli mít k dispozici v roce 2017. U N1 nemocných s RS do 25 budou v další prospektivní studii Rx-PONDER řešeny obdobné problémy [26].

MammaPrint

MammaPrint byl vyvinut na základě vyšetření více než 25 000 genů u dvou skupin nemocných: relabujících po primárním chirurgickém výkonu a pacientek, které pět let po výkonu na prsu zůstaly zdravé. Jednalo se o pacientky s karcinomem prsu stadia T1–T2 N0 ve věku do 55 let, které nebyly adjuvantně léčené. Pilotní klinická studie byla započata v roce 2002 [27]. Testováním byly na základě „molekulárního podpisu“ identifikovány skupiny s dobrou a špatnou prognózou. Finální podoba testu nabízí vyšetření 70 genů a výsledek je možné použít k predikci prognózy nemocných po ukončení adjuvantní terapie. Test byl validován na podkladě jediné studie s 307 nepředléčenými nemocnými. Jedná se o první molekulární vyšetření svého druhu u nemocných s časným karcinomem prsu, které bylo přijato k použití do klinické praxe FDA (Food and Drug Administration) v roce 2007. Vyšetření je možné provést z nefixovaných vzorků nádorové tkáně a nově také z FFPE. Hlavním dilematem vyšetření nefixované tkáně je extrakce dostatečného množství RNA a zachování její stability. V subanalýze validační studie bylo zjištěno, že vyšetřitelných bylo pouze 80 % vzorků. Tento fakt může být event. příčinou variability výsledků při vyšetření v různých laboratořích, čemuž je předcházeno centralizací testování. Zdáli může mít tato variabilita dopad na stratifikaci rizika relapsu, není jasné. Výsledek testu dělí nemocné do skupiny s nízkým a vysokým rizikem relapsu a hodnocení

studií ukázalo, že MammaPrint je lepším prediktorem prognózy nemocných než tradičně užívané algoritmy. Nemocné s nízkým rizikem mají 10% šanci relapsu nemoci v 10 letech po operaci, u neléčených nemocných s vysokým rizikem tato šance stoupá k 29 % [28]. Dle doporučení FDA je test indikován pro testování pacientek ve stadiu I–II karcinomu prsu bez uzlinového postižení a s velikostí tumoru do 5 cm vč. MammaPrint má sloužit jako prognostický marker spolu s dalšími klinickopatologickými faktory. Nedostatkem testu ve srovnání se studiemi s Oncotype DX je, že populace zahrnutá do hodnocení je na jednu stranu poměrně heterogenní (ER+, ER–, N0, N1 nádory), na druhou stranu věkově omezená (do 55–60 let). Prediktivní význam v stanovení benefitu adjuvantní chemoterapie test postrádá. Prospektivní randomizovaná studie fáze III MINDACT [29] má za cíl srovnat prognostický význam molekulárního profilu a klinickopatologických prediktorů u pacientek s karcinomem prsu s postižením 0–3 lymfatických uzlin. Dosavadní data poukazují na biologický význam testu spíše než na jeho význam klinický.

PAM-50

Jedná se o test, který nabízí vyšetření exprese 50 genů pro klasifikaci základních typů karcinomu prsu. PAM-50 patří mezi testy první generace, které měly zjistit, zda fenotypová diverzita nádorů koresponduje s diverzitou genovou [30]. Vyšetření je realizováno na principu qRT-PCR z mRNA extrahované z FFPE. Získaný profil je srovnán s genovou expresí jednotlivých typů karcinomu prsu. Pro výpočet rizika rekurence je použit analytický systém (nCounter), který

může být použit i v necentralizovaných laboratořích. Vyšetření sděluje jednak informaci o molekulárním typu karcinomu prsu (luminální A, luminální B, HER2 pozitivní nebo bazální), jednak tzv. Prosigna skóre (ROR skóre), tj. riziko relapsu nemoci v 10 letech po ukončení adjuvance. ROR skóre nabývá hodnoty 0–100 a podle rozsahu uzlinového nálezu jsou z něj odvozeny skupiny s nízkým (ROR = 0–40), středním (ROR = 41–60) nebo vysokým rizikem (ROR = 61–100) relapsu nemoci pro N0 nemocné, skupina s nízkým (ROR = 0–15), středním (ROR = 16–40) nebo vysokým rizikem (ROR = 41–100) u N1 nemocných (1–3 LU) a vysoce riziková skupina při postižení čtyř a více uzlin (ROR = 0–100). Rozdělení nádorů na luminální A nebo luminální B by mohlo mít význam v další stratifikaci skupiny nemocných se středním rizikem při předpokladu nižšího rizika relapsu u luminálního typu A a vyššího u luminálních B nádorů. Test byl validován ve studiích TransATAC a ABCSG-8. V první studii se jednalo asi o 1 000 postmenopauzálních pacientek s N0 nebo N1 karcinomem prsu s postižením 0–3 uzlin léčených adjuvantně pět let tamoxifenem [31]. Výsledek ROR byl korelovan s RS skóre. Autoři studie poukazují na to, že při použití PAM-50 ve srovnání s Oncotype DX je v menší míře zastoupena středně riziková skupina, která představuje v definici rizika šedou zónu. Ve studii ABCSG-8 [32] bylo vyšetřeno asi 1 400 pacientek, které byly stratifikovány do skupin podle rizika relapsu nemoci. Skupina s nízkým rizikem měla statisticky signifikantně delší čas do recidivy nemoci. PAM-50 rovněž nemá prediktivní hodnotu pro volbu adjuvantní terapie. Při vysokém riziku relapsu ne-

Tab. 3. Genomické testy a jejich evaluace. Dle [41].

	MammaPrint	Oncotype DX	Endopredict	PAM50
poskytovatel	Agendia	Genomic Health	Sividon	NanoSpring
assay	70 genů	21 genů	11 genů	50 genů
tkáň	čerstvá mražená + FFPE	FFPE	FFPE	FFPE
technika	DNA mikroarray	qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR
centrální laboratoř	ano	ano	ne	ano
analytická validace	ne	ano	ano	ne
indikace	N0–1	ER+, HER2–, N0–1	ER+, HER2–, N0–1	N0–1
prognóza	ano	ano	ano	ano
predikce	ne	ano	ne	ne
klinická validace	ano	ano	ano	ano
klinický přínos	ne	ano	ano	ne
validační studie		NSABP B-14, NSABP B-20, ECOG 9127, SWOG 8814, ATAC	ABCSG 6 ABCSG 8	MA. 12 MA. 5
prospektivní studie fáze III	MINDACT	RxPONDER TAILORx		

FFPE – tkáň fixovaná v parafinu

moci můžeme spekulovat o indikaci prodloužené adjuvantní hormonální terapie nebo indikaci chemoterapie. Dle FDA je testování doporučeno jako prediktivní vyšetření prognózy v 10 letech po ukončení adjuvantní hormonální terapie u postmenopauzálních patientek s časným, hormonálně dependentním karcinodem prsu ve stadiu I–II bez postižení spádových lymfatických uzlin. Při postižení 1–3 uzlin je indikace vyšetření ve spojení s dalšími klinickopatologickými prediktory stejná. Postižení přesahující čtyři lymfatické uzliny není indikací k žádnému genetickému testování.

EndoPredict

EndoPredict test byl vyvinut k integraci klinickopatologických a genetických informací. V roce 2005 bylo na téměř tisíci vzorcích analyzováno více než 20 000 genů a vybráno osm z nich, které byly identifikovány jako relevantní pro nádorovou progresi. Jedná se o geny spojené s proliferací (*BIRC5*, *UBE2C*, *DHCR7*) a ER– signální dráhou (*RBBP8*, *IL6ST*, *AZGP1*, *MGP* a *STC2*), do testování jsou zahrnuty další tři referenční geny. Test pracuje s metodikou qRT-PCR na

mRNA extrahované z FFPE. Analytické charakteristiky a robustnost testu byly publikovány v MBC Cancer [33]. Testování je proveditelné na úrovni specializovaných patologických laboratoří, decentralizace testování je deklarována Denkertovou studií, kdy bylo dosaženo vysoké korelace měření EP skóre mezi sedmi různými laboratořemi [34]. Výsledkem testování a analýzy je skóre rizika rekurence nemoci (EP skóre), které vzorky klasifikuje jako nízké nebo vysoce rizikové, cut-off bylo stanoveno na hodnotě 5. Toto molekulární skóre rizika je v druhé době kombinováno s klinickými parametry (velikostí tumoru a počtem postižených lymfatických uzlin) a upraveno na riziko klinické (EPclin skóre). Klinická validace testu je podložena třemi studiemi na kohortě patientek s hormonálně dependentním a HER2 negativním karcinodem prsu. Do randomizovaných studií fáze III ABCSG-6 a ABCSG-8 bylo zařazeno asi 1 700 postmenopauzálních N0 nebo N1 patientek léčených adjuvantní hormonální terapií [35]. Do prospektivně retrospektivní studie GEICAM 9960 [36] bylo zařazeno 1 246 rizikových patientek (s uzlinovým postiže-

ním) léčených adjuvantní chemoterapií s atracykliny, event. taxány a sekvenční hormonální léčbou. Z 800 dostupných vzorků bylo na 555 ER+/HER2– provedeno vyšetření EndoPredict. Primárním cílem studie byl čas do generalizace nemoci (distant metastasis-free survival – DMFS), sekundárním cílem celkové přežívání nemocných (overall survival – OS). Jako nízké rizikových bylo klasifikováno 25 % patientek, s DMFS 93 %, ve skupině s vysokým rizikem relapsu nemoci dle EPclin dosáhl DMFS 70 %. Z 300 premenopauzálních patientek mělo nízké riziko 24 %. EP skóre mělo prognostický význam i u této skupiny patientek; EP kategorizace byla také asociována s OS. Studie poskytuje informaci o reziduálním riziku relapsu nemoci po ukončení doporučené adjuvantní chemoterapie. EP skóre nepredikovalo vyšší účinnost kombinované chemoterapie s antracykliny a taxány ve srovnání s antracyklinovým režimem samotným. Otázkou zůstává, jak intenzivněji léčit nemocné s vysokým rizikem relapsu nemoci, a naopak snad můžeme spekulovat, že pětiletá sekvenční hormonoterapie bude dostatečná pro nízké

rizikovou skupinu nemocných. Zda by mohla být hormonální terapie samotná dostatečná i pro část nemocných s uzlinovým postižením, je další spekulací. EP skóre je nezávislým prognostickým znakem u postmenopauzálních N0/N1 pacientek léčených adjuvantní chemoterapií a/nebo hormonální terapií. Test byl v letošním roce nově doporučen St. Gallenským konsenzem odborníků a je také součástí ESMO guidelines. V ČR zatím nemá úhradu.

Srovnání testů

Různé multigenové testy se liší technologií vyšetření, počtem a výběrem genů, způsobem stanovení rizika relapsu či validací (tab. 3). Důležitým aspektem v posuzování testu je uvědomění si primárního účelu, pro který byl vyvinut. Například PAM-50 byl vyvinut jako vědecký nástroj k ověření, zda fenotypová diverzita nádorů prsu má korelaci také na úrovni genové exprese. Naproti tomu Oncotype DX byl vyvinut pro účel klinický, jako prognostický test u ER+ časného karcinomu prsu s cílem stratifikace nemocných podle rizika rekurence nemoci. Žádný z testů nebyl přímo designován jako marker pro predikci přínosu chemoterapie, a proto jsou v tomto ohledu data o prediktivních schopnostech genomových testů dosud sporadická. Přestože většina z testů nabízí prognostickou informaci, nejedná se o výsledky ekvivalentní. Nabízí se tedy logická otázka, který z testů dokáže předpovědět riziko recidivy nemoci lépe. V hodnocení analytické validity je potřebné si uvědomit, že zatím neexistuje zlatý standard pro vyhodnocení genové exprese. I při použití nejmodernější technologie bude existovat analytická variabilita. Hlavním otazníkem jsou hranice (cut-off) mezi jednotlivými rizikovými skupinami a jejich srovnání s klinickými prediktory. Dosud nevíme, zda jsou tyto hranice, a tedy stratifikace nemocných, správné. Týká se to zejména nízko a středně rizikové skupiny a odpovědi na to, kde je hranice, která odděluje nemocnou s minimálním rizikem recidivy, a nemocnou, která musí dostat zajišťující chemoterapii. Pouze výsledky správně navržených prospektivních randomizovaných studií mohou

být dostatečně validní, aby spolehlivě zodpověděly některé z těchto otázek. Některé studie ukazují v srovnání různých testů dobré výsledky [37], jiné ne. Srovnání MammaPrintu a Oncotype DX prezentovali Poulet et al; téměř polovina nemocných (22/57) s vysokým rizikem podle výsledku MammaPrintu měla dle Oncotype DX riziko relapsu nízké [38]. Při srovnání tří testů může být tento rozdíl ještě markantnější. Ze 121 vzorků vyšetřených jak Oncotypem DX, tak MammaPrintem a MammoStratem pouze 22 % bylo konkordantních v nízkém riziku a jen 9 % ve vysokém riziku. V souhrnu byla v 30 % vzorků zaznamenána diskordance výsledku [39]. Srovnání Oncotypu DX a PAM-50 vyšlo příznivěji pouze ve skupině s nízkým rizikem, a to jak v subanalýze studie TransATAC, tak v pilotní studii přímo srovnávající PAM-50 a Oncotype DX na 52 vzorcích postmenopauzálních nemocných s ER+/HER2– karcinomem prsu bez uzlinového postižení. Exprese ER byla stanovena metodou PCR, pomocí testu PAM-50 byly vzorky také rozděleny na lumenální typy A a B. Starších 70 let bylo 56 % pacientek, 77 % tumorů nedosahovalo velikosti 2 cm a pouze 10 % z nich bylo gradu 3. Míra shody obou testů byla v nízko rizikové skupině 79 %. Nízké riziko relapsu mělo dle Oncotype DX 4/7 (57 %) pacientek ve vysokém riziku dle PAM-50. Deset z 12 nádorů lumenálního typu B mělo naopak nízké riziko dle Oncotype DX, ale při použití PAM-50 spadalo šest vzorků do středního a šest do vysokého rizika [40].

Závěr

Ve volbě adjuvantní terapie časného, hormonálně dependentního karcinomu prsu máme v současné době k dispozici několik genomových testů. Většina z nich stanovuje riziko relapsu nemoci na podkladě exprese genů proliferace. Dosud nelze říct, zda je možné analýzu genové exprese karcinomů prsu v populaci zobecnit, jako je tomu u jiných tradičních biomarkerů. Genová exprese může odrážet stěžejní vlastnosti nádoru a být v populaci relativně stabilní. Na druhé straně genové expresní profil mohou ovlivňovat mutace (např. mutace genu *BRCA1*) nebo polymorfizmy.

Pro pochopení vícerozměrné podstaty genové exprese a jejího užití v klinické praxi v podobě prediktorů je nutná bližší validace testů na početných homogeních skupinách pacientek. Každý z testů stratifikuje nemocné podle jiného klíče, liší se výběrem genů i hraničními hodnotami (cut-off) mezi jednotlivými rizikovými skupinami nemocných. Oncotype DX má největší úroveň průkaznosti a data podporující zejména jeho prognostickou sílu (hlavně u N0 pacientek a nově pro RS do 11). Test je doporučen nejvýznamnějšími guidelines. Jeho prediktivní síla ve volbě adjuvantní terapie je ve srovnání s dalšími testy jedinečná, dosud jí ale chybí úplná prospektivní validace, která by mohla převážit zdrženlivý postoj odborníků v otázce jeho klinické utility. MammaPrint, PAM-50 a EndoPredict mají prognostické schopnosti, prediktivní data jsou nezralá. Ostatní testy vykazují dle odborníků zatím nejistý význam a většinou jsou hodnoceny jako neadekvátní pro použití v praxi. Ačkoli několik studií u různých MGA predikuje prognostický význam molekulárního profilu také u nemocných s uzlinovým postižením, k této skutečnosti se odborná veřejnost rovněž staví zdrženlivě. Faktem zůstává, že samotná klinická informace o postižení uzlin je zatím „dostatečná“ ke konstatování rizikovosti nemocné. I když v kohortě pacientek s postižením 1–3 uzlin může být podskupina s dobrou prognózou, prospektivní randomizované studie podporující tuto teorii chybí. Dosud stále platí, že klinický úsudek je pro správné rozhodnutí o léčbě nenahraditelný. Do doby, než se MGA dostanou do běžné praxe, se budeme potkávat se stanovováním jednotlivých „molekulárních“ typů karcinomu prsu na podkladě histologických nálezů. Je nutné si uvědomit, že se jedná o pouhou aproximaci, která se se „skutečnou“ molekulární klasifikací nemusí shodovat. Hodnocení MGA patří do rukou edukovaného a zkušeného klinického onkologa. Neadekvátní interpretace testu může být matoucí. Do budoucna můžeme snad očekávat vývoj dalších testů i nová užití testů stávajících. S vývojem technologií bude patrně testován větší počet genů, potenciálně až tisíce. Některé z testů se pravděpodobně sta-

nou alternativou pro stávající klinické prediktory, např. Oncotype DX, jako náhrada tradiční histologie a/nebo imuno-histochemie. Pro další pokrok na tomto poli výzkumu je nutné využít všechny dostupné informace testovaných nemocných a vyvážit rychlost výzkumu a inovací z něho plynoucích s dostupnými vědeckými a klinickými nástroji.

Literatura

1. Perou CM, Sørli T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406(6797): 747–752.
2. Petruželka L. Současné možnosti a nové perspektivy systémové léčby karcinomu prsu. *Klin Farmakol Farm* 2007; 21(3–4): 103–113.
3. Ryka A, Hovorková E, Sobaně F et al. Naděje a úskali molekulární klasifikace karcinomu prsu. *Cesk Patol* 2015; 51(1): 26–32.
4. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *Natl Cancer Inst* 2011; 103(22): 1656–1664. doi: 10.1093/jnci/djr393.
5. Svoboda M, Grell P, Fabián P et al. Molekulární taxonomie a prediktivní systémy karcinomu prsu definované na základě profilů genové exprese. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl 2): 373–381.
6. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen 2011: summary of the consensus discussion. *Breast Care (Basel)* 2011; 6(2): 136–141.
7. Perou CM, Sørli T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406(6797): 747–752.
8. Sørli T, Perou CM, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(19): 10869–10874.
9. Parker JS, Mullins M, Cheang MC et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009; 27(8): 1160–1167. doi: 10.1200/JCO.2008.18.1370.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 365(9472): 1687–1717.
11. IMPAKT Brussels. Belgium on 8–10 May 2014 by Dr Patrick Neven.
12. Sotiriou CH, Wiraipati P, Loi S et al. Gene Expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(4): 262–272.
13. Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder BE et al. Breast cancer index identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early- and late-distant recurrence. *Clin Cancer Res* 2013; 19(15): 4196–4205. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0804.
14. Naoi Y, Kishi K, Tanei T et al. Development of 95-gene classifier as a powerful predictor of recurrences in node-negative and ER-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 128(3): 633–641. doi: 10.1007/s10549-010-1145-z.
15. Azim HA, Michiels S, Zagouri F et al. Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: the IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement. *Ann Oncol* 2013; 24(3): 647–654. doi: 10.1093/annonc/mds645.
16. Cronin M, Sangli C, Liu ML et al. Analytical validation of the Oncotype DX genomic diagnostic test for recurrence prognosis and therapeutic response prediction in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Chem* 2007; 53(6): 1084–1091.
17. Paik S, Shak S, Tang G et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(27): 2817–2826.
18. Dowsett M, Cuzick J, Wale C et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene Recurrence Score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC Study. *J Clin Oncol* 2010; 28(11): 1829–1834. doi: 10.1200/JCO.2009.24.4798.
19. Paik S, Shak S, Tang G. Risk classification of breast cancer patients by the recurrence score assay: comparison to guidelines based on patient age, tumor size, and tumor grade. Abstract presented at Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8–11, 2004. San Antonio, TX: abstr. 104.
20. Paik S, Tang G, Shak S et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(23): 3726–3734.
21. Albain KS, Barlow WE, Shak S et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, estrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomized trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(1): 55–65.
22. Mamounas EP, Tang G, Paik S et al. Association between the 21-gene recurrence score (RS) and benefit from adjuvant paclitaxel (Pac) in node-positive (N+), ER-positive breast cancer patients (pts): results from NSABP B-28. *Cancer Res* 2012; 72: S1–S10.
23. Gluz O, Kreipe HH, Christgen M et al. Prospective comparison of recurrence score and independent central pathology assessment of prognostic tools in early breast cancer (BC): focus on HER2, ER, PR, Ki-67 results from the phase III WSG-Plan B trial. Poster presented at: American Society for Clinical Oncology Annual Meeting; June 2012; Chicago, IL: abstr. 552.
24. Penault-Llorca F, Filleron T, Asselain B et al. Prediction of recurrence with the Oncotype DX recurrence score in node-positive, HR-positive, breast cancer patients treated with adjuvant FEC-D or FEC Chemotherapy. American Society for Clinical Oncology Annual Meeting; May 2014; Chicago, IL.
25. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(21): 2005–2014. doi: 10.1056/NEJMoa1510764.
26. Cancer.gov [homepage on the Internet]. National Cancer Institute. Tamoxifen citrate, letrozole, anastrozole, or exemestane with or without chemotherapy in treating patients with invasive RXPONDER breast cancer. Available from: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=692475&version=HealthProfessional>.
27. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347(25): 1999–2009.
28. Buyse M, Loi S, van't Veer L et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(17): 1183–1192.
29. ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Genetic Testing or Clinical Assessment in Determining the Need for Chemotherapy in Women With Breast Cancer That Involves No More Than 3 Lymph Nodes (MINDACT). Identifier: NCT00433589. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00433589>.
30. Nielsen TO, Parker JS, Leung S et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16(21): 5222–5232. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1282.
31. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with Oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2013; 31(22): 2783–2790. doi: 10.1200/JCO.2012.46.1558.
32. Gnant M, Filipits M, Greil R et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol* 2014; 25(2): 339–345. doi: 10.1093/annonc/mdt494.
33. Kronenwett R, Bohmann K, Prinzler J et al. Decentral gene expression analysis: analytical validation of the endopredict genomic multianalyte breast cancer prognosis test. *BMC Cancer* 2012; 12: 456.
34. Denkert C, Kronenwett R, Schlake W et al. Decentral gene expression analysis for ER+/Her2– breast cancer: results of a proficiency testing program for the EndoPredict assay. *Virchows Arch* 2012; 460(3): 251–259. doi: 10.1007/s00428-012-1204-4.
35. Filipits M, Rudas M, Jakesz R et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 2011; 17(18): 6012–6020. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0926.
36. Martin M, Brase JC, Calvo L et al. Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2– breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Res* 2014; 16(2): R38. doi: 10.1186/bcr3642.
37. Fan C, Oh DS, Wessels L et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(6): 560–569.
38. Poulet B, Jamshidian F, Butler S et al. Risk classification of early stage breast cancer as assessed by MammaPrint and Oncotype DX genomic assays. *SABCS 2012*: abstr. #P6-07-03.
39. Shivers SC, Clark L, Esposito N et al. Direct comparison of risk classification between MammaPrint®, Oncotype DX® and MammoStrat® assays in patients with early stage breast cancer. *Cancer Res* December 2013; 73 (Suppl 24): abstr. P6-06-02.
40. Alvarado M, Prasad C et al. A pilot laboratory study comparing the 21-gene assay and PAM50-ROR.
41. Kern P, Rezaei M, Singer CH et al. Genomic testing in international guidelines. *EMJ Oncol* 2013; 1: 68–74.
42. NCCN Breast cancer guidelines. V.2.2015.
43. Harris L, Fritsche H, Mennel R et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(33): 5287–5312.
44. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26(8): 1533–1546. doi: 10.1093/annonc/mdv221.
45. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 (Suppl 5): v8–v30. doi: 10.1093/annonc/mdv298.

Potenciál dlouhých nekódujících molekul RNA v diagnostice nádorových onemocnění

Potential of Long Non-coding RNA Molecules in Diagnosis of Tumors

Gromesová B., Kubackzková V., Bollová B., Sedlaříková L., Ševčíková S.

Babákova myelomová skupina, Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno

Souhrn

Dlouhé nekódující molekuly RNA (long non-coding RNA – lncRNA) jsou definovány jako molekuly o délce více než 200 nukleotidů, které jsou lokalizovány v jádře a cytoplasmě buněk. Přestože u většiny lncRNA jejich konkrétní funkce nejsou dosud známy, je evidentní, že se podílejí na celé řadě biologických procesů. lncRNA hrají klíčové role jak v transkripčních, tak v post-transkripčních regulačních drahách a podílejí se na významných buněčných procesech, jako je proliferace, diferenciace, apoptóza a v neposlední řadě i na patogenezi různých nemocí. Svou deregulací se významně podílejí také na procesech nádorové transformace. V tomto přehledovém článku jsou popsány vlastnosti, funkce a molekulární podstata lncRNA a také jejich diagnostický potenciál. Pozornost je věnována zejména jejich využití u nejčastěji diagnostikovaných nádorových onemocnění v české populaci, a to u kolorektálního karcinomu, karcinomu prsu a prostaty.

Klíčová slova

dlouhé nekódující molekuly RNA – nádorový marker – deregulace lncRNA – solidní nádory

Summary

Long non-coding RNA molecules (lncRNA) are defined as molecules over 200 nucleotides long that are localized in the nucleus and cytoplasm of cells. Although function of most lncRNA is not known, it is obvious that they are involved in various biological processes. lncRNA play a key role in transcriptional as well as post-transcriptional regulatory pathways and are involved in important cell processes, such as proliferation, differentiation, apoptosis but also pathogenesis of various diseases. Their dysregulation is important in steps of tumor transformation. In this review, we will describe the nature, function and molecular basis of these molecules as well as their diagnostic potential. The main focus of this review is the usage of these molecules in the most often diagnosed tumors in the Czech population – colorectal carcinoma, breast and prostate carcinomas.

Key words

long non-coding RNA molecules – tumor markers – lncRNA deregulation – solid tumors

Tato práce byla podpořena grantem Ministerstva zdravotnictví AZV 15-29508A.

This work was supported by the grant of the Czech Ministry of Health AZV 15-29508A.

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.



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

Obdrženo/Submitted: 23. 10. 2015

Přijato/Accepted: 2. 12. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko201620>

Úvod

Je známo, že velikost genomu eukaryotických organismů neodpovídá jejich genetické komplexitě (tzv. paradox hodnoty C). Lidský genom je tvořen 20 000–25 000 geny kódujícími proteiny z celkového množství 3 000 Mbp [1]. To odpovídá přibližně 1,5 % genomu, což je mnohem méně, než se původně předpokládalo [2–4]. Ačkoli sekvence kódující proteiny tvoří pouze minimální část genomu, nejméně 90 % z něj je transkripčně aktivní. To naznačuje, že většinu lidského genomu představují DNA sekvence, které nekódují proteiny. Výsledkem transkripce takovýchto sekvencí je velké množství nekódujících molekul RNA (non-coding RNA – ncRNA). Původně byly tyto molekuly považovány za transkripty evolučně nahromaděného genetického odpadu, tzv. junk

DNA, která vzhledem ke své nízké úrovni exprese není funkční [5–9]. Nedávné studie však prokázaly, že transkripty těchto sekvencí se účastní významných fyziologických, ale i patologických buněčných procesů [4,7].

Celkový počet ncRNA v lidském genomu je stále neznámý, ale prostřednictvím dostupných technologií se odhaduje existence několika desítek tisíc těchto molekul [10]. NcRNA jsou děleny do dvou hlavních skupin na základě jejich velikosti [5,6]:

- malé nekódující RNA (short non-coding RNA – sncRNA), které jsou kratší než 200 nukleotidů (nt) a jsou mezidruhově vysoce konzervované. Patří zde např. mikroRNA (miRNA, 19–24 nt), malé interferující RNA (small interfering RNA – siRNA, 20–25 nt), RNA spojené s Piwi proteinem (Piwi-in-

teracting RNA – piRNA, 24–32 nt) a další;

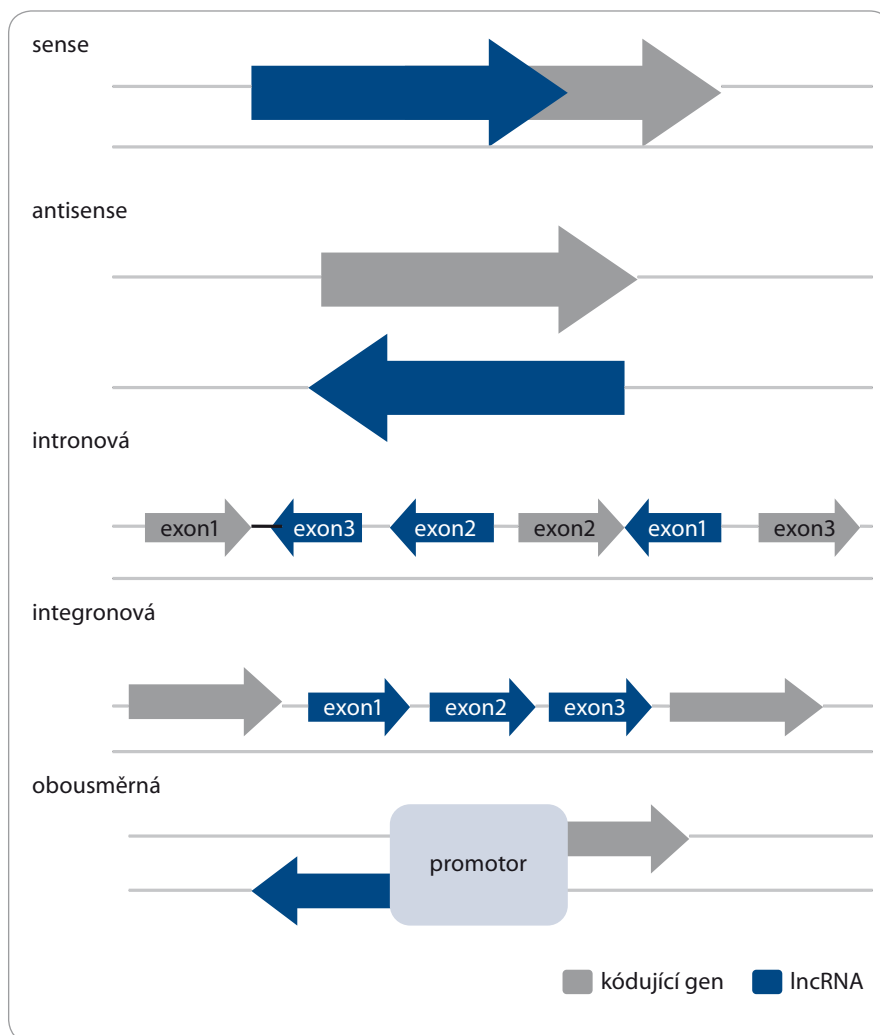
- dlouhé nekódující RNA (long non-coding RNA – lncRNA), které představují transkripty nekódující proteiny o délce větší než 200 nt. Jedná se o rozmanitou a mezi druhy málo konzervovanou skupinu. Molekuly lncRNA představují nejméně prostudovanou a pravděpodobně nejrozsáhlejší rodinu nekódujících molekul RNA [10,11].

Mezi nejznámější molekuly RNA nekódující proteiny patří transferové (transfer RNA – tRNA) a ribozomální (ribosomal RNA – rRNA) RNA [11,12]. Tyto molekuly byly identifikovány před více než 50 lety a svou funkcí se významně podílejí na syntéze proteinů [13]. Studie těchto molekul ukázaly, že ncRNA jsou nedílnou součástí mnoha biologických procesů v živých organismech, vč. člověka.

Vlastnosti lncRNA

Tyto molekuly jsou definovány jako transkripty delší než 200 nt s mediánem okolo 600 nt a obvykle dosahují kratších délek než protein-kódující mediátorové RNA (messenger RNA – mRNA) [14], a to i přesto, že jejich exony i introny bývají delší než u molekul mRNA – většina lncRNA obsahuje pouze dva exony [15].

Jak již bylo zmíněno, sekvence kódující lncRNA pokrývají větší část lidského genomu než sekvence genů kódujících proteiny. Geny pro lncRNA lze nalézt v různých oblastech na všech chromozomech (obr. 1) [11,15]. Nacházejí-li se tyto geny v intergenových oblastech v určité vzdálenosti od kódujících genů, jsou pak tyto molekuly označovány jako dlouhé intergenové nekódující RNA (long non-coding RNA – lincRNA). Pokud se jejich geny nacházejí v intronech různých genů, jde o intronové lncRNA [6,7,11,15–17]. Jsou-li přepisovány ze stejného řetězce jako geny kódující proteiny, hovoříme o „sense“ lncRNA, jsou-li transkribovány z opačného řetězce, jedná se o „antisense“ lncRNA. Také se mohou vyskytovat jako divergentní-obousměrné sekvence, které sdílejí promotor s jiným transkriptem v opačném řetězci [12,18]. Sekvence pro lncRNA se mohou překrývat se sekvencemi jiných transkriptů. Přesto lze



Obr. 1. Typy molekul lncRNA podle lokalizace genů v genomu.

Tab. 1. Příklady klasifikace lncRNA [6,13,16,18].

Klasifikace	Kategorie lncRNA	Funkce	Příklad
podle genomové lokalizace	intergenové = lincRNA	regulují expresi sousedních genů a vzdálených genomových sekvencí	MALAT1, HOTAIR, lincRNA-p21
	intronové lncRNA	mohou regulovat expresi svých genomových partnerů	DMD lncRNA
	sense lncRNA	mohou fungovat jako RNA i jako protein kódující gen	SRA
	antisense lncRNA	působí na komplementární cíl	BACE1-AS, HOTAIR
	obousměrné lncRNA		eRNA
podle způsobu aktivace	in cis-aktivující lncRNA	působí v místě transkripce k ovlivnění exprese sousedních genů, posilují chromatin modifikující komplexy	AIR, Xist, COLDAIR, MEG3
	in trans-aktivující lncRNA	působí dál od místa syntézy, regulují genomovou expresi vzdálenějších genů	HOTAIR, GAS5
podle specifické charakteristiky	enhancer RNA = eRNA	některé řídí expresi sousedních genů; jsou důležité při tvorbě chromozomálních smyček, které nesou zesilovače blíže k promotorům	ncRNA-a1, Evf-2, p53 eRNA
	aktivující geny = lncRNA-a	transkribují intergenové lncRNA	ncRNA-a1-7
	transkribované z ultra konzervovaných oblastí = T-UCR	některé regulují miRNA, mohou být cílem miRNA	uc.283+, uc.338, uc.160+
	RNA obsahující telomerové repetice	pomáhají udržovat integritu telomerického heterochromatinu	TERRA

jejich lokalizaci v genomu využít jako jeden z přístupů klasifikace.

Ohromné množství a neúplné informace o těchto molekulách činí klasifikaci lncRNA velmi obtížnou. Další komplikací je skutečnost, že stejné vlastnosti a funkce mohou být sdíleny více molekulami. lncRNA lze dělit např. podle výše zmíněné genomové lokalizace, vlivu na DNA sekvence, mechanismu funkcí [6] nebo pomocí specifických charakteristik (tab. 1) [18].

O molekulárních a biologických vlastnostech lncRNA je doposud známo jen omezené množství informací. V několika ohledech jsou však podobné genům kódujícím proteiny [11,14,15,18–20]. Molekuly lncRNA jsou přepisovány RNA polymerázou II nebo III podle struktury jejich promotorových sekvencí [5,10,11,19]. Přepis RNA polymerázou III byl prokázán u molekul lncRNA, které mají funkční úlohu v transkripčním mechanismu RNA polymerázy II [10]. Taktéž mohou být molekuly lncRNA upraveny post-transkripčními modifikacemi (5' čepička, 3' polyadenylace), jako je tomu u mRNA. Přítomnost 3' poly (A) konce je u těchto molekul zodpovědná za poměrně vyso-

kou stabilitu [11,14,15,20]. Není-li molekula polyadenylována, může se na jejím 3' konci nacházet trojšroubovice, která taktéž slouží ke stabilizaci molekuly [21].

Geny pro lncRNA podléhají epigenetickým regulacím – modifikacím histonů, které se však mohou odlišovat od modifikací histonů genů kódujících proteiny probíhají např. modifikace H3K4me3 a H3K3me6, u molekul lncRNA dochází k modifikaci H3K4me2/3, H3K9ac a H3K27ac [11,14].

Obecně jsou lncRNA méně stabilní než mRNA a zdá se, že jejich stabilita závisí i na jejich různých vlastnostech, např. na genomové lokalizaci (intergenové lncRNA jsou stabilnější než intronové), na sestřihu (molekuly podléhající sestřihu jsou stabilnější) nebo na buněčné lokalizaci (jaderné se mohou rozpadat dříve než lncRNA lokalizované v cytoplazmě) [11]. Po post-transkripčních úpravách přechází mRNA do cytoplazmy, kde dochází k translaci do proteinů. U lncRNA je translace znemožněna nepřítomností otevřených čtecích rámců (open reading frame – ORF) nebo jejich nedostatečnou dél-

kou (ORF jsou kratší než 100 aminokyselin) [5,7,12,15]. Nižší kódující potenciál může vysvětlovat častější lokalizaci lncRNA v jádře než v cytoplazmě, což bylo prokázáno fluorescenční *in situ* hybridizací (FISH) [13–15,18,19,22].

lncRNA se vyznačují nízkou expresí ve srovnání s hladinou exprese genů kódujících proteiny, avšak jejich exprese je tkáňově specifická a je rozdílná v různých vývojových stádiích člověka, za fyziologických i patologických podmínek. Z toho vyplývá, že lncRNA se účastní důležitých biologických procesů, jako je alternativní sestřih, epigenetické regulace, transkripce, translace, regulace buněčného cyklu, proteinové lokalizace, ale také diferenciace buněk, vč. hematopoézy, proliferace, apoptózy a např. i procesů souvisejících s maligní transformací [11,15,19].

Konzervace lncRNA

lncRNA se nacházejí u různých živočišných druhů, jejich přítomnost byla popsána také u rostlin, kvasinek, prokaryot, a dokonce i virů [6]. Přestože se vyskytují u široké škály organismů, jejich obrovská rozmanitost vypovídá o špatné kon-

zervaci mezi druhy, na rozdíl od sncRNA, které jsou mezidruhově významně konzervovány [4,8,23]. Celkově jsou lncRNA konzervovány méně než proteiny kódující geny, ale naopak více než introny nebo náhodné intergenové oblasti [8,15,20,24]. Existují čtyři možné varianty konzervace lncRNA [12,17,25]:

1. Konzervace nukleotidové sekvence – je podobná konzervaci genů kódujících proteiny. Obvykle bývají zachovány pouze krátké úseky sekvence, což vysvětluje, proč se lncRNA tak rychle vyvíjejí a často postrádají ortology u jiných druhů.
2. Konzervace struktury za předpokladu, že molekuly lncRNA jsou skládány do sekundárních či terciárních struktur. Tyto struktury jsou důležitější pro zachování jejich funkcí, a proto jsou pravděpodobně přednostně konzervovány před sekvencemi nukleotidů.
3. Konzervace jejich funkce – vzhledem k nedostatečným znalostem o funkcích lncRNA se frekvence tohoto typu zachování nedá odhadnout.
4. Konzervace transkripce genového lokusu pro lncRNA – transkripce ze stejného lokusu ovlivňuje i genovou expresi sousedních genů.

Všechny tyto čtyři způsoby konzervace se mohou vzájemně kombinovat. Přestože jsou lncRNA špatně konzervovány, jejich promotorové oblasti jsou ve srovnání s exony mnohem více zachovány. Stupeň konzervace je téměř stejný jako u promotorů mnoha genů kódujících proteiny [20]. Překvapivým objevem se staly lncRNA, které jsou transkribovány z tzv. ultrakonzervovaných oblastí (UCR) [16,18]. Tyto oblasti jsou delší než 200 párů bází a jsou zcela konzervovány u různých živočišných druhů, vč. člověka. Transkripty těchto oblastí se označují jako T-UCR a jejich vlastnosti nejsou ještě zcela známy.

Funkce lncRNA

Vzhledem k nízkým hladinám exprese a špatné konzervaci primární sekvence těchto molekul se v minulosti předpokládalo, že lncRNA nehrají významnou roli v buněčných funkcích. Neustále se však ukazuje, že tato představa byla mylná. Ačkoli u nově objevených transkriptů je

jako indikátor funkčního významu široce používána evoluční konzervace [25], u lncRNA je více než konzervace sekvence nukleotidů pro zachování funkce důležitější konzervace jejich sekundární či terciární struktury [26].

Přestože u většiny lncRNA jejich konkrétní funkce nejsou dosud známy, je evidentní, že se podílejí na celé řadě biologických procesů [15,27]. O tom, na jakých procesech se lncRNA budou podílet, rozhoduje mimo jiné jejich lokalizace v buňce. Na rozdíl od mRNA většina transkriptů lncRNA zůstává v jádře, kde se podílejí na imprintingu, modifikaci chromatinu a především na regulaci genové exprese [4,15,28–30]. lncRNA, které jsou transportovány do cytoplazmy, se zde účastní sestřihu mRNA, regulace translace nebo mohou sloužit jako prekurzory pro sncRNA [15]. Vzhledem k množství procesů, kterých se molekuly lncRNA účastní, není nepřekvapivé, že jejich deregulace se může podílet na vzniku mnoha lidských onemocnění, vč. těch nádorových.

Jednou z hlavních funkcí lncRNA je ovlivňování DNA, mohou regulovat genovou expresi, a to buď in cis (např. lncRNA Xist, Kcnq1ot1), nebo in trans (HOTAIR) [29,31]. Cis působící lncRNA vedou epigenetické regulátory k jejich místu transkripce, zatímco jsou samy transkribovány. Tímto způsobem mohou pozitivně či negativně regulovat expresi sousedních genů [24]. Zatímco trans působící lncRNA regulují expresi genů na větší vzdálenosti. Mohou tak regulovat i expresi genů umístěných na jiných chromozomech, než na kterých jsou samy geny pro lncRNA lokalizovány [30–32]. lncRNA mohou vytvářet různé interakce s DNA, např. RNA:DNA heteroduplex nebo RNA:DNA:DNA triplex [31].

Molekuly lncRNA své funkce zprostředkovávají většinou spojením s různými proteinovými komplexy, např. chromatin modifikujícími komplexy, které epigeneticky modifikují DNA, či s transkripčními faktory, které ovlivňují transkripci cílených genů [20,24,33–35].

Molekulární podstata funkce lncRNA

Existují čtyři molekulární mechanismy, tzv. archetypy (obr. 2), prostřednictvím

kterých molekuly lncRNA vykonávají své předpokládané funkce [4,6]:

1. Signál – Signal

lncRNA mohou působit jako signály, protože jejich transkripce nastává v konkrétním čase a na konkrétním místě a jejich exprese je specifická pro určitý buněčný typ. Některé tyto lncRNA mají regulační funkci, jiné jsou pouze jako vedlejší produkty transkripce. Jako příklad může sloužit molekula COLDAIR (cold assisted intronic noncoding RNA) nebo XIST (X inactive-specific transcript). Molekula XIST je signálem pro lncRNA TSIX (XIST antisense RNA), která molekulu XIST potlačuje.

2. Návnada – Decoy

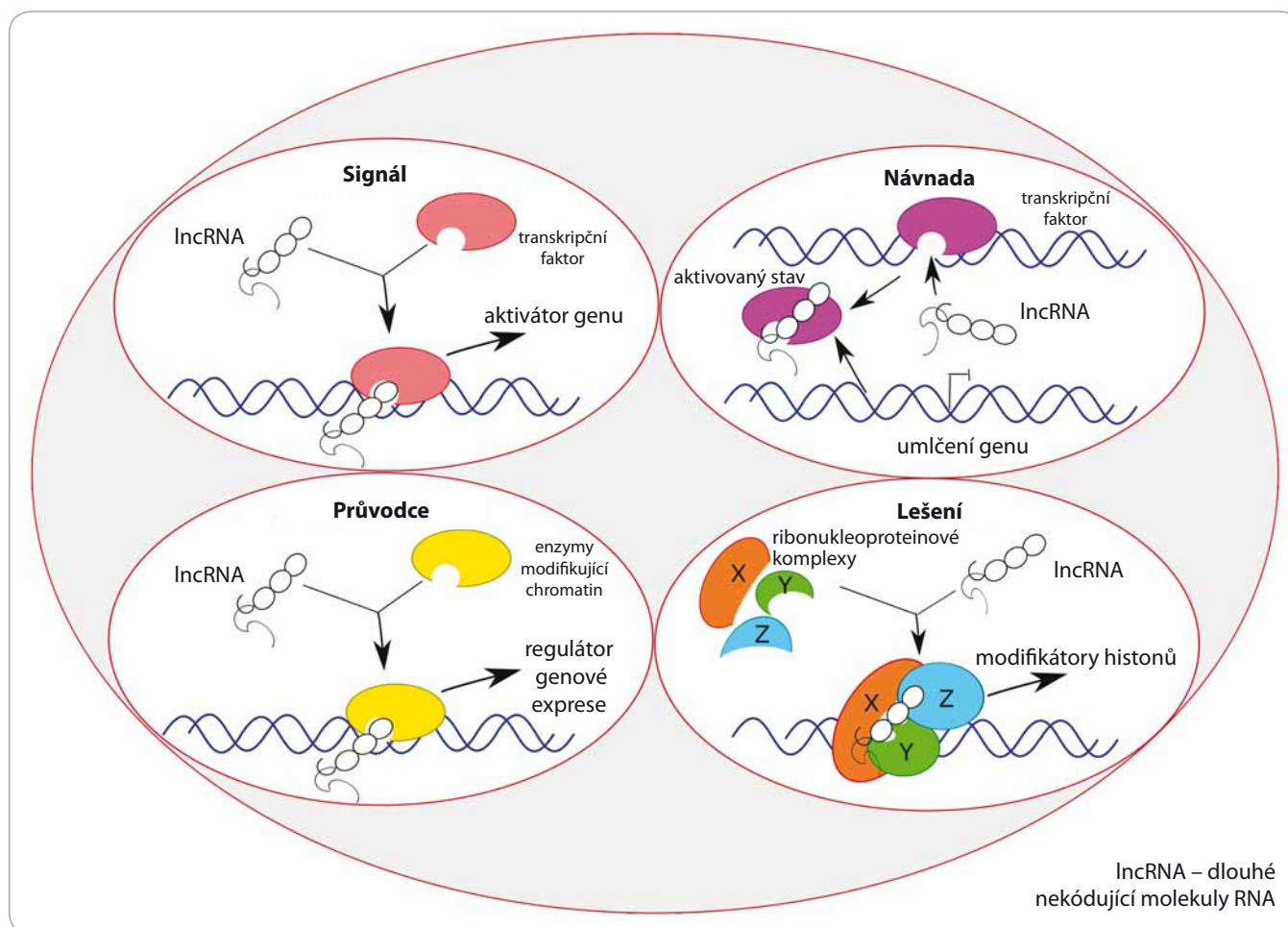
Transkripty lncRNA se vážou na cílové proteiny a brání tak jejich navázání na DNA. Vyvažují RNA vazebné proteiny, které jsou samy sobě transkripčními faktory, chromatinové modifikátory nebo jiné regulační faktory. Příkladem jsou molekuly PANDA (P21 associated ncRNA DNA damage activated) a TERRA (telomeric repeat-containing RNAs).

3. Průvodce – Guide

Tyto lncRNA vážou proteiny a přímo lokalizují ribonukleoproteinové komplexy ke konkrétním cílovým místům. Příkladem jsou molekuly XIST a HOTAIR (hox transcript antisense intergenic RNA). Molekula XIST váže polycomb represivní komplex 2 (PRC2), který propaguje epigenetické umlčení individuálního chromozomu X [36]. Molekula HOTAIR je transkribována z lokusu HOXC, váže se na PRC2, poté dochází k trimetylaci H3K27 a transkripčnímu umlčení lokusu HOXD [30].

4. Lešení – Scaffold

lncRNA zde slouží jako centrální vzor pro shromáždění více proteinů pro tvorbu ribonukleoproteinových komplexů, které stabilizují jaderné struktury, nebo působí jako modifikátory chromatinu a histonů. Příkladem je molekula HOTAIR, která může vázat dva různé komplexy modifikující histony (např. PRC2 a LSD1/CoREST/REST komplexy) a slouží jako molekulární lešení pro jejich propojení [35].



Obr. 2. Typy molekulárních mechanismů lncRNA – tzv. funkční „archetypy“ – signál, návnada, průvodce a lešení.

Každá z molekul lncRNA nepracuje prostřednictvím pouze jednoho molekulárního mechanismu, ale k dosažení jejich biologické funkce využívá různé kombinace těchto čtyř archetypů [4]. Například molekula HOTAIR využívá archetyp 3 a 4.

lncRNA u nádorových onemocnění

Kancerogeneze je víceetapový a velmi složitý proces, při kterém dochází k nahromadění genetických i epigenetických změn. V průmyslově vyspělých zemích je pravděpodobnost vzniku nádoru během života jedince poměrně vysoká. Přestože dochází k výrazným pokrokům v léčebných postupech, nádorová onemocnění stále patří mezi nejčastější příčiny úmrtí u všech věkových skupin v populaci. U nádorových onemocnění jsou vysoce sledovanými jevy vznik a šíření metastáz a také relaps nemoci.

Záměrem vědců je tedy nalézt vhodné diagnostické, prognostické a prediktivní biomarkery, jež by napomohly v diagnostice nádorových onemocnění. Molekuly lncRNA by také mohly sloužit jako potenciální terapeutické cíle.

U mnoha nádorových onemocnění dochází k deregulaci lncRNA, které se podílejí na procesech nádorové transformace. lncRNA se u různých nádorových onemocnění vyznačují změnami jejich exprese [7,28,30,37,38], které jsou pravděpodobně vývojově a tkáňově specifické [37].

lncRNA se účastní vývoje nádorových onemocnění ve třech různých drahách [39]. Za prvé mohou lncRNA působit jako onkogeny nebo onkogenní regulátory. Příkladem může být působení molekuly H19 (imprinted maternally expressed transcript) u karcinomu tlustého střeva [40]. Jako onkogen působí rovněž molekula HOTAIR, jejíž ex-

prese je nízká v normálním epitelu prsní tkáně, ale vysoká u primárního karcinomu prsu a také v případech metastatických lézí [41]. Vyšší hladiny exprese molekuly HOTAIR byly patrné také v nádorové tkáni pacientů ve IV. stadiu kolorektálního karcinomu (colorectal cancer – CRC) oproti zdravým kontrolám [42]. Dalším příkladem je molekula MALAT1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1), která je široce exprimována ve zdravé lidské tkáni [43,44], ale k její zvýšené expresi taktéž dochází u šesti různých typů nádorů [38,39,45,46]. Za druhé mohou být lncRNA spojovány se vznikem metastáz a prognózou onemocnění, což dokládá studie, ve které použitím kvantitativní PCR (polymerázová řetězová reakce) byla zjištěna zvýšená exprese molekuly HOTAIR u pacientů s karcinomem prsu. Tato molekula se jevila jako významný prediktor nadcházejících metastáz

a úmrtí pacientů [41]. A nakonec lncRNA mohou sloužit také jako tumor supresorové geny podporující tumor supresorové dráhy. Příkladem je molekula MEG3 (maternally expressed 3), která může stimulovat transaktivaci zprostředkovanou p53 a také potlačení syntézy DNA [26]. Dalším příkladem je molekula GAS5 (growth arrest-specific 5), která byla prokázána u několika druhů nádorů (např. u melanomu, karcinomu prsu a prostaty) [47,48], ačkoli její funkce nebyla dosud plně objasněna.

Přestože je počet molekul lncRNA vysoký, pravděpodobně pouze relativně malé množství z nich je zahrnuto do patogeneze nádorových onemocnění [49]. V tomto přehledovém článku jsou popsány molekuly lncRNA, které hrají významnou roli u třech nejčastěji diagnostikovaných zhoubných nádorových onemocnění v české populaci, a to CRC, karcinomu prsu a prostaty.

Karcinom prsu

Prsní žláza je orgán, který po celý život podstupuje cykly vývoje a regrese [50]. Je zde tedy vysoká pravděpodobnost maligní transformace, a proto není zcela překvapivé, že karcinom prsu patří spolu s karcinomem kůže mezi nejčastější nádorová onemocnění žen. Karcinom prsu se může vyvinout i u mužů, ale tvoří pouze asi 1 % všech případů. Každý rok je v ČR toto onemocnění nově diagnostikováno u více než 6 000 žen. Ačkoli je léčba karcinomu prsu jednou z nejúspěšnějších, každoročně tomuto onemocnění podlehnou přibližně 2 000 žen [51].

Díky úsilí mnoha vědeckých skupin bylo objeveno množství lncRNA molekul, které se jeví jako vhodné biomarkery, jsou jimi např. molekuly HOTAIR a ZFAS1 (ZNFX1 antisense RNA 1) [30,41,52].

Molekula HOTAIR je exprimována z HOXC lokusu, který se nachází v oblasti 12q13.13 [30]. Spolu s PRC2 komplexem trimetyluje lysin histonu H3 v pozici 27 na lokusu HOXD, čímž inhibuje jeho genovou expresi a mění jeho cíl [30,41]. Molekula HOTAIR se také podílí na vzniku metastáz karcinomu prsu tím, že umlčuje několik tumor supresorových genů nádorových buněk (např. *HOXD 10*, *PGR*, protokadherinová ge-

nová rodina). Gupta a jeho výzkumný tým ve své studii uvedli, že v normálním epitelu prsu je exprese molekuly HOTAIR nízká, ale u primárního karcinomu prsu a u metastatických lézí dochází k jejímu zvýšení. Pacienti s vysokou expresí molekuly HOTAIR měli také horší prognózu pro celkové přežití a pro vznik metastáz oproti pacientům s nízkou expresí této molekuly [41].

Molekula ZFAS1 je antisense transkript k 5' konci protein kódujícího genu *ZNFX1* [52], jenž se může podílet na reparaci DNA. Tato molekula, exprimovaná z lokusu v oblasti 20q13.13, pravděpodobně působí jako represor proliferace a diferenciace. Jejím vyřazením u buněčné linie prsního epitelu došlo ke zvýšení buněčné proliferace a diferenciace, což poukazuje na její funkci nádorového supresoru. U karcinomu prsu je hladina molekuly ZFAS1 snížena oproti normální prsní tkáni. Snížená exprese ZFAS1 by tedy mohla být markerem pro diagnostiku karcinomu prsu.

Detailnější informace ohledně studií jednotlivých molekul lncRNA jsou zahrnuty v tab. 2.

Karcinom prostaty

Karcinom prostaty patří mezi nejčastěji diagnostikovaná nádorová onemocnění u mužů. V ČR každoročně onemocní karcinomem prostaty přibližně 7 000 mužů, z nichž asi 1 500 na toto onemocnění umírá [51]. V počátečních fázích se u většiny pacientů neobjevují žádné příznaky, čímž dochází k záchytné nemoci až v pozdějších stadiích [53]. V současnosti se karcinom prostaty primárně testuje pohmatem skrze rektum a pomocí krevního testu na přítomnost prostatického specifického antigenu, který je vylučován specifickými buňkami prostaty. Problémem tohoto testu je, že i když je pozitivní, nemusí se jednat výhradně o karcinom prostaty. Pozitivní výsledek se může objevit i u jiných zdravotních obtíží prostaty, jako je např. benigní hyperplazie nebo zánět. Proto je snaha najít nové biomarkery, které by pomohly odlišit pacienty s karcinomem prostaty od pacientů s jiným nemaligním onemocněním tohoto orgánu.

Mezi studované molekuly patří např. PCAT-1 (prostate cancer-associated tran-

script 1) a PCA3 (prostate cancer antigen 3) [54,55].

Molekula PCAT-1 patří do skupiny 121 neanotovaných transkriptů PCAT, které jsou schopny od sebe odlišit vzorky benigní, vzorky lokalizovaných maligních nádorů a vzorky metastatické [54]. Gen pro tuto ncRNA je lokalizován na chromozomu 8q24, kde se nachází jednonukleotidový polymorfismus (single nucleotide polymorphisms – SNP) asociovaný s karcinomem prostaty a onkogen c-MYC. Tento lokus je u nádorových onemocnění často amplifikován, což naznačuje, že může být spojen s dalšími aspekty nádorové biologie. Molekula PCAT-1 může korelovat s expresí onkoproteinu EZH2, který vykazuje zvýšenou expresi u solidních nádorů, a společně se tak podílejí na vzniku metastáz [56,57]. PCAT-1 může působit dvěma způsoby: prvním, ve kterém PRC2 reprimuje PCAT-1, a druhým, kde PRC2 nereprimuje PCAT-1, ta zůstává aktivní a podporuje buněčnou proliferaci. Molekuly PCAT-1 a PRC2 mohou proto charakterizovat rozdílné podskupiny karcinomu prostaty [54]. Molekula PCAT-1 byla také testována u buněčných linií karcinomu prsu a plic a u 19 normálních tkáňových typů. Výsledky však ukázaly, že její zvýšená exprese je specifická pouze pro karcinom prostaty, a to především u metastatických a high-risk lokalizovaných nádorů.

Molekula PCA3 je lokalizována v oblasti 9q21-22 [55]. Její přesná funkce v jádře není dosud známa, ačkoli existuje hypotéza, že má regulační funkci v rámci exprese nebo dělení genů [58]. U většiny pacientů s karcinomem prostaty je PCA3 vysoce exprimována, zatímco u zdravých jedinců a pacientů s nemaligními onemocněními prostaty jsou hodnoty PCA3 nízké [55,59]. V případě jiných typů nádorů byla analýza exprese PCA3 negativní. Dalo by se tedy říci, že vysoká hladina PCA3 je specifická pouze pro karcinom prostaty, díky čemuž mohl být vyvinut neinvazivní specifický test na přítomnost této molekuly v moči. První verze tohoto testu byla vyvinuta společností DiagnoCure a od roku 2006 je v Evropě schválen Progens test od společnosti Gen-Probe.

Detailnější informace ohledně studií jednotlivých molekul lncRNA jsou zahrnuty v tab. 2.

Tab. 2. Shnutí studií jednotlivých lncRNA k daným karcinomům.

			nádorová tkáň	přilehlá normální tkáň	hladina významnosti	bez příznakové přežití delší 5 let	celkové přežití delší 5 let	bez příznakové přežití delší 15 let	celkové přežití delší 15 let	senzitivita	specifita	AUC-ROC hodnota	reference
Karcinom prsu	HOTAIR	počet vzorků	132	6									[41]
		zvýšená hladina*	44 (125× vyšší)			< 60%	~ 70%	~ 25%	~ 50%				
		snížená hladina*	88			~ 80%	> 90%	~ 75%	~ 80%				
		hladina významnosti				p = = 0,004	p = = 0,005	p = = 0,004	p = = 0,005				
	ZFAS1	počet vzorků	12	12									[52]
		zvýšená hladina*	–										
		snížená hladina*	5 (párové vzorky) 2,0× nižší		p = 0,08								
			7 (nepárové vzorky) 2,7× nižší		p = 0,09								
Karcinom prostaty	PCA3	počet vzorků	31	16									[61]
		zvýšená hladina*	31 (34× vyšší)		p < 0,0001							0,98	
		snížená hladina*	–										
	PCA3	počet vzorků	56	18									[59]
		zvýšená hladina*	53 (10–100× vyšší)										
		snížená hladina*	–										
	PCAT-1	počet vzorků	33 (metasta- tická) + 81 (lokalizovaná)	39									[57]
		zvýšená hladina*	33 (metasta- tická)							70,80 %	88,30 %		
		snížená hladina*	–										
Kolorektální karcinom	PRN CR1	počet vzorků	141 (meta- statická) + + 313 (lokalizovaná)	595									[39]
		zvýšená hladina*	454										
		snížená hladina*	–										
	LOC 285194	počet vzorků	81	81									[63]
		zvýšená hladina*	33		p < 0,05	~ 90%							
		snížená hladina*	48		p < 0,001	~ 65%							
		hladina významnosti				p = = 0,010							

*Hladina jednotlivých lncRNA u daných karcinomů porovnána s hladinou jednotlivých lncRNA v odpovídající přilehlé tkáni.

Kolorektální karcinom

CRC je nejčastější maligní nádorové onemocnění tlustého střeva a konečníku nejen v ČR, ale i ve světě. Každý rok je CRC nově diagnostikován u 8 000 lidí, kdy až polovina z nich na toto onemocnění umírá [51]. I přes vysoký výskyt tohoto onemocnění je stále velmi obtížné určit, které faktory jsou pro vývoj CRC nejpodstatnější [42].

Většina případů CRC se objevuje sporadicky a vyvíjí se pomalu z prekancerózních benigních polypů na maligní adenokarcinom a v nejhorším případě vede až ke vzniku vzdálených metastáz, které jsou fatální až pro 20 % pacientů s CRC. Pro přesnou diagnostiku a adekvátní léčbu je důležitá identifikace molekul odpovědných za nádorovou progresi [60]. Pro predikci metastáz bylo určeno a ověřeno jen několik málo genů, které by mohly představovat vhodné biomarkery [61]. Z těchto důvodů je nezbytné pokračovat v hledání nových diagnostických, prognostických a prediktivních markerů.

Do popředí zájmu vědců se dostávají molekuly LOC285194 a PRNCR1 (prostate cancer non-coding RNA 1) [39,60,62].

Gen pro LOC285194 je lokalizován v oblasti 3q13.31 [60]. Hladina jeho exprese je významně nižší u nádorové tkáně ve srovnání s přilehlou normální tkání, což naznačuje roli nádorového supresoru. Analýzy ukázaly, že nízká exprese LOC285194 koreluje s některými klinicko-patologickými faktory, např. s větší velikostí nádoru, s vyšším stadiem nemoci a s přítomností vzdálených metastáz. Pacienti s nízkou hladinou LOC285194 vykazovali kratší dobu přežití. Hladina exprese LOC289154, histologický stupeň, hloubka nádoru, vznik metastáz, cévní a nervová invaze a stupeň progresu nádoru se ukázaly jako statisticky významné prognostické faktory. Nicméně vztah mezi expresí LOC289154 a vývojem a/nebo progresí CRC zatím nebyl zcela objasněn.

Molekula PRNCR1 je lncRNA, která je spojována především s karcinomem prostaty [39]. Tato molekula je lokalizována v oblasti 8q2 [63], kde se nachází několik SNP, které mohou mít vliv na proces sestřihu a stabilitu konformace mRNA. To má za následek modifikaci jejich in-

teragujících partnerů [62] a také možnou souvislost se vznikem rizikového stadia CRC. SNP rs13252298 a rs1456315 jsou spojeny s významně sníženým rizikem CRC, avšak polymorfismus rs1456315 spolu s rs7007694 a také rs16901946 souvisí s velikostí a mírou diferenciací nádoru [39].

Detailnější informace ohledně studií jednotlivých molekul lncRNA jsou zahrnuty v tab. 2.

Závěr

Přestože dosud byla popsána funkce pouze jen u omezeného množství lncRNA, význam těchto molekul je výrazně patrný. Pozornost vědců se obrací na využití těchto molekul jako potenciálních biologických markerů různých patologických stavů, u kterých dochází k jejich deregulaci. V případě nádorových onemocnění jsou změny exprese lncRNA spojovány se vznikem, progresí, tvorbou metastáz a recidivou onemocnění. V současnosti se do popředí zájmu dostávají cirkulující formy lncRNA nacházejících se v tělních tekutinách člověka (periferní krev, moč).

Doposud nejlépe popsanou lncRNA je molekula PCA3, jež je tkáňově specifická pro prostatickou tkáň a k její zvýšené expresi dochází u nádorově transformovaných buněk prostaty. Na základě získaných dat byl vyvinut komerční test Progensa sloužící k detekci karcinomu prostaty. Právě tento konkrétní příklad poukazuje na to, jak velký diagnostický potenciál tyto molekuly skýtají. Stále je však nezbytné provedení dalších studií vedoucích k odhalení jejich funkcí a tím klinického využití těchto molekul.

Literatura

1. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004; 431(21): 931–945.
2. Bertone P, Stolc V, Royce TE et al. Global identification of human transcribed sequences with genome tiling arrays. *Science* 2004; 306(24): 2242–2246.
3. Kapranov P, Cheng J, Dike S et al. RNA maps reveal new RNA classes and a possible fiction for pervasive transcription. *Science* 2007; 316(8): 1484–1488.
4. Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol Cell* 2011; 43(16): 904–914. doi: 10.1016/j.molcel.2011.08.018.
5. Calore F, Lovat F, Garofalo M. Non-coding RNAs and cancer. *Int J Mol Sci* 2013; 14(8): 17085–17110. doi: 10.3390/ijms140817085.

6. Ma L, Bajic VB, Zhang Z. On the classification of long non-coding RNAs. *RNA Biol* 2013; 10(6): 924–933. doi: 10.4161/rna.24604.
7. Maruyama R, Suzuki H. Long noncoding RNA involvement in cancer. *BMB Rep* 2012; 45(11): 604–611.
8. Ponjavic J, Ponting CP, Lunter G. Functionality or transcriptional noise? Evidence for selection within long non-coding RNAs. *Genome Res* 2007; 17(5): 556–565.
9. Šána J, Faltejsková P, Svoboda M et al. Dlouhé nekódující RNA a jejich význam u nádorových onemocnění. *Klin Onkol* 2012; 25(4): 246–254.
10. Ayers D. Long non-coding RNAs: novel emergent biomarkers for cancer diagnostics. *J Cancer Res Treat* 2013; 1(2): 31–35.
11. Morceau F, Chateauvieux S, Gaigneaux A et al. Long and short non-coding RNAs as regulators of hematopoietic differentiation. *Int J Mol Sci* 2013; 14(7): 14744–14770. doi: 10.3390/ijms140714744.
12. Knauss JL, Sun T. Regulatory mechanisms of long noncoding RNAs in vertebrate central nervous system development and function. *Neuroscience* 2013; 235(3): 200–214. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.01.022.
13. Ernst C, Morton CC. Identification and function of long non-coding RNA. *Front Cell Neurosci* 2013; 7: 168. doi: 10.3389/fncel.2013.00168.
14. Li CH, Chen Y. Targeting long non-coding RNAs in cancer: progress and prospects. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45(8): 1895–1910. doi: 10.1016/j.biocel.2013.05.030.
15. Derrien T, Johnson R, Bussotti G et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression. *Genome Res* 2012; 22(9): 1775–1789. doi: 10.1101/gr.132159.111.
16. Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nature* 2011; 12(12): 861–874. doi: 10.1038/nrg3074.
17. Han BW, Chen YQ. Potential pathological and functional links between long noncoding RNAs and hematopoiesis. *Sci Signal* 2013; 6(289): re5. doi: 10.1126/scisignal.2004099.
18. Garitano-Trajala A, Agirre X, Prosper F et al. Long non-coding RNA in haematological malignancies. *Int J Mol Sci* 2013; 14(8): 15386–1522. doi: 10.3390/ijms140815386.
19. Alvarez-Dominguez JR, Hu W, Gromatzky AA et al. Long noncoding RNAs during normal and malignant hematopoiesis. *Int J Hematol* 2011; 99(5): 531–541. doi: 10.1007/s12185-014-1552-8.
20. Guttman M, Amit I, Garber M et al. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals. *Nature* 2009; 458(7235): 223–227.
21. Wilusz JE, JnBaptiste CK, Lu LY et al. A triple helix stabilizes the 3' ends of long noncoding RNAs that lack poly(A) tails. *Genes Dev* 2012; 26(21): 2392–2407.
22. Deng G, Sui G. Noncoding RNA in oncogenesis: a new era of identifying key players. *Int J Mol Sci* 2013; 14(9): 18319–18349. doi: 10.3390/ijms140918319.
23. Wang H, Wang L, Erdjument-Bromage H et al. Role of histone H2A ubiquitination in Polycomb silencing. *Nature* 2004; 431(7010): 873–878.
24. Ørom UA, Derrien T, Beringer M et al. Long noncoding RNAs with enhancer-like function in human cells. *Cell* 2010; 143(1): 46–58. doi: 10.1016/j.cell.2010.09.001.
25. Diederichs S. The four dimensions of noncoding RNA conservation. *Trends Genet* 2014; 30(4): 121–123. doi: 10.1016/j.tig.2014.01.004.
26. Zhang X, Rice K, Wang Y et al. Maternally expressed gene 3 (MEG3) noncoding ribonucleic acid: isoform structure, expression and functions. *Endocrinology* 2010; 151(3): 939–947. doi: 10.1210/en.2009-0657.
27. Dinger ME, Amaral PP, Mercer TR et al. Long noncoding RNAs in mouse embryonic stem cell pluripotency and

- differentiation. *Genome Res* 2008; 18(9): 1433–1445. doi: 10.1101/gr.078378.108.
28. Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: insights into functions. *Nature* 2009; 10(3): 155–159. doi: 10.1038/nrg2521.
29. Pandey RR, Mondal T, Mohammad F et al. Kcnq1ot1 antisense noncoding RNA mediates lineage-specific transcriptional silencing through chromatin-level regulation. *Mol Cell* 2008; 32(2): 232–246. doi: 10.1016/j.molcel.2008.08.022.
30. Rinn JL, Kertesz M, Wang JK et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs. *Cell* 2007; 129(7): 1311–1323.
31. Hung T, Chang HY. Long noncoding RNA in genome regulation: prospects and mechanisms. *RNA Biol* 2010; 7(5): 582–585.
32. Huarte M, Guttman M, Feldser D et al. A large intergenic noncoding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response. *Cell* 2010; 142(3): 409–419. doi: 10.1016/j.cell.2010.06.040.
33. Guttman M, Donaghey J, Carey BW et al. LincRNAs act in the circuitry controlling pluripotency and differentiation. *Nature* 2011; 477(7364): 295–300. doi: 10.1038/nature10398.
34. Khalil AM, Guttman M, Huarte M et al. Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromatin-modifying complexes and affect gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(28): 11667–11672. doi: 10.1073/pnas.0904715106.
35. Tsai MC, Manor O, Wan Y et al. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. *Science* 2010; 329(5992): 689–693. doi: 10.1126/science.1192002.
36. Zhao J, Sun BK, Erwin J Aet al. Polycomb proteins targeted by a short repeat RNA to the mouse X chromosome. *Science* 2008; 322(5902): 750–756. doi: 10.1126/science.1163045.
37. Gibb EA, Vucic EA, Enfield KS et al. Human cancer long non-coding RNA transcriptomes. *PLoS One* 2011; 6(10): e25915. doi: 10.1371/journal.pone.0025915.
38. Guffanti A, Iacono M, Pelucchi P et al. A transcriptional sketch of a primary human breast cancer by 454 deep sequencing. *BMC Genomics* 2009; 10: 163. doi: 10.1186/1471-2164-10-163.
39. Li L, Sun R, Liang Y et al. Association between polymorphisms in long non-coding RNA PRNCR1 in 8q24 and risk of colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32: 104. doi: 10.1186/1756-9966-32-104.
40. Barsyte-Lovejoy D, Lau SK, Boutros PC et al. The c-Myc oncogene directly induces the H19 noncoding RNA by allele-specific binding to potentiate tumorigenesis. *Cancer Res* 2006; 66(10): 5330–5337.
41. Gupta RA, Shah N, Wang KC et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature* 2010; 464(7291): 1071–1076. doi: 10.1038/nature08975.
42. Kogo R, Shimamura T, Mimori K et al. Long noncoding RNA HOTAIR regulates polycomb-dependent chromatin modification and is associated with poor prognosis in colorectal cancers. *Cancer Res* 2011; 71(20): 6320–6326. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1021.
43. Ji P, Diederichs S, Wang W et al. MALAT-1, a novel non-coding RNA, and thymosin β_4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene* 2003; 22(39): 8031–8041.
44. Hutchinson JN, Ensminger AW, Clemson CM et al. A screen for nuclear transcript identifies two linked non-coding RNAs associated with SC35 splicing domains. *BMC Genomics* 2007; 8: 39.
45. Lin R, Maeda S, Liu C et al. A large noncoding RNA is a marker for murine hepatocellular carcinomas and a spectrum of human carcinomas. *Oncogene* 2007; 26(6): 851–858.
46. Luo JH, Ren B, Keryanov S et al. Transcriptomic and genomic analysis of human hepatocellular carcinomas and hepatoblastomas. *Hepatology* 2006; 44(4): 1012–1024.
47. Morrison LE, Jewell SS, Usha L et al. Effects of ERBB2 amplicon size and genomic alternations of chromosomes 1, 3, and 10 on patient response to trastuzumab in metastatic breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2007; 46(4): 397–405.
48. Smedley D, Sidhar S, Birdsall S et al. Characterization of chromosome 1 abnormalities in malignant melanomas. *Genes Chromosomes Cancer* 2000; 28(1): 121–125.
49. Huarte M, Rinn JL. Large non-coding RNAs: missing links in cancer? *Hum Mol Genet* 2010; 19(2): 152–161. doi: 10.1093/hmg/ddq353.
50. Máješ O, Daneš J, Skovajsová M et al (eds). Mamo.cz – Program mamografického screeningu v České republice [online]. Masarykova univerzita, Brno; 2015. [citováno 26. září 2015]. Dostupné z: <http://www.mamo.cz>.
51. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al (eds). Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, Brno; 2005. [citováno 23. září 2015]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
52. Askarian-Amiri ME, Crawford J, French JD et al. SNORD-host RNA Zfas1 is a regulator of mammary development and a potential marker for breast cancer. *RNA* 2011; 17(5): 878–891. doi: 10.1261/rna.2528811.
53. Cz.movember.com [internetová stránka]. The november foundation – celosvětová charitativní organizace, Česká republika; [aktualizováno 2015; citováno 26. září 2015]. Dostupné z: <http://cz.movember.com>.
54. Prensner JR, Iyer MK, Balbin OA et al. Transcriptome sequencing across a prostate cancer cohort identifies PCAT-1, an unannotated lincRNA implicated in disease progression. *Nat Biotechnol* 2011; 29(8): 742–749. doi: 10.1038/nbt.1914.
55. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999; 59(23): 5975–5979.
56. Kleer CG, Cao Q, Varambally S. EZH2 is a marker of aggressive breast cancer and promotes neoplastic transformation of breast epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(20): 11606–11611.
57. Varambally S, Dhanasekaran SM, Zhou M et al. The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer. *Nature* 2002; 419(6907): 624–629.
58. Meng FJ, Shan A, Jin L et al. The expression of a variant prostate-specific antigen in human prostate. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11(3): 305–309.
59. De Kok JB, Verhaegh GW, Roelofs RW et al. DD3/PCA3, a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. *Cancer Res* 2002; 62(9): 2695–2698.
60. Qi P, Xu M, Ni S et al. Low expression of LOC285194 is associated with poor prognosis in colorectal cancer. *J Transl Med* 2013; 11: 122. doi: 10.1186/1479-5876-11-122.
61. Ge X, Chen Y, Liao X et al. Overexpression of long non-coding RNA PCAT-1 is a novel biomarker of poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Med Oncol* 2013; 30(32): 588. doi: 10.1007/s12032-013-0588-6.
62. Chung S, Nakagawa H, Uemura M et al. Association of a novel long non-coding RNA in 8q24 with prostate cancer susceptibility. *Cancer Sci* 2011; 102(1): 245–252. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01737.x.
63. Pal P, Xi H, Guha S et al. Common variants in 8q24 are associated with risk for prostate cancer and tumor aggressiveness in men of European ancestry. *Prostate* 2009; 69(14): 1548–1556. doi: 10.1002/pros.20999.

The Role of Heat Shock Proteins in Leukemia

Úloha bielkovín tepelného šoku v leukémii

Klikova K., Pilchova I., Stefanikova A., Hatok J., Dobrota D., Racay P.

Department of Medical Biochemistry, Jessenius Faculty of Medicine, Comenius University, Martin, Slovak Republic

Summary

Heat shock proteins (HSPs) HSP27, HSP70 and HSP90 are molecular chaperones; their expression is increased after exposure of cells to conditions of environmental stress, including heat shock, heavy metals, oxidative stress, or pathologic conditions, such as ischemia, infection, and inflammation. Their protective function is to help the cell cope with lethal conditions. The HSPs are a class of proteins which, in normal cells, are responsible for maintaining homeostasis, interacting with diverse protein substrates to assist in their folding, and preventing the appearance of folding intermediates that lead to misfolded or damaged molecules. They have been shown to interact with different key apoptotic proteins and play a crucial role in regulating apoptosis. Several HSPs have been demonstrated to directly interact with various components of tightly regulated caspase-dependent programmed cell death. These proteins also affect caspase-independent apoptosis by interacting with apoptogenic factors. Heat shock proteins are aberrantly expressed in hematological malignancies. Because of their prognostic implications and functional role in leukemias, HSPs represent an interesting target for antileukemic therapy. This review will describe different molecules interacting with anti-apoptotic proteins HSP70 and HSP90, which can be used in cancer therapy based on their inhibition.

Key words

heat shock proteins – inhibitors – leukemia – apoptosis

Súhrn

Bielkoviny tepelného šoku (heat shock proteins – HSPs) HSP27, HSP70 a HSP90 sú molekulárne šaperóny, ktorých expresia sa zvyšuje ovplyvnením buniek po pôsobení enviromentálneho stresu, akými sú tepelný šok, ťažké kovy, oxidačný stres alebo pri patologických podmienkach ako napr. ischemia, infekcia a zápal. Ich protektívna úloha pomáha bunke vyrovať sa s letálnymi podmienkami. HSPs sú skupina bielkovín, ktoré v zdravých bunkách zodpovedajú za udržanie homeostázy, za interakciu s rôznymi bielkovinovými substrátmi na zabezpečenie ich správneho zbalenia, zabráňujú zbalovaniu intermediátorov, ktoré vedú ku tvorbe chybné zbalených alebo poškodených molekúl. Ukázalo sa, že interagujú s rôznymi kľúčovými bielkovinami a zohrávajú úlohu v regulácii apoptózy. Viaceré bielkoviny tepelného šoku preukázali priamu interakciu s rozličnými zložkami úzko regulovanej kaspázovo-závislej programovanej bunkovej smrti. Tieto bielkoviny rovnako ovplyvňujú kaspázovo-nezávislú dráhu apoptózy väzbou s apoptickými faktormi. Bielkoviny tepelného šoku sú odlišne exprimované v hematologických malignitách. Z dôvodu ich asociácie a úlohy v leukémiách, HSPs predstavujú zaujímavý cieľ v antileukemickej terapii. Tento prehľadový článok opisuje rôzne molekuly intaragujúce s antiapoptotickými bielkovinami HSP70 a HSP90, ktoré by mohli byť využité v nádorovej terapii na základe ich inhibície.

Kľúčové slová

bielkoviny tepelného šoku – inhibitory – leukémia – apoptóza

This work was supported by grant „Career growth opportunities in research and development in the field of medical sciences“ (IMTS 26110230067), operation program Education, assoc. prof. Stasko, 2012–2015.

Táto práca bola podporená grantom „Zvýšenie možností kariérneho rastu vo výskume a vývoji v oblasti lekárskeho vied“ (IMTS 26110230067), operačný program Vzdelávanie, doc. MUDr. Ján Staško, PhD., mim. prof., 2012–2015.

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.



RNDr. Katarína Klikova, PhD.

BIOMED

Department of Medical Biochemistry
Jessenius Faculty of Medicine
Comenius University
Mala Hora 11161/4D
036 01 Martin
Slovak Republic
e-mail: klikova@jfm.uniba.sk

Submitted/Obdržané: 7. 8. 2015

Accepted/Prijaté: 11. 10. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko201629>

Introduction

The group of proteins involved in folding and unfolding of other proteins were originally called stress proteins or heat shock proteins (HSPs). They are found in all living organisms, from bacteria to humans [1]. HSPs were first discovered in 1962 by Ritossa as a set of highly conserved proteins whose expression was induced in salivary gland chromosome puffs of *Drosophila melanogaster* in response to transient exposures to elevated temperatures. The cellular response to stress is induced at the molecular level by induced synthesis of heat shock proteins [2]. HSPs have been classified into six families according to their molecular sizes: the small HSPs (between 15–30 kDa), HSP40, HSP60, HSP70, HSP90 and HSP100 [3]. Within each family, there are members that are constitutively or inducibly regulated and/or targeted to different compartments. The functions of HSP90 are in the cytosolic and nuclear compartments, whereas the function of GRP94 is an analogue of endoplasmic reticulum. The members of the HSP70 family are located in cytosol; for example, the major inducible HSP70 (called HSP70 or HSP72) or the constitutively expressed HSC70, mtHSP70 is a mitochondrial protein, whereas GRP78 is localized in the endoplasmic reticulum [4]. HSPs with high molecular weight (e.i. HSP70 and HSP90) are ATP dependent chaperones that require co-chaperones to modulate their conformation and binding to ATP. The function of HSP70, ATP dependent molecular chaperone, is to assist in folding of newly synthesized polypeptides, the assembly of multi-protein complexes and the transport of proteins across cellular membranes. The HSP70 co-chaperones are proteins like HSP40, CHIP, HOP, HIP, BAG-1 and BAG-3. Co-chaperones of HSP90 include proteins such as Cdc37, p23, Aha1, PP5, HOP and CHIP. The small HSPs are ATP independent chaperones [5,6]. The pleiotropic activities of HSPs can contribute to tumorigenesis because they play an essential role as molecular chaperones that provide the cancer cells with an opportunity to alter protein activities, components of cell

cycle, kinases and other proteins that influence cell growth [7]. The abnormally high activities and/or expressions of HSP27, HSP70 or HSP90 are increased after different kinds of stimuli including oxidative stress, hyperthermia, radiation, ligation to death receptors or addition of anticancer drugs [8]. The small family of transcription factors called heat shock factors (HSFs) are the regulators of stress-inducible expression of *HSP* genes. They bind consensus heat shock elements (HSEs) which are located at various distances upstream of the site of transcription initiation [9]. It is known that the stress-induced formation of homotrimer of HSF1 and a number of post-translation modifications convert the factor into an active form that moves toward a nucleus and binds within the 5' promoter regions of *HSP* genes that is critical point to trigger of *HSP* transcription. In humans, three heat shock factors HSF1, HSF2 and HSF4 have been characterized. The ubiquitously expressed HSF1 has a pivotal role in the stress-induced expression of *HSP* genes. Activation of HSF2 happens during inhibition of the ubiquitin-dependent proteasome, hemin-induced cell differentiation or in specific stages of development [10,11]. HSF4 constitutively binds to DNA and appears to be preferentially expressed in human tissues, such as heart, pancreas, skeletal muscle, brain and lung. It has been suggested to be an inhibitor of stress-induced gene expression [12,13]. HSF4 consists of two isoforms HSF4a and HSF4b, which are derived by alternative RNA splicing events. HSF4b has the transcriptional potential, whereas HSF4a does not [13–16]. HSF4 may have physiological roles during development [17]. It has been shown recently that mutations of HSF4 are associated with dominant inherited cataracts in humans [18]. The group of dr. Fujimoto has found that HSF4 has a major HSE-binding activity specifically in the lens extract. They generated mice in which the *HSF4* gene was mutated. The anomalies of the lens revealed novel *HSF4* target genes that are essential for cell growth and differentiation [19]. The over-expression of HSFs has been associated with therapeutic resistance and with a poor

clinical outcome in acute leukemias and myelodysplastic syndrome [20,21]. In this way, HSPs may have important therapeutic implications and they can be targeted by specific drugs and/or inhibitors.

HSPs in apoptosis

One of the mechanisms to maintain cancer cell survival are the cytoprotective functions of stress-inducible *HSP* proteins, such as HSP27, HSP70 and HSP90. The metabolic and signal transduction pathways are extensively rewired in the cancer cells, thereby becoming dependent on these proteins. Their anti-apoptotic effect is associated with key effectors of apoptosis (Fig. 1) [8]. HSP70 has an important role at the death receptors level because it binds to DR4/5 (death receptors 4 and 5), thereby inhibiting TRAIL-induced assembly and activity of DISC (death inducing signaling complex) [22]. Antiapoptotic protein HSP70 binds and blocks c-Jun N-terminal Kinase (JNK) activity at the pre-mitochondrial level. The activation of JNK signaling pathway and activation of caspase 3 is induced by deficiency of HSP70 that triggers apoptosis by hyperosmolarity [23]. Inhibition of Bax translocation and its insertion by HSP70 is a consequence of prevention to permeabilize the mitochondrial membrane and to release cytochrome c and apoptosis inducing factor (AIF) [24]. It has been demonstrated that HSP70 and HSP90 bind to the apoptotic protease activating factor 1 (Apaf-1) and inhibit its oligomerization and further recruitment of procaspase-9 to the apoptosome [25]. The lysosomal membrane permeabilization is inhibited by HSP70 thereby preventing proteases cathepsins to release [26,27]. The genes coding for HSPs are induced in hemin-induced differentiation of human K-562 erythroleukemic cells [28]. One of another mechanism of HSPs is the subcellular localization that determines whether a cell is to die or to differentiate. Lanneau with his colleagues have demonstrated that a nuclear HSP70 has the essential role for erythroid differentiation. HSP70 and caspase-3 are accumulated in the nucleus of the erythroblast during formation of red blood cells [29,30]. The erythropoiesis requi-

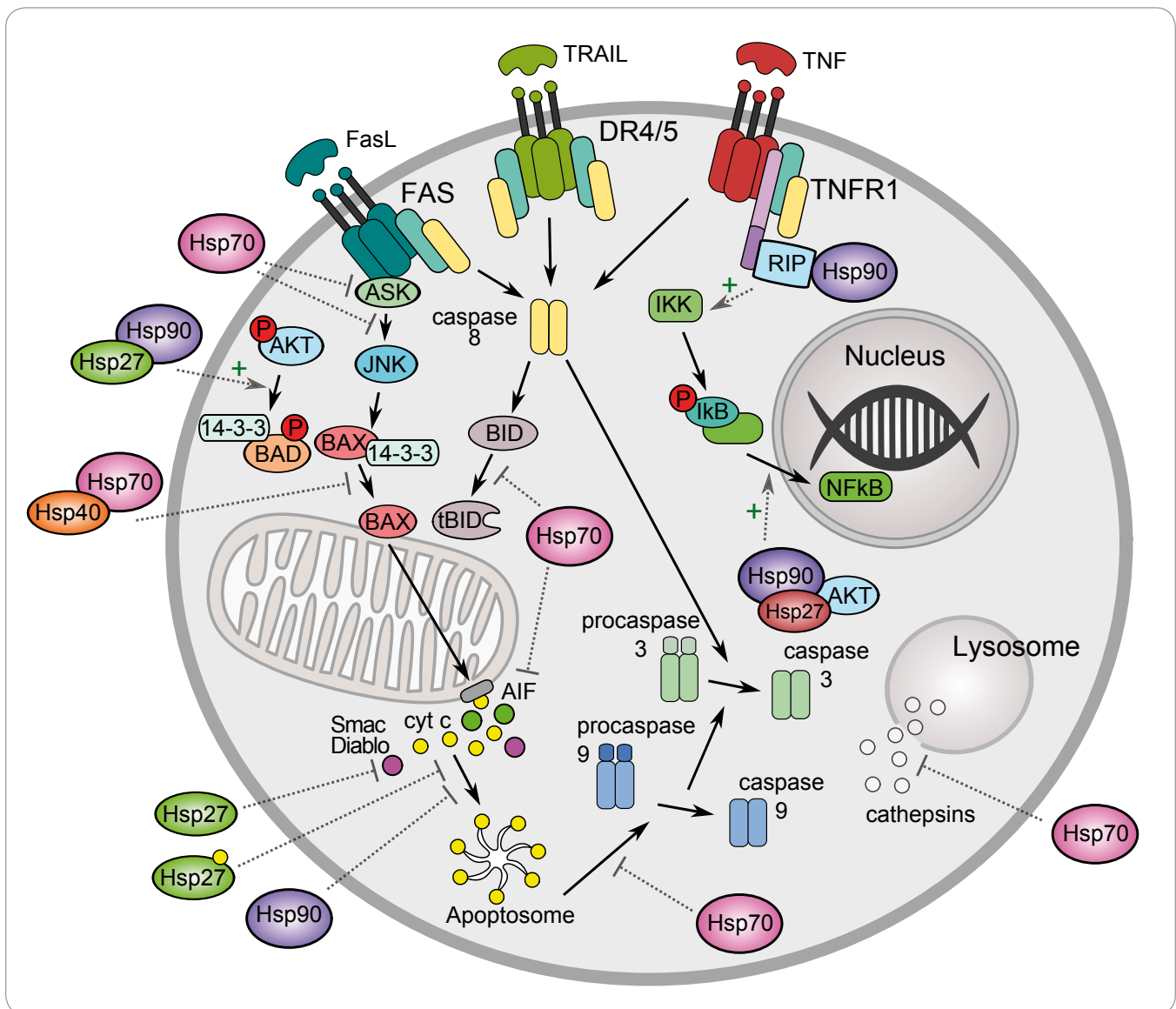


Fig. 1. Regulation of the intrinsic and extrinsic apoptotic signaling pathway by the heat shock proteins HSP27, HSP40, HSP70 and HSP90 (+ activation, – inhibition).

res transcription factor GATA-1 which directly binds to HSP70. As a result, erythroblasts continue their differentiation process instead of dying by apoptosis [31].

Antiapoptotic function of HSP90 can be explained by its chaperone role assuring the stability and activity of different cellular proteins, kinases and transcription factors, such as NF- κ B, p53, Akt, Raf-1 and JNK. It has been demonstrated that *HSP90 α* gene expression could be repressed by p53 in UV-irradiated cells [32]. HSP90 interacts with and stabilizes receptor RIP (receptor interacting protein). Upon ligation of TNFR-1,

RIP-1 is recruited to the receptor and promotes the activation of NF- κ B and JNK. Degradation of RIP-1 in the absence of HSP90 precludes activation of NF- κ B mediated by TNF- α and sensitizes cells to apoptosis [33]. NF- κ B signaling pathway is regulated by HSP90 via IKK complex, which is composed of two catalytic p65/p50 subunits and one regulatory subunit – I κ B [34]. The anti-apoptotic action of HSP90 is reflected by its capacity to interact with phosphorylated serine/threonine kinase Akt/PKB, a protein that generates a survival signal in response to growth factor stimulation. Interaction HSP90 with

phosphorylated Akt leads to phosphorylation of proapoptotic Bcl-2 family protein Bad and caspase-9, leading to their inactivation and to cell survival [35]. Akt has been shown to phosphorylate I κ B kinase, which results in promotion of NF- κ B mediated inhibition of apoptosis [36].

HSP90 structure

HSP90 is abundantly expressed in the cytoplasm of most human cells and makes up 1–2% of cytosolic proteins [37]. Five isoforms of HSP90 have been identified so far: HSP90AA1 (HSP90 α 1), HSP90AA2 (HSP90 α 2), HSP90AB1 (HSP90 β), HSP90B1

(GRP94), TRAP1 (mitochondrial HSP90), HSP90N is an artefact [38]. Prominent cytoplasmic isoforms are HSP90 α (inducible form) and HSP90 β (constitutive form) that are expressed by two distinct genes [39]. All of the mammalian HSP90 isoforms share a similar structure. HSP90 exists as a homodimer, which contains three relevant domains: A: the C-terminal dimerization domain contains EEVD motif that enables the binding to tetratricopeptide repeat-binding (TRP) domain of cochaperones, B: the charged middle linker region with high affinity for co-chaperones and the client proteins, and C: the adenine binding N-terminal domain [40,41], which is absent in HSP90N [42]. The N-terminal dimerization of HSP90 stimulates the intrinsic and essential ATPase activity which is controlled by set of accessory proteins called co-chaperones [43].

HSP90 client proteins

The chaperone function of HSP90 ensures the correct conformation, intracellular localization, activity and proteolytic turnover of a various proteins that are implicated in cell growth, differentiation and survival [44]. HSP90 client proteins play a role upon binding and hydrolysis of ATP and in the conformational changes of HSP90. The essential role of HSP90 is important for stability and function of many oncogenic client proteins that include apoptotic mediators (Bcl-2, Apaf-1), cell cycle regulatory proteins (hTERT, CDK4), tumor suppressor genes (*p53*) [45], transcription factors (HSF-1, HIF-1), signaling molecules (Src, Lck, Akt, Raf-1), steroid hormone receptors, such as estrogen, androgen, progesterone, glucocorticoid receptors and mutant fusion kinase (BCR-ABL) [44]. Inhibition of HSP90 ATPase activity disrupts the "folding cycle", which involves multiple co-chaperone proteins leading to the destabilization, ubiquitination and degradation of client proteins, such as signaling proteins (the ligand-dependent transcription factors) or signal transducing kinases by the proteasome [39].

HSP70 structure

The stress inducible form of heat shock protein HSP70 is upregulated by HSF.

HSP70 protects cells from apoptosis, both upstream and downstream of the effector caspase activation [46]. HSP70 inhibits the apoptotic pathway by binding to Bax and Apaf-1 preventing them from continuing the apoptotic cascade [29]. A novel HSP70 co-chaperone called HSP70 binding protein 1 (HspBP1), an intracellular protein abundant in tissue [47], was found to bind to the ATPase domain of HSP70 and inhibit its ability to refold denatured proteins [48]. The molar ratio of HspBP1 to HSP70 in cells might be expected to be an important determinant of the interaction between these two proteins as well as of the function of the resulting complex [49]. The role of HSP70 as ATP dependent molecular chaperone is to assist in folding of newly synthesized polypeptides, to assemble the multi-protein complexes and to transport the proteins across cellular membranes [50]. HSP70 contains two distinct functional domains: a peptide binding domain (PBD) includes a carboxyl-terminal chaperone EEVD motif which is responsible for substrate binding and refolding, and the amino-terminal ATPase domain (ABD) [37].

HSP70 client proteins

The ABD domain releases the client proteins of HSP70 after ATP hydrolysis. The co-chaperones bind to HSP70 and regulate its chaperone function. There are three classified groups of HSP70 co-chaperones: 1. the co-chaperones with J-domain are large group that binds to the HSP70 ABD and stimulate the low ATPase activity of this chaperone, such as HSP40, 2. the nucleotide exchange factor co-chaperones catalyze the release of ADP which is necessary for completion of HSP ATPase cycle, such as BAG-1, HSP110 and HSPB1, 3. the TPR domain co-chaperones that bind to the C-terminal EEVD motif, such as Hop and CHIP. Both of them are essential co-chaperones of HSP70 and HSP90 complexes and CHIP has an ubiquitin ligase activity that is implicated in the ubiquitination of HSP client proteins [37]. BAG-1 is the apoptosis regulatory protein interacting with HSP70 that simultaneously regulates the activities of proteins, such

as Bcl-2 and Raf-1. HSP70/BAG-1 complex regulates the cell growth in the response of the stress and activity of Raf-1/Erk kinase [51,52].

Overexpression of HSP90 and HSP70 in hematological malignancies

The basal level of HSP protein expression is low or absent in normal, non-transformed cells and tissues. In contrast, the HSPs are abundantly expressed in hematological malignancies, including lymphoid diseases and chronic (CML) or acute myeloid leukemias (AML). Cancer cells need high levels of HSPs for their survival [53]. Over 90% of cases of CML possess a human fusion oncogene *Bcr-Abl* as a result of reciprocal translocation between chromosome 9 and 22 [54]. *Bcr-Abl* positive cells are characterized by increased proliferation with high resistance to anti-leukemia drugs [55]. HSP70 and HSP90 bind and stabilize BCR-ABL tyrosine kinase and were found to be overexpressed in CML blast crisis and in cell line K562 established from CML primary cells [56]. The cell proliferation could be stimulated by upregulation of HSP70 and HSP90 through the control of BCR-ABL tyrosine kinase functions, which phosphorylates and activates Akt that, in turn, inactivates Bad and caspase-9 and phosphorylates STAT5. Phosphorylated STAT5 binds DNA and increases the expression of anti-apoptotic protein Bcl-xL. In contrast, when the activity of tyrosine kinase BCR-ABL and PI-3K is inhibited with imatinib or wortmannin, decreased expression of HSP70 and downregulation of STAT5 activity were observed [22]. The conformational stability and activation of mutant oncoproteins, such as c-Kit, FLT3-ITD or BCR-ABL, are strongly dependent on HSPs, leading to poor prognosis in AML [57]. The inhibition of HSP90 using 17-AAG reduces the level of the FLT3-ITD, downstream STAT5 activity [58]. In peripheral blood and bone marrow of patients diagnosed with *de novo* acute myeloblastic leukemia as well as in leukemia cell lines (K-562, Jurkat and CCRF-CEM), increased expression of HSP90 α at the level of mRNA was observed [49]. Simi-

Tab. 1. HSP70 inhibitors used in hematological malignancies.

HSP70 inhibitors	Clinical status	Combination	Disease	NCF/references
AG-858	phase II	with Gleevec	chronic myeloid leukemia	NCT00058747
VER-155008	<i>in vivo</i>	w/o alvespimycin	<i>de novo</i> diagnostic acute myeloid leukemia patient	[68]
MAL3-101	<i>in vitro</i>	w/o bortezomib, MG-132	peripheral blood mononuclear cells and bone marrow cells	[85]
2-phenylethynyl-sulfonamide/PFT-μ	<i>in vitro</i>	w/o tanespimycin, vorinostat, sorafenib	the human cell lines KG-1a (acute myeloid leukemia), NALM-6 (B-precursor acute lymphoblastic leukemia), TOM-1 (B-precursor acute lymphoblastic leukemia; <i>Bcr-Abl</i> positive), Jurkat, BE-13 (both T-cell leukemia) and K562 (chronic myeloid leukemia, blast crisis)	[86]
methylene blue	<i>in vitro</i>	no	K562 (chronic myeloid leukemia) and its multidrug resistance derivative K562-Lucena 1	[87]

lar results were published in the study by Thian et al. where they investigated the expression of HSP90α in different leukemia cell lines (HL-60, NB4, Molt-4) and human bone marrow mononuclear cells derived from acute leukemia patients. In the untreated patients and in patients in remission, higher expression of HSP90α compared to cells from healthy individuals was observed [59]. In our study, we found significantly higher protein levels of HSP27 ($p < 0.001$), HSP70 ($p < 0.001$), HSP90α ($p < 0.001$), HSP90β ($p < 0.001$) and GRP75 ($p < 0.05$) in K-562 cells compared to HL-60 cells while difference in GRP78 protein level between analyzed cell lines was not significant. The highest differences were observed in the levels of HSP27 (30.9 fold higher expression in K-562 cells) and HSP70 (14.5 fold higher expression in K-562) [60].

HSPs inhibitors – pharmacological targets

As molecular chaperons, HSP90 and HSP70 have been implicated in pathogenesis of multiple diseases, such as leukemia [61–64], neurodegenerative disorders [65], cancer [66], and infectious disease [67]. HSPs are interesting targets in therapy of hematological malignancies because of their antiapoptotic and tumorigenic properties [68]. Several oncogenic kinases, such as receptor

tyrosine kinase FLT3 involved in AMLs, fusion proteins NPM-ALK and BCR-ABL involved in chronic myeloid leukemia and anaplastic large-cell lymphomas are client proteins for HSP90 [69,70]. Studies in *Bcr-Abl* human leukemia cells suggest that HSP70 is a promising therapeutic target for reversing drug resistance, probably due to its ability to inhibit caspase-dependent and caspase-independent death pathways both upstream and downstream of the mitochondrial signaling [22,71]. One of the strategies to modulate intracellular regulatory pathways is to develop several direct inhibitors of HSP70 and HSP90 that would be useful alone but also in combination with other drugs in leukemia treatment.

The inhibitors of HSP70

One of the contributing factors of HSP70 is its strong connection to apoptosis; relatively little progress has been made in bringing HSP70 inhibitors to the clinic [72]. The complexity of HSP70 functions (e.g. folding, degradation, trafficking and remodeling) and its ubiquitous expression patterns create numerous challenges in designing safe and effective therapeutics [73]. Specific HSP70 inhibitors are now investigated in preclinical models but only one of these agents, AG-858, has already reached clinical trials (Tab. 1) [74].

HSP70 inhibitors fall into three basic classes:

1. small molecule inhibitors,
2. aptamers,
3. antibodies [75].

The class of the small molecule inhibiting HSP70 is represented by e.g. pifithrin-μ (PFT-μ), identified as a specific inhibitor of inducible HSP70 (Tab. 1). PFT-μ interferes with the carboxyterminal peptide-binding domain (PBD) of HSP70 and disrupts its association with client proteins [76]. The first study demonstrating significant antileukemic *in vitro* effects of PFT-μ alone and in combination with different antineoplastic drugs had been evaluated in ALL and AML cell lines as well as in primary AML blasts [77].

The second class of inhibitors are DNA aptamers, such as JH6, JH19, and K19 [78] or RNA aptamers, for example Antisoma [79] that are isolated from a large pool of nucleic acids by selection process called SELEX. Aptamers have the ability to bind to proteins and specifically inhibit their functions with minimal or no harmful side-effects [80]. Only few HSP70-targeting aptamers were developed, one example is the most potent aptamer A17 that binds to the NBD of HSP70 and disrupts the function of HSP70 [81]. The dual testing of aptamers with HSP70/HSP90 inhibitors could be the next step in leukemia treatment. The

mechanism of action of HSP70 aptamers in leukemia is still unknown.

The third strategy for developing HSP70 inhibitors utilizes the immune system. Exciting new strategies that might affect future anti-leukemia immunotherapy include treatment using monoclonal antibodies [82]. The role of HSP70 antibody on virus production was investigated. Incubation of two rabbit transformed T-cell lines; RH/K30 (asymptomatic) and RH/K34 (leukemogenic) with rabbit anti-HSP70 antibodies prevented the production of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) specifically in the leukemogenic cell line. The results indicated a relationship between HSP70 and virus production [83]. Recently developed monoclonal antibody, cmHSP70.1, was used in treatment of colon cancer mouse model (CT26) that led to a significantly decreased tumor weight and volume [84]. It is the only HSP70-targeted therapy currently in clinical trials (clinicaltrials.gov).

An adenosine-derived compound binding to amino-terminal ATPase domain of HSP70 is called VER-155008. It inhibits the chaperone activity of proteins of the HSP70 family [37]. VER-155008 caused a dose-dependent inhibition of cytokine-dependent AML cell proliferation both in suspension cultures and in a colony forming assay. HSP70 inhibition has both anti-leukemic and pro-apoptotic effects when tested alone, and the combination of VER-155008 and 17-DMAG (Tab. 1) inhibitors of HSP90 seems to have additive anti-leukemic effects for primary human AML cells *in vitro* [67]. Methylene blue (MB) is a phenothiazine with radio and photosensitizing properties and anti-tumor activity. The group of dr. Kirszberg has shown that MB (Tab. 1) was capable of inhibiting the *in vitro* growth of erythroleukemic cells with multidrug resistance (MDR). Lymphocytes and erythroleukemic cells were much more sensitive to the effects of MB than melanoma cells and melanocytes [87]. In our study, we have documented that the effect of methylene blue was different on the relative viability of both leukemic cell lines K-562 and HL-60. MB at concent-

ration 1 $\mu\text{mol/l}$ and higher, decreased cell viability of HL-60 already after 24 hours. Impact of methylene blue on the viability of K-562 was slow and potent decrease of relative viability was observed after 72 hours of incubation (not published).

Inhibitors of HSP90

Inhibition of HSP90 function has been shown to cause degradation of client proteins via the ubiquitin-proteasome pathway [88], which results in depletion of multiple oncoproteins, in down-regulation of signals propagated through oncogenic signaling pathways and modulation of the malignant phenotype [89].

Inhibitors of HSP90 are classified into four groups:

1. benzoquinone ansamycines and their derivatives,
2. radicicol and its derivatives,
3. small synthetic inhibitors,
4. other inhibitors [90].

Geldanamycin (GM) is a benzoquinone ansamycin, which inhibits the ATPase activity of HSP90 by competing with ATP for binding to the N-terminal nucleotide binding site, leading in ubiquitin mediated proteosomal degradation of HSP90 client proteins [91]. GM was never evaluated in clinical trials because of its poor solubility, limited *in vivo* stability and significant hepatotoxicity in animals [92,93]. Geldanamycin analogues have been developed that maintain similar anticancer activities but with an improved toxicity profile. 17-AAG (17-allylamino-17-desmethoxygeldanamycin) entered Phase I trials in 1999 and first therapeutic activity has been seen in melanoma, breast cancer, prostate cancer and multiple myeloma [94]. It is now in clinical trials [95], which mainly focus on specific HSP90 chaperoning targets, such as leukemia expressing *Bcr-Abl* and *Her-2* positive breast cancer [96,97]. 17-AAG has low water-solubility, instability in solution and a lack of oral bioavailability (Tab. 2) [37]. The N,N-dimethylethylamino analogue of 17-AAG (17-DMAG), more water-soluble, has entered Phase I clinical trials in various types of leukemia (Tab. 2) and displa-

yed higher oral bioavailability, tolerable toxicity, increased stability compared with 17-AAG [98]. 17-DMAG with arsenic trioxide has emerged as a promising therapeutic combination since they synergize to induce apoptosis and mitotic arrest in leukemic cells [99].

Another hydroquinone hydrochloride analogue of 17-AAG is IPI-504 (Retaspimycin) that has improved water solubility properties (Tab. 2) [100]. IPI-504 has entered the Phase III clinical trials to evaluate its potential for treating Ph-chromosome positive CML that has become resistant to therapy with tyrosine kinase inhibitors [101].

Geldanamycin-derived product, such as 17-AAG, is being clinically tested in combination with chemotherapeutic imatinib (STI-571). This agent is an effective therapy for CML characterized by the expression of the oncoprotein BCR-ABL [102]. Since BCR-ABL is a client HSP90 protein, a combination with 17-AAG is being tested in phase I clinical trials in *Bcr-Abl* positive leukemia with encouraging results [103].

A new approach to targeting HSP90 began with the observation that the antibiotic novobiocin binds with low affinity to a C-terminal region of HSP90 resulting in disruption of HSP90 chaperone activity with subsequent depletion of several client proteins, including Her-2, Raf-1 and mutant p53 [104,105]. More potent analogs of novobiocin have been developed, designated KU135, binds directly to HSP90 and suppresses cell proliferation of Jurkat T-lymphocytes. KU135 was found to be a potent inducer of mitochondria-mediated apoptosis and caused G2/M arrest of leukemic cells. Indeed, KU135 was found to exert more potent antiproliferative effects than 17-AAG [106].

The second group of HSP90 inhibitors are radicicol and its derivatives. Radicicol, a natural macrocyclic antifungal antibiotic isolated from the fungus *Monocillium nordinii*, binds to the N-terminal ATP pocket of HSP90 leading to destabilization of HSP90-client proteins, such as Raf-1 [107]. Radicicol displays strong anti-tumor properties *in vitro* but not *in vivo* probably because of its chemical instability in tumor xenografts models [108]. This scaffold has led to gene-

Tab. 2. HSP90 inhibitors used in hematological malignancies.

HSP90 inhibitors	Clinical status	Combination	Disease	NCF/references
alvespimycin (17-DMAG)	phase I	no	relapsed chronic lymphocytic leukemia, small lymphocytic lymphoma and B-cell prolymphocytic leukemia	NCT01126502
tanespimycin (17-AAG)	phase I	w/o rituximab	B-cell chronic lymphocytic leukemia, pro-lymphocytic leukemia, refractory chronic lymphocytic leukemia	NCT00098488
		w/o cytarabine	relapsed or refractory acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, chronic myeloid leukemia, chronic myelomonocytic leukemia or myelodysplastic syndromes	NCT00098423 [115]
retaspimycin (IPI-504)	phase III	no	relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma leukemic progenitor and stem cells in chronic myeloid leukemia mice	[116] [101]
ganetespib (STA-9090)	phase I	no	acute myeloid leukemia acute lymphoblastic leukemia blast-phase chronic myeloid leukemia	NCT00964873
	phase I-II	w/o Plerixafor, AC220	acute myeloid leukemia high risk myelodysplastic syndrome	NCT01236144 [117]
CNF2024/BIIB021	phase I	no	B-cell chronic lymphocytic leukemia	NCT00344786 [112]
panobinostat (LBH589)	phase II-III	no	chronic myeloid leukemia	NCT00449761
	phase I	no	myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukemia, acute myeloid leukemia	NCT01613976 NCT01242774
	phase II	no	cutaneous T-Cell lymphoma, leukemia-lymphoma, adult T-cell, non-Hodgkin's lymphoma	NCT00699296 NCT01090973
	phase I	with imatinib mesylate		NCT00686218
	<i>in vitro</i>	with tanespimycin	chronic myeloid leukemia and acute myeloid leukemia cell lines	[118]
KW-2478	phase I	no	multiple myeloma chronic lymphocytic leukemia lymphoma, B-cell	NCT00457782
	phase I-II	bortezomib	multiple myeloma	NCT01063907
vorinostat (SAHA)	phase I-II	with decitabine, isotretinoin, cytarabine, etoposide, idarubicin, alvocidib, doxorubicin, imatinib mesylate, methotrexate, pegaspargase, prednisone, vincristine, sorafenib, bortezomib	advanced solid tumors, relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma, acute myeloid leukemia, acute lymphocytic leukemia or chronic myeloid leukemia in blast crisis, myelodysplastic syndrome	NCT00275080 NCT00217412 NCT00305773 NCT00357305 NCT00331513 NCT00278330 NCT00882206 NCT01130506 NCT00875745 NCT00479232 NCT00818649

rate radicicol derivatives with improved solubility and stability. Several oxime derivatives and cycloproparadicicol have

been developed, such as KF58333 that induced apoptosis in chronic myeloid cell line K-562 [109].

The class of synthetic inhibitors of HSP90 is composed of inhibitors based on purine scaffold. The first synthetic class of

such scaffold was the PU series, such as PU-H71 and PU-DZ8. They were developed based on the binding of ADP and geldanamycin inside HSP90 ATP-binding site in combination with crystallographic and docking-based data. These PU mimic the conformation of ADP in the pocket and have a higher affinity for HSP90 than ADP [110]. CNF 2024/BII021 is a purine scaffold orally bio-available that induces Hodgkin's lymphoma cell death through inhibition of NF- κ B signaling pathway [111]. This agent has been evaluated in phase I clinical trial in patients with B-cell CML (Tab. 2) [112].

The other types of inhibitors of HSP90 are the molecules that block the interaction between HSP90 and its client protein or co-chaperone. Shepherdin, a peptidomimetic, is an antagonist of the interaction between HSP90 and its anti-apoptotic client protein survivin that is a key regulator of tumor cell viability [113]. It can interact with the ATP pocket of HSP90 as well as to affect a range of HSP90 client proteins suggesting it has a different mode of action. Shepherdin has anti-leukemia activity in animal models [114]. Most details of the client/chaperone interactions are currently unknown; therefore, the strategy of targeting these associations is a challenge for further investigation.

Conclusions

The possibility to compare effects of inhibitors of the HSPs in leukemic cells offers the unique opportunity to analyze the biochemistry of these malignancies and their role in apoptosis of this disease. Given the overall poor prognosis of leukemia, great interest surrounds the development of novel and less toxic targeted therapies against signaling pathways that are aberrantly activated in leukemic patients and sustain leukemic cell survival and proliferation.

References

- De Maio A. Heat shock proteins: facts, thoughts, and dreams. *Shock* 1999; 11: 1–12.
- Ritossa F. A new puffing pattern induced by heat shock and DNP in drosophila. *Experientia* 1962; 18: 571–573.
- Khalil AA, Kabapy NF, Deraiz SF et al. Heat shock proteins in oncology: diagnostic biomarkers or therapeutic targets? *Biochim Biophys Acta* 2011; 1816: 89–104. doi: 10.1016/j.bbcan.2011.05.001.
- Jolly C, Morimoto RI. Role of the heat shock response and molecular chaperones in oncogenesis and cell death. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(19): 1564–1572.
- Parcellier A, Gurbuxani S, Schmitt E et al. Heat shock proteins, cellular chaperones that modulate mitochondrial cell death pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 304(3): 505–512.
- Thomas X, Campos L, Le QH et al. Heat shock proteins and acute leukemias. *Hematology* 2005; 10(3): 225–235.
- Schmitt E, Gehrmann M, Brunet M et al. Intracellular and extracellular functions of heat shock proteins: repercussions in cancer therapy. *J Leukoc Biol* 2007; 81(1): 15–27.
- Garrido C, Brunet M, Didelot Y et al. Heat shock proteins 27 and 70: anti-apoptotic proteins with tumorigenic properties. *Cell Cycle* 2006; 5(22): 2592–2601.
- Westerheide SD, Morimoto RI. Heat shock response modulators as therapeutic tools for diseases of protein conformation. *J Biol Chem* 2005; 280(39): 33097–33100.
- Wu C. Heat shock transcription factors: structure and regulation. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1995; 11: 441–469.
- Morimoto RI. Regulation of the heat shock transcriptional response: cross talk between a family of heat shock factors, molecular chaperones, and negative regulators. *Genes Dev* 1998; 12(24): 3788–3796.
- Nakai A, Tanabe M, Kawazoe Y et al. HSF4, a new member of the human heat shock factor family which lacks properties of a transcriptional activator. *Mol Cell Biol* 1997; 17(1): 469–481.
- Tanabe M, Sasai N, Nagata K et al. The mammalian HSF4 gene generates both an activator and a repressor of heat shock genes by alternative splicing. *J Biol Chem* 1999; 274(39): 27845–27856.
- Ciocca DR, Calderwood SK. Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications. *Cell Stress Chaperones* 2005; 10(2): 86–103.
- Freitag W, Zhang Y, Dai R et al. Heat shock factor-4 (HSF-4a) represses basal transcription through interaction with TFIIF. *J Biol Chem* 2001; 276(18): 14685–14694.
- Zhang Y, Freitag W, Dai R et al. Heat shock factor-4 (HSF-4a) is a repressor of HSF-1 mediated transcription. *J Cell Biochem* 2001; 82(4): 692–703.
- Nakai A. New aspects in the vertebrate heat shock factor system: Hsf3 and Hsf4. *Cell Stress Chaperones* 1999; 4(2): 86–93.
- Bu L, Jin Y, Shi Y et al. Mutant DNA-binding domain of HSF4 is associated with autosomal dominant lamellar and Marner cataract. *Nat Genet* 2002; 31(3): 276–278.
- Fujimoto M, Izu H, Seki K et al. HSF4 is required for normal cell growth and differentiation during mouse lens development. *EMBO J* 2004; 23(21): 4297–4306.
- Thomas X, Campos L, Mounier C et al. Expression of heat shock proteins is associated with major adverse prognostic factors in acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2005; 29(9): 1049–1458.
- Duval A, Olaru D, Campos L et al. Expression and prognostic significance of heat shock proteins in myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2006; 91(5): 713–714.
- Guo F, Sigua C, Bali P et al. Mechanistic role of heat shock protein 70 in Bcr-Abl-mediated resistance to apoptosis in human acute leukemia cells. *Blood* 2005; 105(3): 1246–1255.
- Lee JS, Lee JJ, Seo JS. HSP70 deficiency results in activation of c-Jun N-terminal kinase, extracellular signal-regulated kinase, and caspase-3 in hyperosmolarity-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2005; 280(8): 6634–6641.
- Stankiewicz AR, Lachapelle G, Foo CP et al. HSP70 inhibits heat-induced apoptosis upstream of mitochondria by preventing Bax translocation. *J Biol Chem* 2005; 280(46): 38729–38739.
- Beere HM, Wolf BB, Cain K et al. Heat shock protein 70 inhibits apoptosis by preventing recruitment of procaspase-9 to the Apaf-1 apoptosome. *Nat Cell Biol* 2000; 2(28): 469–475.
- Gyrd-Hansen M, Nylandsted J, Jaattela M. Heat shock protein 70 promotes cancer cell viability by safeguarding lysosomal integrity. *Cell Cycle* 2004; 3(12): 1484–1485.
- Bivik C, Rosdahl I, Ollinger K. HSP70 protects against UVB induced apoptosis by preventing release of cathepsins and cytochrome C in human melanocytes. *Carcinogenesis* 2007; 28(3): 537–544.
- Trinklein ND, Chen WC, Kingston RE et al. Transcriptional regulation and binding of heat shock factor 1 and heat shock factor 2 to 32 human heat shock genes during thermal stress and differentiation. *Cell Stress Chaperones* 2004; 9(1): 21–28.
- Lanneau D, de Thonel A, Maurel S et al. Apoptosis versus cell differentiation: role of heat shock proteins HSP90, HSP70 and HSP27. *Prion* 2007; 1(1): 53–60.
- Zermati Y, Garrido C, Amselem S et al. Caspase activation is required for terminal erythroid differentiation. *J Exp Med* 2001; 193(2): 247–254.
- Ribeil JA, Zermati Y, Vandekerckhove J et al. HSP70 regulates erythropoiesis by preventing caspase-3-mediated cleavage of GATA-1. *Nature* 2007; 445(7123): 102–105.
- Zhang Y, Wang JS, Chen LI et al. Repression of HSP90 beta gene by p53 in UV irradiation-induced apoptosis of Jurkat cells. *J Biol Chem* 2004; 279(41): 42545–42551.
- Lewis J, Devin A, Miller A et al. Disruption of HSP90 function results in degradation of the death domain kinase, receptor-interacting protein (RIP), and blockage of tumor necrosis factor-induced factor-kappaB activation. *J Biol Chem* 2000; 275(14): 10519–10526.
- Lanneau D, Brunet M, Frisan E et al. Heat shock proteins: essential proteins for apoptosis regulation. *J Cell Mol Med* 2008; 3(12): 743–761. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00273.x.
- Cardone MH, Roy N, Stennicke HR et al. Regulation of cell death protease caspase-9 by phosphorylation. *Science* 1998; 282(5392): 1318–1321.
- Ozes O, Mayo L, Gustin JA et al. NF- κ B activation by tumour necrosis factor requires the Akt serine-threonine kinase. *Nature* 1999; 401(6748): 82–85.
- Jego G, Hazoumé A, Seigneuric R et al. Targeting heat shock proteins in cancer. *Cancer Lett* 2013; 332(2): 275–285. doi: 10.1016/j.canlet.2010.10.014.
- Kampinga HH, Hageman J, Vos MJ et al. Guidelines for the nomenclature of the human heat shock proteins. *Cell Stress Chaperones* 2009; 14(1): 105–111. doi: 10.1007/s12192-008-0068-7.
- Sredhaar AS, Kalmr E, Csermely P et al. HSP90 isoforms: functions, expression and clinical importance. *FEBS Lett* 2004; 562(1–3): 11–15.
- Pearl LH, Prodromou C. Structure, function, and mechanism of the HSP90 molecular chaperone. *Adv Protein Chem* 2001; 59: 157–186.
- Onuoha SC, Coulstock ET, Grossmann JG et al. Structural studies on the co-chaperone Hop and its complexes with HSP90. *J Mol Biol* 2008; 379(4): 732–744. doi: 10.1016/j.jmb.2008.02.013.
- Schweinfest CW, Graber MW, Henderson KW et al. Cloning and sequence analysis of Hsp89alpha deltaN, a new member of the Hsp90 gene family. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1398(1): 18–24.
- Prodromou C, Panaretou B, Chohan S et al. The ATPase cycle of Hsp90 drives a molecular 'clamp' via transient dimerization of the N-terminal domains. *EMBO J* 2000; 19(16): 4383–4392.
- Whitesell L, Lindquist SL. HSP90 and the chaperoning of cancer. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(10): 761–772.
- Eustace BK, Sakurai T, Stewart JK et al. Functional proteomic screens reveal an essential extracellular role for HSP90 alpha in cancer cell invasiveness. *Nat Cell Biol* 2004; 6(6): 507–514.
- Jaattela M, Wissing K, Kokholm T et al. HSP70 exerts its anti-apoptotic function downstream of caspase-3 like proteases. *EMBO J* 1998; 17(21): 6124–6134.

47. Raynes D, Guerriero V Jr. Inhibition of HSP70 ATPase activity and protein renaturation by a novel HSP70-binding protein. *J Biol Chem* 1998; 273(49): 32883–32888.
48. Kabani M, McLellan C, Raynes DA et al. HspBP1, a homologue of the yeast Fes1 and Sls1 proteins, is an Hsc70 nucleotide exchange factor. *FEBS Lett* 2003; 531(2): 339–342.
49. Sedlackova L, Spacek M, Holler E et al. Heat-shock protein expression in leukemia. *Tumor Biol* 2011; 32(1): 33–44. doi: 10.1007/s13277-010-0088-7.
50. Shi Y, Thomas JO. The transport of proteins into the nucleus requires the 70-kilodalton heat shock protein or its cytosolic cognate. *Mol Cell Biol* 1992; 12(5): 2186–2192.
51. Song J, Takeda M, Morimoto RI. Bag1-HSP70 mediates a physiological stress signalling pathway that regulates Raf-1/ERK and cell growth. *Nat Cell Biol* 2001; 3(3): 276–282.
52. Gotz R, Kramer BW, Camarero G et al. BAG-1 haploinsufficiency impairs lung tumorigenesis. *BMC Cancer* 2004; 4: 85–91.
53. Mjahed H, Girodon F, Fontenay M et al. Heat shock proteins in hematopoietic malignancies. *Exp Cell Res* 2012; 318(5): 1946–1958. doi: 10.1016/j.yexcr.2012.05.012.
54. Cortes JE, Talpaz M, Beran M et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myelogenous leukemia with rearrangement of the breakpoint cluster region. Long-term follow-up results. *Cancer* 1995; 75(2): 464–470.
55. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000; 96(10): 3343–3356.
56. Žáčková M, Moučková D, Lopotová T et al. HSP90 – a potential prognostic marker in CML. *Blood Cells Mol Dis* 2013; 50(3): 184–189. doi: 10.1016/j.bcmd.2012.11.002.
57. Reikvam H, Hatfield KJ, Ersvaer E et al. Expression profile of heat shock proteins in acute myeloid leukaemia patients reveals a distinct signature strongly associated with FLT3 mutation status – consequences and potentials for pharmacological intervention. *Br J Haematol* 2011; 156(4): 468–480. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08960.x.
58. Yao Q, Nishiuchi R, Kitamura T et al. Human leukemias with mutated FLT3 kinase are synergistically sensitive to FLT3 and HSP90 inhibitors: the key role of the STAT5 signal transduction pathway. *Leukemia* 2005; 19(9): 1605–1612.
59. Tian WL, He F, Fu X et al. High expression of heat shock protein 90 alpha and its significance in human acute leukemia cells. *Gene* 2014; 542(2): 122–128. doi: 10.1016/j.gene.2014.03.046.
60. Klikova K, Stefanikova A, Pilchova I et al. Differential impact of bortezomib on HL-60 and K562 cells. *Gen Phys Biophys* 2015; 34(1): 33–42. doi: 10.4149/gpb_2014026.
61. Gamer J, Bujard H, Bukau B. Physical interaction between heat shock proteins DnaK, DnaJ, and GrpE and the bacterial heat shock transcription factor sigma 32. *Cell* 1992; 69(5): 833–842.
62. Rodriguez F, Arsene-Ploetze F, Rist W et al. Molecular basis for regulation of the heat shock transcription factor sigma 32 by the DnaK and DnaJ chaperones. *Mol Cell* 2008; 32(3): 347–358. doi: 10.1016/j.molcel.2008.09.016.
63. Tyedmers J, Mogk A, Bukau B. Cellular strategies for controlling protein aggregation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010; 11(11): 777–788. doi: 10.1038/nrm2993.
64. Daugaard M, Rohde M, Jaattela M. The heat shock protein 70 family: highly homologous proteins with overlapping and distinct functions. *FEBS Lett* 2007; 581(19): 3702–3710.
65. Broadley SA, Hartl FU. The role of molecular chaperones in human misfolding diseases. *FEBS Lett* 2009; 583(16): 2647–2653. doi: 10.1016/j.febslet.2009.04.029.
66. Mosser DD, Morimoto RI. Molecular chaperones and the stress of oncogenesis. *Oncogene* 2004; 23(16): 2907–2918.
67. Otvos L, Rogers ME, Consolvo PJ et al. Interaction between heat shock proteins and antimicrobial peptides. *Biochemistry* 2000; 39(46): 14150–14159.
68. Reikvam H, Nepstad I, Sulen A et al. Increased antileukemic effects in human acute myeloid leukemia by combining HSP70 and HSP90 inhibitors. *Expert Opin Investig Drugs* 2013; 22(5): 551–563. doi: 10.1517/13543784.2013.791280.
69. Yao Q, Nishiuchi R, Li Q et al. FLT3 expressing leukemias are selectively sensitive to inhibitors of the molecular chaperone heat shock protein 90 through destabilization of signal transduction-associated kinases. *Clin Cancer Res* 2003; 9(12): 4483–4493.
70. Nimmanapalli R, O'Bryan E, Bhalla K. Geldanamycin and its analogue 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin lowers Bcr-Abl levels and induces apoptosis and differentiation of Bcr-Abl-positive human leukemic blasts. *Cancer Res* 2001; 61(5): 1799–1804.
71. Ray S, Lu Y, Kaufmann SH et al. Genomic mechanisms of p210BCR-ABL signaling: induction of heat shock protein 70 through the GATA response element confers resistance to paclitaxel-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2004; 279(34): 35604–35615.
72. Assimov V, Gillies AT, Rauch JN et al. Hsp70 protein complexes as drug targets. *Curr Pharm Des* 2013; 19(3): 404–417.
73. Brodsky JL, Chiosis G. Hsp70 molecular chaperones: emerging roles in human disease and identification of small molecule modulators. *Curr Top Med Chem* 2006; 6(11): 1215–1225.
74. Reikvam H, Brenner AK, Nepstad I et al. Heat shock protein 70 – the next chaperone to target in the treatment of human acute myelogenous leukemia? *Expert Opin Ther Targets* 2014; 18(8): 929–944. doi: 10.1517/14728222.2014.924925.
75. McConnell RJ, McAlpine SR. Heat shock proteins 27, 40 and 70 as combinational and dual therapeutic cancer targets. *Bioorg Med Chem Lett* 2013; 23(7): 1923–1928. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.02.014.
76. Leu JI, Pimkina J, Frank A et al. A small molecule inhibitor of inducible heat shock protein 70. *Mol Cell* 2009; 36(1): 15–27. doi: 10.1016/j.molcel.2009.09.023.
77. Kaiser M, Kuhn A, Reins J et al. Antileukemic activity of the HSP70 inhibitor pifithrin-μ in acute leukemia. *Blood Cancer J* 2011; 1(7): 1–8. doi: 10.1038/bcj.2011.28.
78. Yang M, Jiang G, Li W et al. Developing aptamer probes for acute myelogenous leukemia detection and surface protein biomarker discovery. *J Hematol Oncol* 2014; 7: 5. doi: 10.1186/1756-8722-7-5.
79. Stuart RK, Wei A, Lewis ID et al. A multicenter dose-finding randomized controlled phase IIb study of the aptamer AS1411 in patients with primary refractory or relapsed AML. *J Clin Oncol* 2010; 28 (Suppl 15): abstr. TPS279.
80. Sundaram P, Kurniawan H, Byrne EM et al. Therapeutic RNA aptamers in clinical trials. *Eur J Pharm Sci* 2013; 48(1–2): 259–271. doi: 10.1016/j.ejps.2012.10.014.
81. Rerole AL, Gobbo J, De Thonel A et al. Peptides and aptamers targeting HSP70: a novel approach for anticancer chemotherapy. *Cancer Res* 2011; 71(2): 484–495. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1443.
82. Andersen MH. The targeting of immunosuppressive mechanisms in hematological malignancies. *Leukemia* 2014; 28(9): 1784–1792. doi: 10.1038/leu.2014.108.
83. Fallouh H, Mahana W. Antibody to heat shock protein 70 (HSP70) inhibits human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) production by transformed rabbit T-cell lines. *Toxins* 2012; 4(10): 768–777. doi: 10.3390/toxins4100768.
84. Stangl S, Themelis G, Friedrich L et al. Detection of irradiation-induced, membrane heat shock protein 70 (Hsp70) in mouse tumors using Hsp70 Fab fragment. *Radiother Oncol* 2011; 99(3): 313–316. doi: 10.1016/j.radonc.2011.05.051.
85. Braunstein MJ, Scott SS, Scott CM et al. Antimyeloma effects of the heat shock protein 70 molecular chaperone inhibitor MAL3-101. *J Oncol* 2011; 2011: 232037. doi: 10.1155/2011/232037.
86. Gaudio E, Paduano F, Nganheu A et al. Heat shock protein 70 regulates Tc1 expression in leukemia and lymphomas. *Blood* 2013; 121(2): 351–359. doi: 10.1182/blood-2012-09-457374.
87. Kirsztberg C, Rumjanek VM, Capella MA. Methylene blue is more toxic to erythroleukemic cells than to normal peripheral blood mononuclear cells: a possible use in chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 56(6): 659–665.
88. Demand J, Alberti S, Patterson C et al. Cooperation of a ubiquitin domain protein and an E3 ubiquitin ligase during chaperone/proteasome coupling. *Curr Biol* 2001; 11(20): 1569–1577.
89. Maloney A, Workman P. HSP90 as a new therapeutic target for cancer therapy: the story unfolds. *Expert Opin Biol Ther* 2002; 2(1): 3–24.
90. Reikvam H, Ersvaer E, Bruserud O et al. Heat shock protein 90 – a potential target in the treatment of human acute myelogenous leukemia. *Curr Cancer Drug Targets* 2009; 9(6): 761–776.
91. Jhaveri K, Taldone T, Modi S et al. Advances in the clinical development of heat shock protein 90 (Hsp90) inhibitors in cancers. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1823(3): 742–755. doi: 10.1016/j.bbamcr.2011.10.008.
92. Neckers L. Chaperoning oncogenes: Hsp90 as a target of geldanamycin. *Handb Exp Pharmacol* 2006; 172: 259–277.
93. Supko JG, Hickman RL, Grever MR et al. Preclinical pharmacologic evaluation of geldanamycin as an anti-tumor agent. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995; 36(4): 305–315.
94. Li Y, Zhang T, Schwartz SJ et al. New developments in Hsp90 inhibitors as anti-cancer therapeutics: mechanisms, clinical perspective and more potential. *Drug Resist Updat* 2009; 12(1–2): 17–27. doi: 10.1016/j.drug.2008.12.002.
95. Ronnen EA, Kondagunta GV, Ishill N et al. A phase II trial of 17-(Allylamino)-17-demethoxygeldanamycin in patients with papillary and clear cell renal cell carcinoma. *Invest New Drugs* 2006; 24(6): 543–546.
96. Dai C, Whitesell L. HSP90: a rising star on the horizon of anticancer targets. *Future Oncol* 2005; 1(4): 529–540.
97. Pacey S, Banerji U, Judson I et al. Hsp90 inhibitors in the clinic. *Handb Exp Pharmacol* 2006; 172: 331–358.
98. Lancet JE, Gojo I, Burton M et al. Phase I study of the heat shock protein 90 inhibitor alvespimycin (KOS-1022, 17-DMAG) administered intravenously twice weekly to patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2010; 24(4): 699–705. doi: 10.1038/leu.2009.292.
99. Wu YC, Yen WY, Lee TC et al. Heat shock protein inhibitors, 17-DMAG and KNK437, enhance arsenic trioxide-induced mitotic apoptosis. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 236(2): 231–238. doi: 10.1016/j.taap.2009.02.003.
100. Didelot C, Lanneau D, Brunet M et al. Anti-cancer therapeutic approaches based on intracellular and extracellular heat shock proteins. *Curr Med Chem* 2007; 14(27): 2839–2847.
101. Peng C, Brain J, Hu Y et al. Inhibition of heat shock protein 90 prolongs survival of mice with BCR-ABL-T315I-induced leukemia and suppresses leukemic stem cells. *Blood* 2007; 110(2): 678–685.
102. Turjap M, Juřica J, Demlová R. Možný klinický přínos terapeutického monitorování hladin imatinibu v onkologii. *Klin Onkol* 2015; 28(2): 105–111. doi: 10.14735/amko2015105.
103. Barnes DJ, De S, van Hensbergen P et al. Different target range and cytotoxic specificity of adaphostin and 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin in imatinib-resistant and sensitive cell lines. *Leukemia* 2007; 21(3): 421–426.
104. Marcu MG, Chadli A, Bouhouche I et al. The heat shock protein 90 antagonist novobiocin interacts with

- a previously unrecognized ATP-binding domain in the carboxyl terminus of the chaperone. *J Biol Chem* 2000; 275(47): 37181–37186.
- 105.** Marcu MG, Schulte TW, Neckers L. Novobiocin and related coumarins and depletion of heat shock protein 90-dependent signaling proteins. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(3): 242–248.
- 106.** Shelton SN, Shawgo ME, Matthews SB et al. KU135, a novel novobiocin-derived C-terminal inhibitor of the 90-kDa heat shock protein, exerts potent antiproliferative effects in human leukemic cells. *Mol Pharmacol* 2009; 76(6): 1314–1322. doi: 10.1124/mol.109.058545.
- 107.** Delmotte P, Delmotte-Plaquet J. A new antifungal substance of fungal origin. *Nature* 1953; 171(4347): 344.
- 108.** Soga S, Shiotsu Y, Akinaga S et al. Development of radicicol analogues. *Curr Cancer Drug Targets* 2003; 3(5): 359–369.
- 109.** Shiotsu Y, Neckers LM, Wortman I et al. Novel oxime derivatives of radicicol induce erythroid differentiation associated with preferential G(1) phase accumulation against chronic myelogenous leukemia cells through destabilization of Bcr-Abl with Hsp90 complex. *Blood* 2000; 96: 2284–2291.
- 110.** Chiosis G, Timaul MN, Lucas B et al. A small molecule designed to bind to the adenine nucleotide pocket of Hsp90 causes Her2 degradation and the growth arrest and differentiation of breast cancer cells. *Chem Biol* 2001; 8(3): 289–299.
- 111.** Boll B, Eltaib F, Reiners KS et al. Heat shock protein 90 inhibitor BIB021 (CNF2024) depletes NF-kappaB and sensitizes Hodgkin's lymphoma cells for natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Clin Cancer Res* 2009; 15(16): 5108–5116. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0213.
- 112.** Elfiky A, Saif MW, Beeram M et al. BIB021, an oral, synthetic non-ansamycin Hsp90 inhibitor: phase I experience. *J Clin Oncol* 2008; 26: abstr. 2503.
- 113.** Plescia J, Salz W, Xia F et al. Rational design of shepherdin, a novel anticancer agent. *Cancer Cell* 2005; 7(5): 457–468.
- 114.** Gyurkocza B, Plescia J, Raskett CM et al. Antileukemic activity of shepherdin and molecular diversity of HSP90 inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(15): 1068–1077.
- 115.** Kaufmann SH, Karp JE, Litzow MR et al. Phase I and pharmacological study of cytarabine and tanespimycin in relapsed and refractory acute leukemia. *Haematologica* 2011; 96(11): 1619–1626. doi: 10.3324/haematol.2011.049551.
- 116.** Siegel D, Jagannath S, Vesole HD et al. A phase 1 study of IPI-504 (retaspimycin hydrochloride) in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2011; 52(12): 2308–2315. doi: 10.3109/10428194.2011.600481.
- 117.** Richardson PG, Mitsiades CS, Laubach JP et al. Inhibition of heat shock protein 90 (HSP90) as a therapeutic strategy for the treatment of myeloma and other cancers. *Br J Haematol* 2011; 152(4): 367–379. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08360.x.
- 118.** George P, Bali P, Annavarapu S et al. Combination of the histone deacetylase inhibitor LBH589 and the hsp90 inhibitor 17-AAG is highly active against human CML-BC cells and AML cells with activating mutation of FLT-3. *Blood* 2005; 105(4): 1768–1776.

Analýza přežití tříletého sledování nemocných s rakovinou hlavy a krku

Survival Analysis Three-year Follow-up of Patients with Head and Neck Cancer

Malá E.¹, Vejražková E.², Vošmik M.³, Novosad J.¹, Sobotka L.⁴

¹ Ústav klinické imunologie a alergologie, FN Hradec Králové

² IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

³ Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

⁴ III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Východiska: Pacienti s rakovinou hlavy a krku jsou vysoce riziková pro rozvoj malnutrice. Dlouhodobé sledování nutričního stavu usnadnilo definovat řadu prognostických ukazatelů pro celkové přežití s možností hodnotit efekt nutriční intervence v dlouhodobém horizontu. Lze sledovat vztahy předem definovaných veličin před léčbou, v jejím průběhu a po ní v rozmezí tří let. **Materiál a metody:** Soubor 726 nemocných s rakovinou hlavy a krku v léčebném záměru byl sledován po dobu tří let podle stanoveného schématu. Jako klinicky významný jsme stanovili pokles hmotnosti $\geq 10\%$ v čase vstupu do sledování. Rozdíly a statisticky signifikantní proměnné ve vztahu k přežití (demografická i onkologická data) jsme analyzovali Coxovou regresí. **Výsledky:** Akceptování zavedení perkutánní endoskopické gastroscopie je zásadním faktorem pro průběh s nižším počtem komplikací, pro zlepšení tolerance onkologické léčby i přežití. V analýze přežití lépe profitují muži. Muži kuřáci vykazují nejvyšší kardiovaskulární mortalitu. Muži stopkuřáci mají nejvýznamnější prodloužení života z 11 na 22 měsíců; $p < 0,007$. Muži nekuřáci mají prodloužení života z 15 na 23 měsíců ($p < 0,005$) a mají nejnižší kardiovaskulární mortalitu (11 %). Ženy nádorové onemocnění tolerují s menšími subjektivními obtížemi, mají nižší počet komplikací, ale i signifikantně vyšší spotřebu antidepresiv ($p < 0,003$), zatímco muži zase vyšší spotřebu analgetik ($p < 0,001$). Úbytek hmotnosti $> 10\%$ významně koreluje s klinickými projevy malnutrice a je spojen s nárůstem mortality závislé na rakovině i komplikacích ($p < 0,008$). **Závěr:** Důsledné a pečlivé hodnocení nutričního stavu s včasnou intervencí považujeme za esenciální součást komplexní onkologické péče. Za nezávislý rizikový faktor mortality závislé na rakovině považujeme úbytek hmotnosti $> 5\%$ při BMI < 21 v čase T0 nebo úbytek hmotnosti $> 10\%$ hmotnosti v T0 při BMI 21–29 či pokračující úbytek hmotnosti do T12 a dále i BMI ≥ 30 . Nejrizikovější profil je mužské pohlaví – kuřák, věk > 63 , hypofaryngeální karcinom, stadium III–IV, ztráta hmotnosti $> 10\%$ a neakceptování perkutánní endoskopické gastroscopie. Je třeba více dlouhodobých sledování pro zlepšení klinické praxe.

Klíčová slova

analýza přežití – rakovina hlavy a krku – HNC – malnutrice – hmotnostní úbytek

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. Eva Malá
Ústav klinické imunologie
a alergologie
FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: eva.taita@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 17. 7. 2015

Přijato/Accepted: 20. 9. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko201639>

Summary

Background: Patients with head and neck cancer are predominantly at the risk for malnutrition. Monitoring of nutritional status and pre-treatment variables can favorably observe many prognostic indicators for overall survival in head and neck cancer patients before and during oncological treatment up to three years in head and neck cancer patients. **Materials and Methods:** In 726 patients diagnosed head and neck cancer patients with curative intent, were collected data according to the monitoring scheme of observation. As a clinical important of unintended weight loss was defined weight loss $\geq 10\%$ in input (T0). Differences in groups were analysed by Cox's regression with adjustments for important demographic and tumor-related data. **Results:** The acceptance of the percutaneous endoscopic gastrostomy was a key factor for less complications and to improve tolerance of anticancer treatment. Men-smokers have the highest risk of cardiovascular mortality. Men-stop-smokers have the most significant life extension of 11 to 22 months; $p < 0.007$. Men-non-smokers have a life extension of 15 to 23 months ($p < 0.005$) and having its lowest cardiovascular mortality (11%). Women tolerate cancer better, have minor subjective complaints and a lower number of complications but significantly higher consumption of antidepressants ($p < 0.003$). While men have higher analgesic consumption ($p < 0.001$). Weight loss $> 10\%$ significantly correlates with the clinical manifestations of malnutrition and is associated with an increase in complications and mortality dependent cancer ($p < 0.008$). **Conclusion:** Consistent assessment of nutritional status with early intervention is considered as an essential part of comprehensive anticancer treatment. An independent risk factor for cancer-dependent mortality is considered weight loss of $> 5\%$ with a BMI < 21 at time T0 or weight loss $> 10\%$ weight T0 in BMI 21–29 and continuing weight loss to T12 and also BMI ≥ 30 . The highest-risk profile has a male sex-smoker, age > 63 , hypopharyngeal carcinoma, stage III–IV, weight loss of $> 10\%$ and non-acceptance of percutaneous endoscopic gastrostomy. Another long-term observation of monitored nutritional status with intervention, clinical status and quality of life are needed.

Key words

survival analysis – head and neck cancer – HNC – malnutrition – weight loss

Úvod

ČR patří mezi státy s nejvyšší incidencí onkologických onemocnění [1] v Evropě i v celosvětovém měřítku [2]. Mezi nejčastější nádory v ČR patří kolorektální karcinom, rakovina prsu, plic a prostaty [3,4]. Rakovina hlavy a krku (head and neck cancer – HNC) je na 6. místě v celosvětovém měřítku, v zemích Evropská unie je HNC na 4. místě nejčastějších nádorů u mužů. V ČR se incidence HNC pohybuje kolem 2,6 % u mužů a 0,7 % u žen. Toto onemocnění v ČR, společně s Chorvatskem, Polskem a Ruskem vykazuje nejvyšší mortalitu v Evropě [4]. Mezi hlavní příčiny vzestupu incidence nádorových onemocnění [1] v posledních desetiletích patří demografické stárnutí populace [2], životní styl, chronický stres, nevhodný stravovací režim a rizikové chování (abúzus alkoholu, kouření) [1], obezita, chronické prozánětlivé stavy, imunosupresivní léčba a mnoho dalších činitelů, které se nekompromisně uplatňují v interakci organismu a protinádorové obrany v komplikované patogenезi rakoviny. Prognostické faktory zahrnují lokalizaci nádoru, grading, staging (stadium nemoci) a celkový zdravotní stav [5]. Je nepochybná souvislost mezi stadiem onemocnění, přítomností příznivých prognostických faktorů a nepřítomností znaků nádorové kachexie a malnutrice. Pacienti s HNC jsou ve vysokém riziku malnutrice

již v době stanovení diagnózy onkologického onemocnění. Razantní onkologická léčba s neodkladnou a důslednou nutriční intervencí [6–9] zlepšuje nádeži na přežití napříč všemi stadii HNC. Nemocní s HNC ve stadiu I–II [10] mají šanci na přežití pět let kolem 65 %, naopak u pokročilých nádorů (stadium III a IV) nedosahuje pětileté přežití 25 % [10]. Ke zlepšení prognózy došlo v posledních 10 letech u nádorů dutiny ústní, jazyka, tonzil a nosohltanu. Sekundární nádory HNC se vyskytují u 40 % nemocných. Nejvyšší podíl v této skupině představují kuřáci, kteří nepřestali kouřit. Většina recidiv onemocnění se objevuje do dvou let od začátku léčby. Prognóza je zhoršována četnými přidruženými chorobami, jejichž výskyt je v naší populaci také velmi vysoký a významně narůstá s každou dekádu věku nad 60 let (kardiovaskulární onemocnění).

Mezi nejzávažnější projevy nádorového onemocnění patří nádorová kachexie. Její přítomnost přímo ovlivňuje nejen prognózu, ale i další faktory (tolerance k onkologické léčbě, komplikace spojené s nádorovým onemocněním i komplikace plynoucí z komorbidit nemocného). Nádorová kachexie je multifaktoriální syndrom charakterizovaný progresivní ztrátou tělesné hmotnosti (weight loss – WL), doprovázený anorexií. Vzniká interakcí nádorového fenotypu a hostitele. V závislosti na typu

nádoru nacházíme WL u 30–90 % nemocných. V čase stanovení diagnózy HNC má min. 25 % nemocných WL přesahující 10 % [11]. Nejvyšší WL doprovází karcinomy pankreatu, rakovinu žaludku, žlučníku a plic, vč. nemocných v pokročilejších stadiích HNC. WL je spojen s malnutricí. Společně jsou považovány za závažné nepříznivé prognostické faktory. Obecně lze konstatovat nepřímo úměrnou závislost mezi mírou neočekávaného WL a přežitím. Čím vyšší je neočekávaná WL, tím kratší je přežití nemocného. Ztráta tukové tkáně a devastace kosterní svalové hmoty nemocného ohrožuje závažnými zdravotními komplikacemi, rychle klesá fyzická výkonnost, soběstačnost, zhoršuje se mobilita nemocného, psychický stav s odpovídajícími sociálními konsekvencemi, klesá obranyschopnost organismu v buněčné i humorální složce. Pokles svalové síly dýchacích svalů je spojen s vysokým rizikem úmrtí z důvodu respiračních infekcí. Zde dominuje problematika zejména hypostatické pneumonie s respiračním selháním postihující 15–48 % onkologických nemocných. CACS (cancer-anorexia-cachexia syndrom) je charakterizovaný snížením příjmu potravy, energeticky neefektivním metabolismem (futilní cykly), kdy jsou energetické nároky plněny katabolickým metabolismem devastujícím svalovou hmotu s dalším poklesem hmotnosti [12,13].

Mechanismus CACS je složitý a dosud není dostatečně přesně objasněn [12,14]. Deficitní energetická bilance v rámci fytálních cyklů vede k hromadění laktátu. Jeho hladina u nádorového onemocnění pozitivně koreluje s pravděpodobností metastáz i recidivami nádorového onemocnění, naopak negativně koreluje s přežitím. Význam klinické výživy tkví ve stabilizaci energetického obratu nemocného zvýšením dodávky zdrojů energie i nutričních substrátů, které zpomalují devastaci vlastní svalové hmoty (zdroj bílkovin a energie) a zpomalují progresi preexistujícího WL [15,16]. Sondová (i jiná) náhrada energie a nutričních substrátů je nenahraditelným režimem, pokud jedinec není schopen přijímat běžnou potravu. Zajistí překlenutí kritického období disability perorálního příjmu a napomáhá předcházet následkům nádorové kachexie i nežádoucích účinků onkologické léčby. Režim nutriční podpory je třeba nahlížet jako kompaktní, nezbytnou a žádoucí součást onkologické léčby. Příjem potravy je složitý, mnohaetážový proces zprostředkovaný koordinací centrální a periferní regulace neuropeptidových drah hormonálního charakteru. Fyziologickou regulační úlohu v příjmu potravy a chuti k jídlu, stejně jako v podmínkách anorexie/kachexie, má hypothalamus. V hypothalamickém nucleu arcuatu dochází k integraci periferních signálů, zpracování informací a tvorbě efektorových signálů. Signály rozlišujeme na ty, které zvyšují chuť k jídlu a příjmu energie (ghrelin) – označujeme je jako orexigenní (neuropeptid Y, endogenní opioidy, glutamát, kyselina gama-aminomáselná), a na antiorexigenní signály inhibující příjem energie, tzn. že stimulují pocit sytosti a brání perorálnímu příjmu. Řadíme mezi ně leptin, CRH (corticotropin releasing hormon), GLP-1 (glukagon-like-peptid 1), melanokortin, kokain, amfetamin, oxytocin a cholecystokinin. U pacientů s nádorovým onemocněním byly opakovaně prokázány cytokiny produkované nádorem, které simulují účinky leptinu a potlačují orexigenní účinky ghrelu nebo neuropeptidu Y (NPY) [12,17]. Proces WL a anorexie se v nádorovém onemocnění komplikuje nejen působky nádoru, ale

i nežádoucími účinky protinádorové terapie. Výsledkem těchto faktorů je multifaktoriální anorexie perzistující inhibice orexigenní sítě. S nárůstem kontraregulačních anorexigenních neuropeptidů přetrvává i přes adekvátní reakci z periferních signálů (tj. zvýšení ghrelu a poklesem hladiny leptinu) v důsledku komplexních metabolických regulačních mechanismů.

Kromě účinků komplexu nádor-nádorová tkáň vs. hostitel a následků protinádorové terapie svůj podíl v poklesu příjmu potravy a potenciaci anorexie mají dále závažné senzorické změny – změny chuti, nárůst oflaktorických poruch vnímání vůně a pachů až do možných pseudohalucinací fobií spojených s příjmem nebo vnímáním potravy [18–23]. Zejména změny vnímání sladké a hořké potravy se významně akcentují. Nelze pominout ani anatomickou lokalizaci a rozsah nádorové masy, mukozitidu a další komplikace [24–26]. Zde spatřujeme zásadní místo účinku klinické výživy [18–23] společně s důslednou intervencí bolesti [12,27–33].

Soubor pacientů a metody

Do sledování jsme zahrnuli pacienty s HNC, kteří byli odesláni onkologem do nutriční ambulance ke zvážení nutriční intervence od ledna 2004 do prosince 2012. Každého z nemocných s HNC jsme sledovali po dobu tří let. Soubor pacientů ($n = 726$) jsme vzhledem k podstatě nutriční péče [34] rozdělili do dvou skupin: první skupina byli nemocní, kteří akceptovali PEG (perkutánní endoskopická gastrostomie) [6,7,35–43] – skupina A, druhá skupina (B) PEG neakceptovala. Vstupním kritériem byla diagnóza HNC bez ohledu na stadium a onkologická léčba v léčebném (nikoliv paliativním) režimu. Jako vylučovací kritéria jsme stanovili recidivu onemocnění, paliativní péči a chybějící data ze sledování. Všichni účastníci podepsali informovaný souhlas. Pacienti byli po dobu trvání projektu v trvalé péči nutriční ambulance a docházeli na kontroly v pravidelných intervalech. V rámci nutriční intervence jsme respektovali osobní stravovací návyky pacientů, s ohledem na komorbidity nemocných (diabetes, hypercholesterolemie) a schopnost perorálního

příjmu aktuálně a podle dalšího vývoje léčby nádorového onemocnění.

Obě skupiny nemocných (skupina A s PEG a skupina B bez PEG) jsou srovnatelné rozložením typů nádorových onemocnění (mimo rakovinu jazyka, která má vyšší podíl ve skupině B). Srovnatelné jsou skupiny ve smyslu zastoupení stadií onkologického onemocnění i podíly užitých léčebných modalit v obou skupinách. Neprovedli jsme porovnání léčebných dávek radioterapie mezi skupinami, protože tato problematika je prioritou onkologické ambulance. Nemocní ve skupině s PEG (skupina A) byli zajištěni časnou enterální výživou, kterou jsme upravovali podle vývoje stavu. Nutriční podpora u nemocných bez PEG (skupina B) [44,45] byla vedena formou sippingu. Cílová energetická dávka v obou skupinách byla shodná – 12,5 MJ (3 000 kcal) [6–9,35,37].

Naše sledované parametry:

- Demografické údaje (pohlaví, věk, vzdělání, anamnéza kouření a pravidelné požívání alkoholu).
- Onkologická data (nádor dle TNM klasifikace – primární nádor, stadium a rozsah nádoru, modalita onkologické léčby).
- Subjektivní klinické symptomy (CSS, 1–16 bodů: dysfagie, ztráta chuti k jídlu, pocity plnosti, nevolnost, zvracení, obtíže se žvýkáním, obtíže při polykání, změna chuti, změna čichu, sucho v ústech, vazké/husté sliny, bolesti v ústech, úbytek energie, úzkosti, bolest, nespavost).

Komorbidity nemocného byly zjištěny pomocí dotazníku CCI (Charlson comorbidity index) [46,47]. CCI hodnotí počet dalších nemocí (komorbidit) provázejících aktuální léčené onemocnění. Jedná se o index s predikcí úmrtí v horizontu 10 let. Každá z nemocí má stanovený počet bodů, které se vzájemně sčítají, a podle výsledku se určuje celkové skóre. Cíleně se šetří přítomnost následujících komorbidit: infarkt myokardu, městnavé srdeční selhání, onemocnění periferních cév, demence, cerebrovaskulární onemocnění, onemocnění pojivové tkáně, vředová choroba, chronické onemocnění jater, diabetes mellitus, při-

tomnost postižení ledvin, nádorová onemocnění (lymfom, leukemie, nádor, přítomnost metastáz), AIDS. CCI se udává počtem bodů získaných skórováním přítomných komorbidit; čím je vyšší, tím je vyšší i nemocnost.

Dále jsme hodnotili KP (Karnofsky performance status score) [48] pro hodnocení aktuálního klinického stavu a míry funkčního postižení (údaje jsou v procentech). KPS umožňuje objektivizovat stupeň funkčního poškození a fyzické zdatnosti. Udáván je v procentech od 0 (smrt) do 100 (plná zdatnost).

Z pohledu nutričního hodnocení jsme hodnotili:

1. Hmotnost byla měřena na váze zn. Lindeltronic 8000m při všech měřeních.
2. BMI (body mass index) [49] byl vypočten jako hmotnost v kg/výška v m².
3. WL (v %) vyjadřuje neočekávaný pokles hmotnosti z obvyklé tělesné hmotnosti v posledních šesti měsících. Metodologie nutričního screeningu byla realizována podle doporučení ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition) [6–9,35,37].

Měření kvality života (quality of life – QOL) [50–53] jsme prováděli pomocí standardizovaných dotazníků EORTC QOL C-30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, quality of life) [52,54–58], byly použity dva moduly: Core-30 [54,58] a HN35 (Head and Neck modul) [59–61]. Pro přehlednost dále budeme užívat pro označení zkratky EORTC QOL pouze mezinárodně užívanou zkratku QOL s označením příslušného užitého modulu (C-30 nebo HN35).

Dotazník QOL C-30 slouží ke zjišťování obecného zdravotního, psychického, emocionálního a sociálního stavu nemocného. Dotazník QOL HN35 zohledňuje specifickou problematiku nádorového onemocnění v oblasti hlavy a krku.

Sledování jsme provedli s následujícím schématem:

- | | |
|--|------|
| 1. vstup pacienta | T0, |
| 2. kontrola za 6 měsíců | T6, |
| 3. kontrola po 12 měsících od vstupu nemocného | T12, |

- | | |
|---|------|
| 4. kontrola za 24 měsíců | T24, |
| 5. kontrola za 36 měsíců od vstupu nemocného do sledování | T36. |

Statistika

Ve sledování se smíšeným designem jsme provedli analýzu přežití ve vztahu ke sledovaným parametrům (PEG vs. skupina nemocných bez PEG, pohlaví a kuřáctví). Opakovaná měření u jednotlivých subjektů byla realizována s cílem zhodnotit chování jednotlivých závisle proměnných v čase s ohledem na nezávislé faktory (PEG) a dále popsat míru vlivu těchto faktorů na přežití nemocných a mortalitu pacientů. Hlavními výstupy jsou statistické modely, které popisují chování jednotlivých proměnných za daných okolností a mohou tak v rámci definované pravděpodobnosti umožnit extrapolaci výstupů na celou populaci pacientů.

Statistické analytické metody byly:

1. smíšená faktoriální ANOVA konceptualizovaná spolu s mnohočetnou regresí do obecného lineárního modelu pro opakovaná měření (general linear model for repeated measures – GLM) s odhadem parametrů metodou nejmenších čtverců,
2. multivariantní analýza rozptylu (MANOVA),
3. smíšený model (mixed model) s odhadem parametrů metodou maximální věrohodnosti (maximum likelihood),
4. analýza přežití Kaplan-Meierovým algoritmem,
5. Coxova regrese.

Deskriptivní statistika byla použita k popisu charakteristik proměnných, kontinuální proměnné jsou prezentovány jako průměr/směrodatná odchylka nebo medián/interkvartilové rozpětí. KATEGORIÁLNÍ proměnné jsou prezentovány jako četnosti. Pro srovnání mezi dvěma skupinami kontinuální proměnné byl použit Studentův t-test. Konfigurace kategoriálních dat byly analyzovány pomocí chí-kvadrátu (χ^2 test). Analýza přežití byla provedena pomocí Kaplan-Meierova algoritmu a Coxovou regresí definující poměr rizika (HR) odlišných faktorů, doplněného o 95% CI. Opakovaná měření byla ošetřena po-

mocí smíšené faktoriální ANOVY (GLM) s příslušnými korekcemi dle Greenhouse a Geissera. U nezávislých měření byly aplikovány post hoc testy dle Bonferroniho a Games-Howella. Analýzu přežití jsme hodnotili podle sledovaných parametrů. Všechny výsledky testů považujeme za statisticky významné při $p \leq 0,05$. Statistické analýzy byly provedeny s použitím produktu IBM SPSS Statistics software (verze 22).

Výsledky

Popis souboru

Celkový počet nemocných je 726, s průměrným věkem 62 ± 7 let. Muži měli průměrný věk 62 let, ženy 64 let ($p < 0,02$). Celkový počet kuřáků v čase vstupu do sledování (T0) byl 453 (62 %), z toho 307 mužů a 146 žen. V průběhu sledování dochází k významnému poklesu počtu kuřáků na 33 % nemocných. Nejčastější rakovinou v našem souboru byl hypofaryngeální karcinom (26 %) – přehled v tab. 1. Nejvyšší průměrný věk měli nemocní s rakovinou mandlí (66 let), nejnižší věk měli nemocní s karcinomem jazyka (55 let). Nejčastějším stadiem tumoru u nemocných bylo stadium II (344 pacientů, 48 %). Celkem 190 nemocných (26 %) mělo pokročilé stadium III a IV (tab. 2). K progresi nádorového onemocnění došlo u 19 % pacientů (nejčastěji ze stadia II do III). V obou sledovaných skupinách jsme nenalezli statisticky významný rozdíl v podílu nemocných, u kterých došlo k progresi onemocnění. Naopak nemocní ve skupině A (s PEG) častěji nezaznamenali recidivu onemocnění ($p < 0,05$). Radioterapií bylo léčeno celkem 523 nemocných (72 %), chemoterapií 7 nemocných (1 %). Modalitu onkologické léčby jsme plně akceptovali podle indikace onkologa. V analýze přežití nemocných jsme zohlednili dominantní zájem nutriční ambulance a provedli srovnání předem stanovených parametrů u nemocných ve skupině s PEG (skupina A) a nemocných bez PEG (skupina B) v čase (T0) a s vývojem v čase.

Analýza přežití v rámci studie byla provedena pomocí Kaplan-Meierova algoritmu určeného k opakovaným měřením. K definici odhadu průměru (přesnou hodnotu logicky nelze stanovit,

Tab. 1. Demografická data pacientů a vstupní proměnné v T0.

Celkový počet nemocných	726	PEG, n (%)	
Věk, průměr (SD)	63 (5)	Nemocní s PEG	417 (57)
Pohlaví, n (%)		• muži	287 (57)
• muži	504 (69)	• ženy	130 (59)
• ženy	222 (31)	Nemocní bez PEG	309 (43)
Vzdělání, n (%)		• muži	217 (43)
• základní	134 (19)	• ženy	92 (41)
• střední	395 (54)	CSS, průměr (SD)	4 (3)
• vysokoškolské	179 (25)	KPS, průměr (SD)	75 (11)
• vyšší univerzitní	17 (2)	CCI, průměr (SD)	7 (3)
Kouření, n (%)	453 (62)	EORTC QLQ C-30, průměr (SD)	62 (16)
Alkohol, n (%)	431 (59)	EORTC QLQ-H&N35, průměr (SD)	65 (19)
Pravidelná stomatologická péče, n (%)	529 (73)	Léčba antidepresiv, n (%)	160 (22)
Nutriční screening		S_albumin (g/l), průměr (SD)	34 (7)
Hmotnost (kg), průměr (SD)	83 (23)	S_cholesterol (mmol/l), průměr (SD)	4,9 (2,3)
Váhový úbytek, % (SD)	8 (6)	S_glykemie (mmol/l), průměr (SD)	7,0 (2,7)
BMI, průměr (SD)	28 (7)	S_CRP (mg/l), průměr (SD)	35 (26)
MUST	1,5 (0,5)	FW (mm/hod), průměr (SD)	38 (20)
NRS 2002	2,3 (0,6)	Leukocyty ($\times 10^9/l$), průměr (SD)	11 (4,7)

CSS – Klinické symptom skóre, KPS – Karnofsky performance status skóre, CCI – Charlson comorbidity index, MUST – Malnutrition Universal Tool Test, NRS – Nutritional Risk Screening

Tab. 2. Zastoupení jednotlivých stadií tumoru v čase vstupu do sledování.

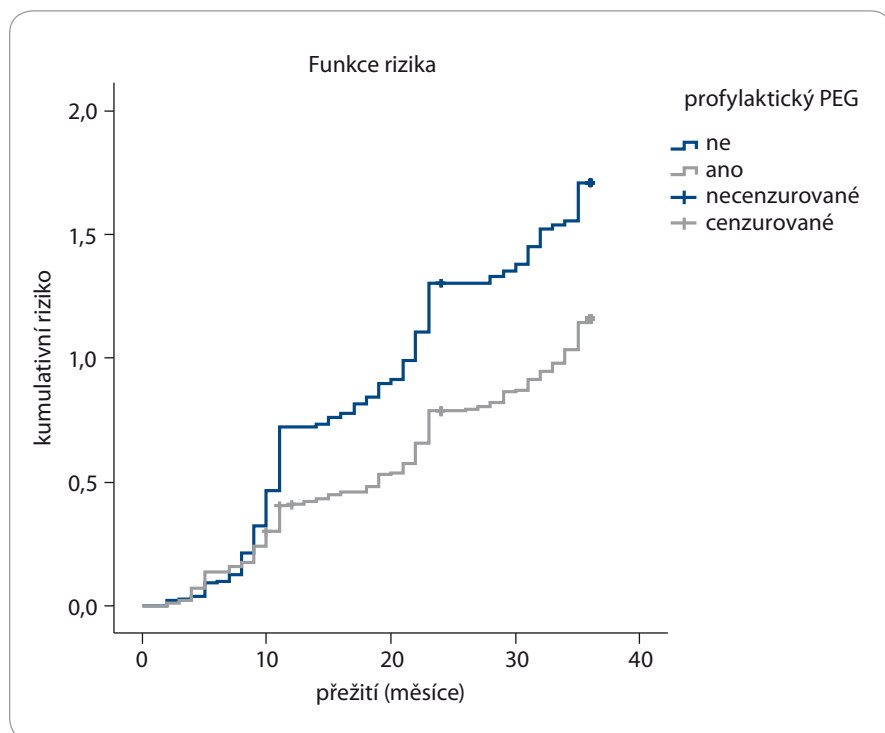
Stadium tumoru, n (%)	T0	T6	T12	T24	T36
stadium 0	35 (4,8)	10 (1,4)	5 (0,7)	2 (0,3)	2 (0,3)
stadium I	156 (21,5)	111 (15,3)	54 (7,4)	37 (5,1)	35 (4,8)
stadium II	344 (47,4)	310 (42,7)	255 (35,1)	194 (26,7)	188 (25,9)
stadium III	165 (22,7)	199 (27,4)	245 (33,7)	276 (38,0)	278 (38,3)
stadium IV	26 (3,6)	96 (13,2)	163 (22,5)	213 (29,3)	219 (30,2)

protože neznáme maximální dobu přežití) a medián přežití (tj. dobu, za kterou 50 % pacientů zemře) celkově či v rámci jednotlivých sledovaných podskupin. Významnost v rozdílu přežití je hodnocena testem chí-kvadrát (modifikace log-rank).

1. Obecnou závislost přežití při zohlednění všech příčin úmrtí (nejen úmrtí na nádorové onemocnění) se srovná-

ním mezi skupinami A a B (bez PEG) na počátku léčby (T0) znázorňuje graf 1. Lze konstatovat, že včasné zavedení PEG prodlužuje medián přežití pacientů ve sledování z 11 měsíců na 23 měsíců (na hladině významnosti $p < 0,001$). Zásadním efektem zavedené nutriční intervence formou PEG je zajištění zcela stabilizovaného nutričního i energetického příjmu v dlouhodobém horizontu. Hlavním profi-

tem je ukončení dalšího prohlubování WL, časnější stabilizace hmotnosti a BMI (už od kontroly T6) na rozdíl od skupiny B. Srovnání mezi skupinou A (s PEG) a B (bez PEG) pochopitelně prokazuje odlišný vývoj všech sledovaných markerů nutričního stavu a i dalších parametrů (QOL, KPS) – viz dále. Ve skupině A (s PEG) jsme prokázali statisticky významně lepší toleranci k onkologické léčbě, nižší počet



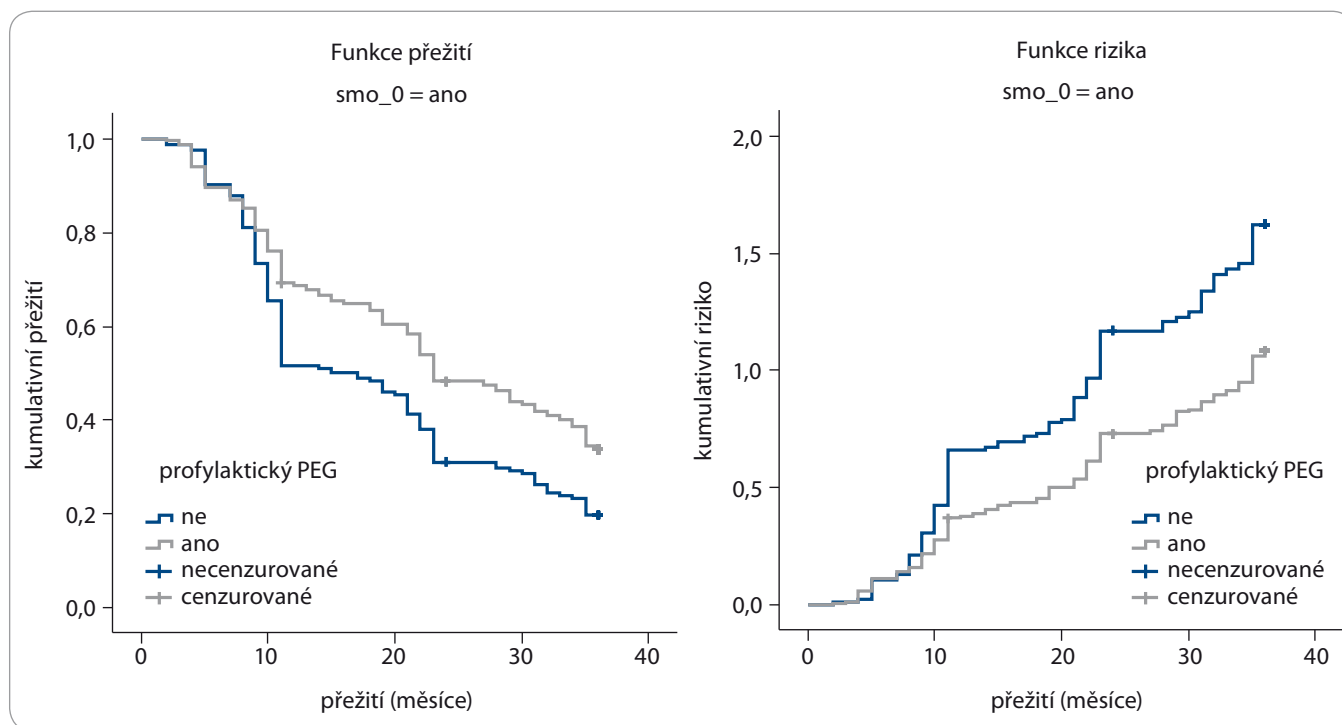
Graf 1. Závislost přežití na zavedení PEG v T0.

případů vynuceného přerušení onkologické léčby, nižší počet komplikací (infekce horních a dolních cest dýchacích), menší klinické symptom score (CSS, tzn. méně klinických problémů

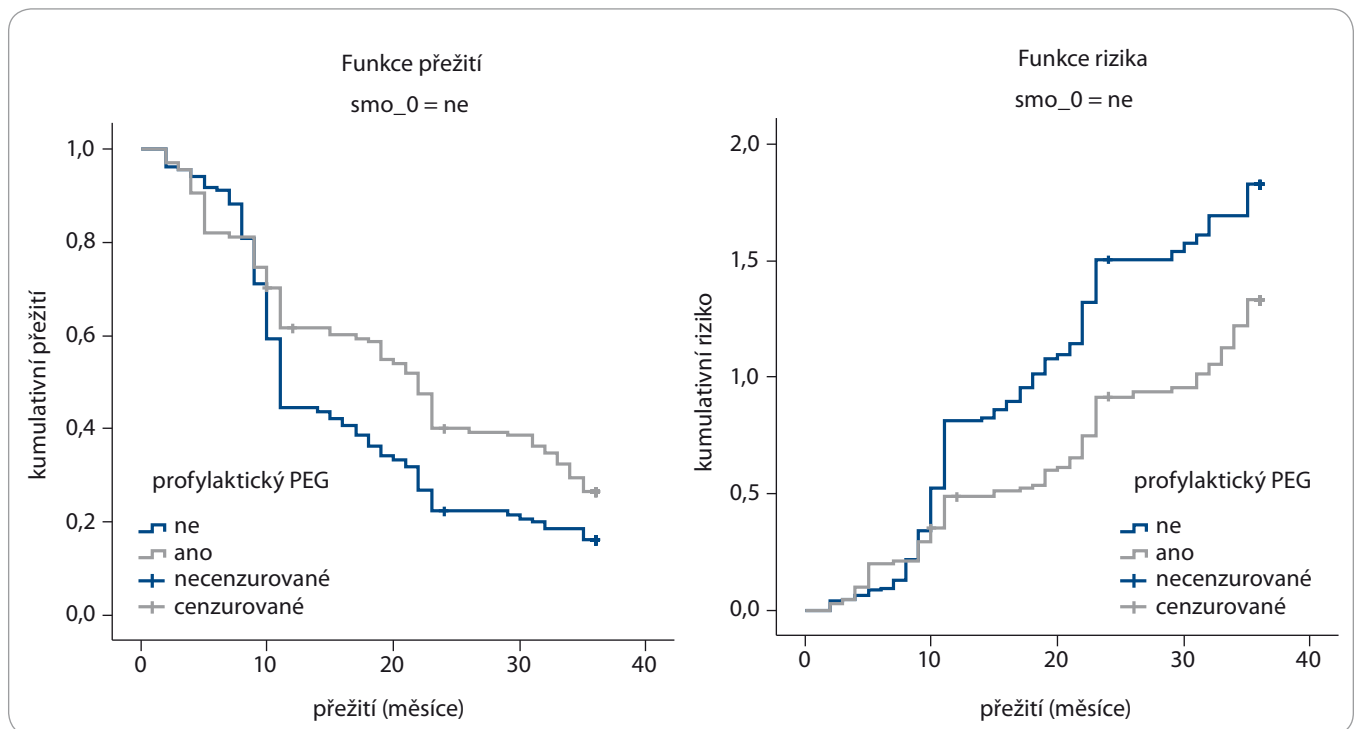
v souvislosti s nádorovým onemocněním a jeho léčbou), lepší KSP (stav fyzické výkonnosti), kratší trvání projevů mukozitidy, která vylučovala perorální příjem (srovnání je ale pouze na

hranici statistické významnosti mezi oběma skupinami). Dalšími profity byla nižší potřeba rehospitalizací z důvodu komplikací zdravotního stavu. Pokud nastala ve skupině A (s PEG) v čase kontrol T0–T24 potřeba hospitalizace, pak byla délka pobytu v nemocnici u 76 % nemocných do 10 dnů/rok. Naopak ve skupině B (bez PEG) byla délka pobytu v nemocnici ve stejném období delší než 21 dnů/rok u 61 % nemocných. Zmíněná zlepšení vývoje nemoci v čase výraznou intervencí nutričních parametrů (zajištěním PEG) nepochybně významně participují na ovlivnění délky mediánu přežití a odpovídají dynamicky výsledkům, které mají příčinnou vazbu na nutriční zajištění a příznivé okolnosti plynoucí ze stabilizace devastace vlastní kosterní svaloviny.

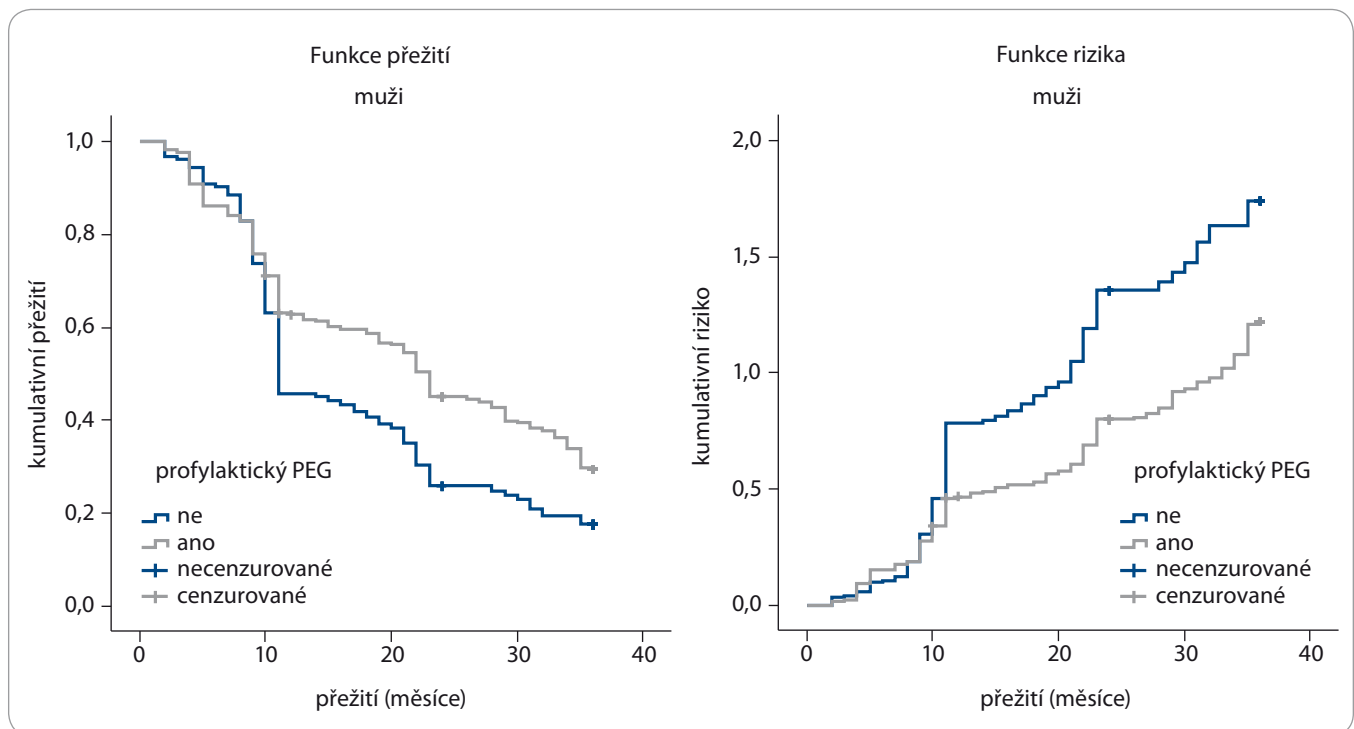
2. Analýza přežití se zohledněním skupiny A (s PEG) a B (bez PEG) a kritériem kuřáctví v čase T0. Prodloužení přežití pozorujeme ve skupině A u nemocných, kteří v čase T0 byli kuřáky, ale kouřit přestali (z 11 měsíců na 22 měsíců; $p < 0,007$) (graf 2). Nejvýznamnější prodloužení přežití jsme našli u nekuřáků ve skupině A v čase



Graf 2. Analýza přežití podle PEG u kuřáků.



Graf 3. Analýza přežití podle PEG u nekuřáků.



Graf 4. Analýza přežití dle PEG u mužů.

T0 (graf 3), z 15 na 23 měsíců ($p < 0,05$). Vysvětlením pro tento jev není pouze zavedení PEG, ale i další komorbidity pacientů, životní styl a fyzická kondice nemocných. Nicméně prodloužení

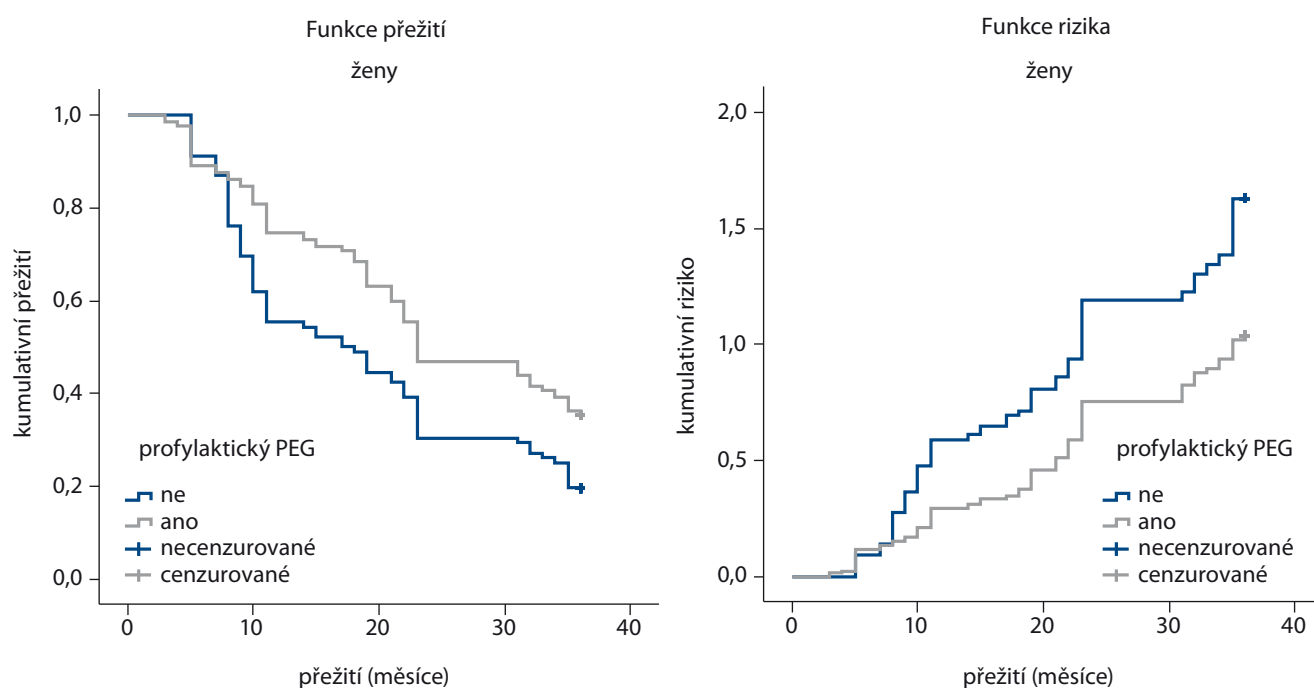
přežití je významné i u kuřáků ve skupině B (bez PEG).

3. Analýza přežití mezi skupinami A a B z hlediska srovnání pohlaví. Lze říci,

že zavedení PEG prodlužuje medián přežití u žen i u mužů. Podle výsledků je patrné, že u mužů významněji ($p < 0,02$). Avšak nutno vzít v potaz, že muži v našem sledování přežívají cel-

Tab. 3. Tabulka přežití – hodnotícím kritériem je zavedení PEG v T0 dle pohlaví.

	PEG	n	Medián ± SD	Průměr ± SD	p	Přežilo
muži	ano	287	23 ± 0,8	22 ± 0,7	< 0,02	88
	ne	217	11 ± 0,9	17,6 ± 0,8		39
celkem		504				127
ženy	ano	130	23 ± 3,4	24,1 ± 1,0	< 0,02	46
	ne	92	17 ± 3,8	19,4 ± 1,2		18
celkem		222				64



Graf 5. Analýza přežití dle PEG u žen.

kově méně (mají vyšší vstupní počet komorbidit dle CCI a vyšší kardiovaskulární mortalitu při vyšší incidenci diabetu mellitu II. typu a hypercholesterolemie, jsou častějšími kuřáky, přestože mají nižší vstupní věk, kdy se manifestovalo onkologické onemocnění). V případě mužského pohlaví ve skupině A lze považovat PEG nejen za nástroj k nutričnímu zajištění, ale současně i jako pozitivní intervenční faktor, který statisticky významně ovlivňuje nejen nutriční stav nemocných, ale i metabolicky determinované komorbidit (hyperglykemie, hypercho-

lesterolemie) a takto příznivě přispívá k ovlivnění rozvoje komplikací stávajících komorbidit s přežitím (graf 4) ve srovnání s muži ve skupině B (bez PEG) ($p < 0,02$) (tab. 3). Ženy přežívají celkově déle ($p < 0,02$) (graf 5), a to i přes srovnatelné zastoupení typů nádorů, jejich stadií. Ženy mají vyšší věk v době stanovení diagnózy a jsou převážně nekuřáčkami. Ženy onkologickou léčbu tolerují lépe, s nižším výskytem CSS (klinické symptom skóre) a lepším udržením fyzické kondice a výkonnosti (KPS), přestože vstupní WL je vyšší a je v této skupině i vyšší za-

stoupení žen s BMI < 21 . Ve skupině A dochází k rychlejší stabilizaci hmotnosti s trendem vzestupu, který (přestože je vyšší než u mužů) není (na rozdíl od mužů) zcela setrvalý až do T12. Konstantní vzestup hmotnosti jsme našli do T12 pouze u 42 % žen vs. 59 % mužů. Od kontroly v čase T24 se rozdíly eliminují, přestože BMI (pochopitelně) zůstává nadále nižší než u mužů.

4. Analýza – přežití nemocných ve skupině A a B podle míry WL v čase T0. Jednotlivé kategorie WL v čase T0

jsme rozdělili v tab. 4. a definujeme ji jako neočekávaný WL za posledních šest měsíců před stanovením diagnózy HNC. Nejvýraznější prodloužení mediánu přežití jsme našli ve skupině A u všech kategorií skupin WL. Proto vstupní neočekávaný WL považujeme za jeden z nejvýznamnějších faktorů zvyšujících riziko úmrtí. Přesné stanovení („cut-off“ hodnotu) jsme ale nestanovili z důvodu množství zohledňovaných faktorů. Lze přesto říci, že WL napříč skupinou nemocných, který je < 10 %, zvyšuje riziko obecného úmrtí „jen“ 1,3krát (ve všech skupinách bez zohlednění pohlaví, stadia nádoru...). Neočekávaný WL ≥ 10 –14 % zvyšuje nediferencované riziko úmrtí 2,7krát. WL ≥ 15 % zvyšuje riziko úmrtí 3,6krát. Z pohledu dlouhodobého nutričního sledování lze považovat za významný i trend vývoje hmotnosti během dalšího sledování. Prokázali jsme těsnou souvislost s vývojem komplikací (infekce, sepse, rehospitalizace, tolerance onkologické léčby a nutnost jejího přerušení). Konstatujeme statisticky významné odlišnosti mezi skupinou A (s PEG) a B (bez PEG). Vývoj hmotnosti: stagnace či pokračující WL jsou významným faktorem promortalitního rizika a mají potenciál predikovat riziko úmrtí. V tomto pohledu spatřujeme nezastupitelný význam nutriční ambulance.

Coxova regrese umožňuje kvantifikovat míru vlivu nezávisle proměnné na nárůst/pokles rizika výskytu sledovaného jevu v čase, hovoříme o tzv. HR (hazard ratio) – analogie OR (odds ratio) používané v logistické regresii. Jedná se o poměr rizika sledovaného jevu (úmrtí pacienta), pokud nastala/nenastala nějaká situace (kouření/nekouření). Uvedené výsledky lze shrnout následujícím způsobem: model jako takový sice není signifikantní (tj. popisuje skutečnost jen s relativně nízkou věrohodností), nicméně může nás upozornit na následující fakta:

Samo mužské pohlaví zvyšuje pravděpodobnost úmrtí pacienta ve studii až o 20,1 % (HR = 1,201). Anamnéza stopkuřáctví v čase T0 naopak pravdě-

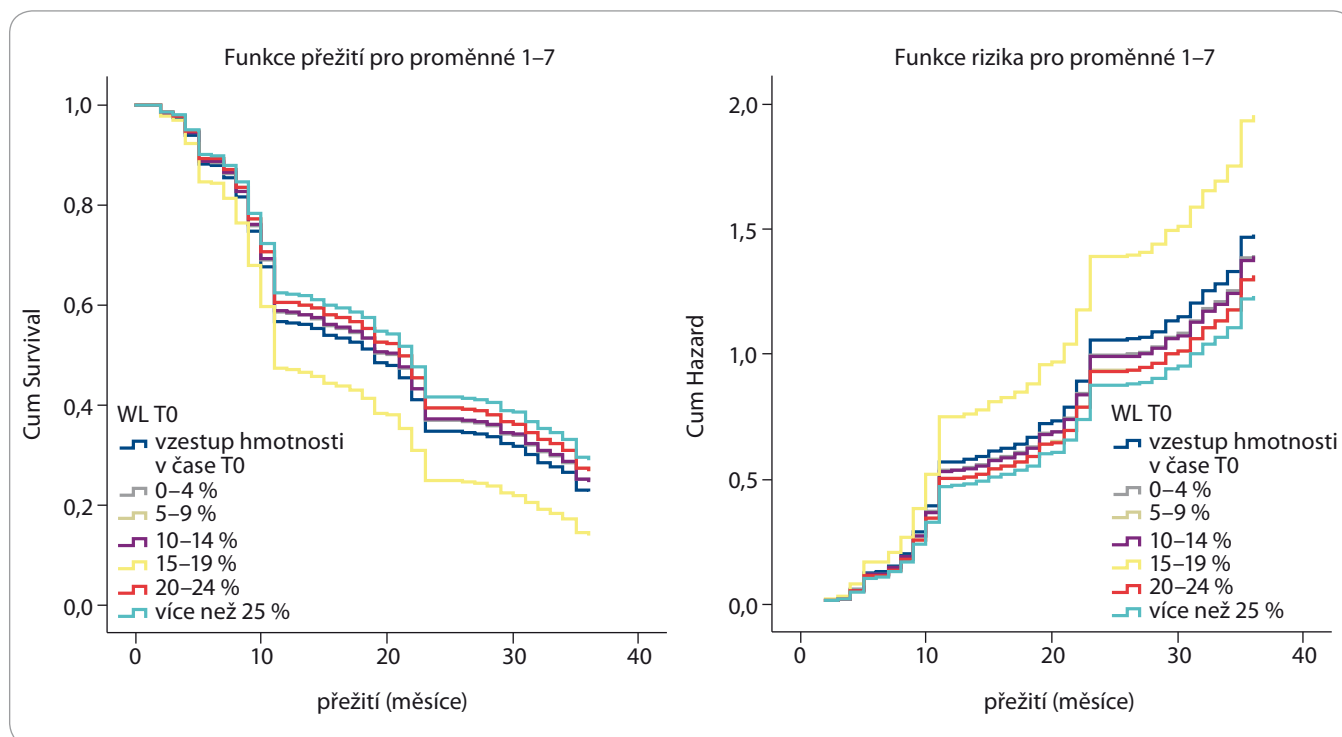
Tab. 4. Přežití podle vstupního WL pacientů.

WL	PEG	n	Medián $\pm$ SD	Průměr $\pm$ SD	p	Přežilo
0–vzestup	ano	38	21 $\pm$ 1,8	20,8 $\pm$ 2,0		10
	ne	26	18 $\pm$ 7,0	20,7 $\pm$ 2,2	< 0,01	7
celkem		64				17
≥ 0–4 %	ano	83	23 $\pm$ 4,0	22,8 $\pm$ 1,4		31
	ne	52	11 $\pm$ 2,6	17,6 $\pm$ 1,6	< 0,01	9
celkem		135				40
5–9 %	ano	192	23 $\pm$ 2,1	22,7 $\pm$ 0,9		62
	ne	156	17 $\pm$ 1,7	19,2 $\pm$ 0,9	< 0,02	31
celkem		348				93
10–14 %	ano	71	29 $\pm$ 2,4	24,9 $\pm$ 1,3		24
	ne	57	10 $\pm$ 0,4	15,1 $\pm$ 1,3	< 0,01	8
celkem		128				32
15–19 %	ano	17	11 $\pm$ 0,8	17,2 $\pm$ 3,0		2
	ne	9	11 $\pm$ 0,7	16,0 $\pm$ 3,4		0
celkem		26				2
20–24 %	ano	9	11 $\pm$ 1,5	17,3 $\pm$ 3,9		2
	ne	5	23 $\pm$ 13,1	23,2 $\pm$ 5,1	< 0,01	2
celkem		14				4
≥ 25 %	ano	7	33 $\pm$ 14,4	28 $\pm$ 3,4		3
	ne	4	7 $\pm$ 2,3	8,3 $\pm$ 1,7	< 0,02	0
celkem		11				3

podobnost úmrtí významně snižuje (HR = 0,786) až o 21 %! Je třeba upozornit, že podrobnější analýzou výsledků v čase T0 jsme našli další významné souvislosti s obdobným trendem i v následujících kontrolách. Od T6 se význam stopkuřáctví a rizika úmrtí snižuje, přesto ale trvá až do konce sledování, tzn. že HR stoupá nad 1,0 a trvá nárůst mortality u kuřáků, kteří od T0 (čas vstupu) nepřestali kouřit, zatímco stopkuřáctví v T6 (u původních kuřáků v T0)

pravděpodobnost úmrtí setrvale snižuje až do konce sledování, v T6 je to až o 36 % (HR = 0,684). Pokud hodnotíme riziko úmrtí z pohledu vstupní hmotnosti, BMI, neočekávaného WL, pak lze říci, že v T0 pravděpodobnost úmrtí významně klesá při WL < 10 % (HR = 0,774) až o 28 % ve skupině A (srovnatelně u mužů i u žen) (graf 6).

5. Odhad změny rizika úmrtí pouze v souvislosti se zavedením PEG:



Graf 6. Analýza rizika úmrtí dle WL.

Tab. 5. Coxova regresní analýza mezi hodnotami WL během onkologické léčby a ve tříletém obecném a nádor-specifickém přežití.

	Obecný model		Adjustovaný model	
	HR (CI 95%)	p	HR (CI 95%)	p
obecné přežití ¹	1,3 (1,1–1,6)	0,01	1,1 (0,8–1,4)	0,098
nádor-závislé přežití ²	1,7 (1,1–1,9)	0,001	1,6 (1,3–2,2)	0,003

¹vstupní WL > 5 %²adjustováno pro věk, pohlaví, lokalizaci nádoru, TNM klasifikaci, WL, BMI a léčebnou modalitu

HR – hazard ratio, TNM – tumor-node-metastasis, p < 0,05 jsou zvýrazněny

Obecně lze říci, že zavedení profylaktického PEG snižuje riziko jakéhokoli úmrtí pacientů bez ohledu na další faktory o 33,1 % (HR = 0,669, p < 0,001). Vysvětlení se nabízí několik, ale důvody jsou komplexnější, nikoliv izolované pouze na vazbu přítomného PEG u nemocných (stabilizace stavu, udržení a časnější stabilizace zdevastovaného nutričního stavu, prevence imunosuprese, zprostředkované těžké kachexie apod.). Do další analýzy Coxovy regrese byly použity jako proměnné přítomný PEG (skupina A), pohlaví, lokalizace a stadium nádoru –

vždy v interakci s faktory kouření a přesnější subanalýzy mezipohlavní difference (tj. odpověď na otázku, zda stav nutrice v interakci s kouřením ovlivňuje přežití pacientů jinak u mužů a u žen). Pro výpočet byla použita metoda „forward stepwise“, tj. metoda, která vkládá do modelu pouze ty proměnné, které mají skutečně významný vliv na riziko úmrtí, a to v jednotlivých krocích. V našem sledování algoritmus vyhodnotil jako nejdůležitější příznivý faktor zavedení PEG (ve skupině A). Druhou nejvýznamnější proměnnou je faktor stopkuřáctví v T0. Analýza hod-

notící význam hmotnosti, BMI a neočekávaného WL v čase T0 ve vztahu k nádor-specifické mortalitě (cancer-dependent mortality), dospěla k závažnému výstupu. Je patrné, že WL má přímý vztah k ovlivnění rizika úmrtí v obou skupinách (A i B). WL > 5 % ve skupině A (s PEG) je spojen s 2násobným zvýšením rizika u mužů a 1,9násobným u žen. Nejzávažnější vliv jsme našli ve skupině B u mužů kuřáků, kde je WL > 5 % spojen se zvýšením úmrtí 2,9krát. V subanalýze vlivu podle BMI je zajímavým nálezem i vazba zvýšení rizika mortality, která je závislá na rakovině u mužů s BMI ≥ 30 celkově o 3,7krát (tab. 5). Analýza rizika úmrtí s ohledem na hmotnost v čase T0 při současném BMI ≥ 30 odhalila velmi zajímavý závěr, který lze zobecnit tvrzením, že s každým vzestupem BMI o 5 (kg/m²) v čase T0 roste riziko úmrtí pacienta o 23 % (HR = 1,201) u všech druhů mortalit, ale dominující je kardiovaskulární mortalita u mužů kuřáků ve skupině B. Výsledky korelují s analýzou počtu komorbidit, kterou jsme hodnotili CCI a KPS. Korelace odpovídá u 89 % nemocných. Ti, kteří zemřeli na kardiovaskulární příčinu, měli nejméně čtyři skórované komorbidity.

Nemocní v této skupině, kteří zemřeli z důvodu onkologického onemocnění, měli CCI < 3 (4 %).

Diskuze

Dlouhodobé sledování nemocných cestou nutriční ambulance přineslo řadu podnětů ke zlepšení pozornosti v přístupu k onkologicky nemocným lidem a podle našich zkušeností pak zejména pacientům s HNC. Sledováním vývoje mnoha parametrů v čase (hmotnost, WL, BMI, komorbidita, fyzická kondice a QOL) v kontextu dalších souvisejících proměnných (přítomnost PEG, vývoj kuřáctví v čase, diskriminace souborů podle pohlaví) jsme získali rozsáhlou datovou matici s možností analyzovat složité a klinicky významné vztahy a vazby. Neočekávaný WL a pokles BMI jsou častými symptomy provázejícími většinu nemocných s nádorovým onemocněním. Přesto doposud chybí práce s dlouhodobým sledováním nutričních parametrů v čase s vazbou na konkrétní a definovanou nutriční intervenci, která probíhá v dlouhodobém horizontu. Za klíčové rozhodnutí považujeme doplnění metabolické léčby dlouhodobou dispenzární péčí s monitorováním QOL nemocných. Získané informace se staly podkladem pro cílenější a lepší intervenci obtíží nemocných. Díky užitým nástrojům, které byly časově nesmírně náročné, jsme získali nejen důležité aktuální subjektivní informace, ale současně i možnost sledovat jejich vývoj v čase. Zlepšila se komunikace mezi nemocným a konkrétním specialistou, zvýšila se vzájemná spolupráce i důvěra, zlepšilo se porozumění na obou stranách i komunikace s rodinami. Compliance nemocných byla vynikající. Nemocní i proto profitovali z komplexnější a cílenější směřované péče, která zajistila nebo kompenzovala jejich aktuální potřeby či potíže. Cílem našeho sledování nebylo tedy zavedení „jen“ nutriční intervence, ale snaha o kompletní péči v rámci multioborové spolupráce – a to se nám zdařilo. Jistě jsme si vědomi, že nutriční intervencí jistě přímo neovlivníme progresi nádorového onemocnění, ale s ohledem na výstupní informace jsme potvrdili, že námi poskytnutá péče je schopna zlepšit cel-

kový stav nemocného člověka, vč. tolerance náročné onkologické léčby. Z našeho souboru (726 nemocných) přežilo tříleté sledování celkem 185 nemocných (26 %) a zemřelo 88 % nemocných, šest pacientů bylo vyloučeno pro absenci dat. Porovnáním sledovaných parametrů navzájem a s proměnnými faktory v čase jsme prokázali významné závislosti větší sledovaných parametrů, které mají kauzální vztah v čase (hmotnost, WL, BMI, CSS, KPS, CCI, QLQ C-30, QLQ HN-35). Akceptování zavedení PEG (skupina A) lze označit jako zásadní faktor pro průběh s významně nižším počtem komplikací v průběhu terapie i pro zlepšení tolerance onkologické léčby i přežití nemocných. V analýze přežití z nutriční intervence více profitují muži, přestože vykazují v průběhu sledování signifikantně vyšší mortalitu nezávislou na rakovině (cancer-independent mortality) – např. kardiovaskulární mortalitu než ženy ($p < 0,03$). Ženy nádorové onemocnění i jeho léčbu tolerují lépe, vykazují menší subjektivní obtíže, nižší počet rehospitalizací z důvodu zhoršení zdravotního stavu i celkový počet komplikací ($p < 0,02$). Současně ženy vykazují signifikantně vyšší spotřebu antidepressivní léčby ($p < 0,003$), zatímco muži zase vyšší spotřebu analgetik ($p < 0,001$). Jako klinicky významný jsme stanovili neočekávaný WL z obvyklé hmotnosti > 10 % za posledních šest měsíců. Tento úbytek významně koreluje s klinickými projevy malnutrice a je spojen s nárůstem mortality, komplikací a enormním zvýšením komplikací s nutností přerušení onkologické léčby (i zde dominuje skupina mužů-kuřáků ($p < 0,008$)). S vysokým rizikem kardiovaskulární mortality přímo koreluje CCI (který byl jedním z vedlejších proměnných). Tento parametr úzce odpovídá prevalenci hyperglykemie a hypercholesterolemie, stejně jako informacím, které jsme získávali dle skórovacího systému CCI. Tato skupina nemocných má současně častější BMI ≥ 30 a nepříznivý prediktor kardiovaskulární mortality. Vstup BMI o > 5 kg/m² v čase T0 od BMI 25 zvyšuje riziko úmrtí na všechny příčiny sledovaných mortalit (vč. mortality závislé na rakovině) o 23 %. Za nezávislý rizikový faktor mortality závislé na rako-

vině (cancer-dependent mortality) považujeme WL > 5 % při BMI < 21 v čase T0 nebo > 10 % hmotnosti v T0 při BMI 21–29 nebo pokračující WL mezi kontrolami T6 a T12 ve skupině B (bez PEG). Obecným (neadjustovaným) rizikovým faktorem pro zvýšené riziko úmrtí ale zůstává WL > 5 %. Pro naše sledování jsme přejali definici malnutrice onkologicky nemocných podle guidelines ESPEN (viz výše). Takto rozsáhlé nutriční sledování je ale ojedinělé jak z hlediska počtu sledovaných parametrů, tak i podle délky sledování i vzhledem k rozdělení podle PEG na dvě srovnatelné skupiny (s PEG a bez PEG). Podle dostupné literatury lze dohledat pouze několik prací. Délka sledování i počet proměnných jsou v řadě prací velmi proměnlivé. Výjimečná je v tomto pohledu studie SCRINIO, jejímž investigátorem byl prof. Bozzetti [18–23]. Tato multicentrická a dvouletá studie ale neřešila efekt nutriční intervence ani vývoj nutričních parametrů v čase. Práce Paie et al [45] srovnávala rozsáhlou kohortu nemocných, avšak bez specifikace konkrétního maligního onemocnění. V této práci byli nemocní s HNC pouze jednou z mnoha skupin v obecném hodnocení. Přesto ale jsou výstupy vynikajícím nástrojem k získání nadhledu a možnosti srovnání s ostatními onkologickými chorobami – zejména vztah vlivu na závažnost nutričního stavu, ve kterém se nemocní nacházejí. Práce Solheima [25,26] srovnává v krátkodobém horizontu nemocné v řadě nutričních aspektů. Výstupy s nárůstem HR pro jednorocní mortalitu přesahující 2,2 jsou proto tedy velice významné. V tomto pohledu ale nadále považujeme vstupní WL > 5 % jako přesnější a více senzitivní, který umožňuje nepodcenit závažnost nutričního stavu v průběhu onkologické léčby v delším časovém období. Ve sledování závislosti WL a komplikací u nemocných, kteří přežili, jsme našli několik obdobných závěrů. Prvním je souvislost mezi nemocnými nekuřáky, kteří měli WL < 10 %, protože si udrželi prakticky plnou mobilitu (hodnotili jsme ji pomocí KPS). Ve skupině A (s PEG) nemocní měli minimální potřebu sociální dopomoci od T12, protože byli prakticky soběstační. Dalším

výstupem je vazba WL s CSS. Nemocní, kteří měli CSS < 5 (bodů), vykazovali po dobu léčení prakticky nejvyšší progresi WL mezi T0 a T6. Tito nemocní byli prakticky všichni nekuřáky. Obdobné výstupy, avšak s odlišně vstupně definovanými soubory, byly publikovány v práci Weijse et al [44] a Lise et al [34].

Slabinu naší práce spatřujeme v plném akceptování onkologické léčby, kterou jsme dále přesněji neanalyzovali. Vzhledem k většině nemocných léčených radioterapií jsme blíže nestudovali možné závislosti na dávkách v rámci radioterapie u jednotlivých onemocnění v rámci naší práce.

Obdobná slabina je i u léčebné mortality chemoterapie a kombinované léčebné intervence, protože i zde jsme tuto léčbu přejali od onkologů.

V retrospektivním pohledu na naši práci bychom jako zlepšení navrhli zejména vhodnost frekventnějších kontrol pro sledování, které jsme vzhledem k mimořádné náročnosti práce nakonec nezměnili a ponechali v původně nastaveném režimu. V tomto duchu se tedy shodujeme se závěry Paie et al [45] a Soa et al [52], kteří navrhuji také delší sledování s kontrolami v intervalu 2–3 měsíce. V práci Paie et al byla délka sledování 12 měsíců a práce Soa et al měla délku dva roky.

Práce Silandera et al [51] sleduje nejvíce parametrů, vč. vlivu přítomnosti nutriční intervence cestou zavedené PEG se zohledněním modality onkologické léčby, kde byla výhradní modalitou léčby radioterapie.

Mezi další možnosti, které nabízejí naše výsledky, bychom mohli v analýzách zjišťovat např. vztah specifické nádorové mortality vs. QOL a její vývoj, ale to by práce byla mnohem rozsáhlejší. Práce Nelkeové et al [53] byla zaměřena na hodnocení QOL, ale výsledky byly získány v krátkodobém horizontu a hodnoceny výhradně ve vztahu k radioterapii a nikoliv ve vztahu k nutričnímu stavu a jeho intervenci. Přesnost sledování v naší práci je limitována přesnými výpočty energetické bilance, vč. měření „body-composition“, které jsou dostupné v pracích prof. Soeterse et al [11,17]. Ale naše sledování tohoto experimentálního rozsahu jsme v podmínkách běžné ambulantní praxe nedokázali postihnout.

Závěr

Různé způsoby léčby nádorových onemocnění ovlivňují život nemocného ve všech jeho aspektech. Nicméně výsledky ukazují na přínos nutriční péče, vč. výhodnosti zavedení PEG. Nepopiratelný je fakt, že onkologicky nemocný člověk zůstává nemocným i po úspěšně ukončené onkologické léčbě.

Prokázali jsme, že negativní vliv na průběh léčby onkologického nemocného mají následující znaky: věk > 63 let, mužské pohlaví, hypofaryngeální karcinom ve stadiu III nebo IV, základní vzdělání, trvalé kouření, WL > 5 % z obvyklé hmotnosti, BMI ≥ 30 nebo BMI < 21 v čase T0 a neakceptování PEG (skupina B).

Pro mortalitu nezávislou na nádorovém onemocnění jsou dalšími rizikovými faktory diagnózy diabetes mellitus II. typu a hypercholesterolemie (a vyšší vstupní skoring dle CCI).

Pro mortalitu závislou na rakovině jsou v našem tříletém sledování dominantní tyto rizikové faktory: WL ≥ 5 %, BMI < 21, mužské pohlaví a kuřáctví.

Naše sledování prokázalo, že adekvátní nutriční intervence u nemocných ve skupině A (kteří akceptovali PEG) zlepšuje QOL i toleranci onkologické léčby, stejně jako mnoho komplikací zdravotního stavu s potřebou hospitalizace.

Literatura

1. Zvolsky M, Nechanska B, Kralikova E. The use of diagnoses related to tobacco use in the Czech Republic. *Cas Lek Cesk* 2012; 151(12): 573–578.
2. Dusek L, Pavlik T, Majek O et al. Odhady incidence, prevalence a počtu onkologických pacientů léčených protinádorovou terapií v letech 2015–2020, analýza Národního onkologického registru. *Klin Onkol* 2015; 28(1): 30–43. doi: 10.14735/amko201530.
3. Dusek L, Muzik J, Gelharova E et al. Cancer incidence and mortality in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2010; 23(5): 311–324.
4. 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.
5. Čelakovský P, Betka J, Plzák J (eds). Krční metastázy. *Havlíčkův Brod: Tobiáš* 2012: 17–317.
6. Elia M, Stratton R. On the ESPEN guidelines for nutritional screening 2002. *Clin Nutr* 2004; 23(1): 131–132.
7. Fearon KC. The 2011 ESPEN Arvid Wretling lecture: cancer cachexia: the potential impact of translational research on patient-focused outcomes. *Clin Nutr* 2012; 31(5): 577–582. doi: 10.1016/j.clnu.2012.06.012.
8. Kondrup J, Allison SP, Elia M et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003; 22(4): 415–421.
9. Lochs H, Allison SP, Meier R et al. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: terminology, definitions and general topics. *Clin Nutr* 2006; 25(2): 180–186.

10. Chroust K, Finek J, Zemanek P et al. Experience in data management of the clinical retrospective project in Czech and Slovak oncology centres (IKARUS Project). *Klin Onkol* 2009; 22(4): 163–167.
11. Soeters PB, Schols AM. Advances in understanding and assessing malnutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12(5): 487–494. doi: 10.1097/MCO.0b013e32832da243.
12. Sobotka L (ed.). *Basics in clinical nutrition*. Praha: Galén 2004: 16–723.
13. Soeters MR, Soeters PB, Schooneman MG et al. Adaptive reciprocity of lipid and glucose metabolism in human short-term starvation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 303(12): E1397–E1407. doi: 10.1152/ajpendo.00397.2012.
14. Younes RN, Noguchi Y. Pathophysiology of cancer cachexia. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2000; 55(5): 181–193.
15. Skipworth RJ, Stewart GD, Dejong CH et al. Pathophysiology of cancer cachexia: much more than host-tumour interaction? *Clin Nutr* 2007; 26(6): 667–676.
16. Smiechowska J, Utech A, Taffet G et al. Adipokines in patients with cancer anorexia and cachexia. *J Invest Med* 2010; 58(3): 554–559. doi: 10.2311/JIM.0b013e3181cf91ca.
17. Soeters PB, Sobotka L. The pathophysiology underlying the obesity paradox. *Nutrition* 2012; 28(6): 613–615. doi: 10.1016/j.nut.2011.10.010.
18. Bozzetti F, Cozzaglio L, Gavazzi C et al. Total nutritional manipulation in humans: report of a cancer patient. *Clin Nutr* 1996; 15(4): 207–209.
19. Bozzetti F. Continuing: biology of cachexia. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(12): 1077–1078.
20. Bozzetti F. Screening the nutritional status in oncology: a preliminary report on 1,000 outpatients. *Support Care Cancer* 2009; 17(3): 279–284. doi: 10.1007/s00520-008-0476-3.
21. Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 87(2): 172–200. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.03.006.
22. Bozzetti F. Nutritional status, cachexia and survival in patients with advanced colorectal carcinoma. Different assessment criteria for nutritional status provide unequal results. *Clin Nutr* 2013; 32(5): 876. doi: 10.1016/j.clnu.2013.07.003.
23. Bozzetti F. Nutrition, hydration, and patient's preferences at the end of life. *Support Care Cancer* 2015; 23(6): 1487–1488. doi: 10.1007/s00520-014-2591-7.
24. Socher SH, Martinez D, Craig JB et al. Tumor necrosis factor not detectable in patients with clinical cancer cachexia. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80(8): 595–598.
25. Solheim TS, Laird BJ. Evidence base for multimodal therapy in cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care* 2012; 6(4): 424–431. doi: 10.1097/SPC.0b013e328359b668.
26. Solheim TS, Blum D, Fayers PM et al. Weight loss, appetite loss and food intake in cancer patients with cancer cachexia: three peas in a pod? – analysis from a multicenter cross sectional study. *Acta Oncol* 2014; 53(4): 539–546. doi: 10.3109/0284186X.2013.823239.
27. Linkos.cz [internetová stránka]. Česká onkologická společnost ČLS JEP, Česká republika; c2000-06. Dostupné z: www.linkos.cz.
28. Cancer.org [homepage on the Internet]. American Cancer Society. Available from: www.cancer.org.
29. Haškovcová H (ed.). *Lékařská etika*. Praha: Galén 2002: 272.
30. Wood K. Audit of nutritional guidelines for head and neck cancer patients undergoing radiotherapy. *J Hum Nutr Diet* 2005; 18(5): 343–351.
31. Zádák Z (ed.). *Výživa v intenzivní péči*. Praha: Grada publishing 2008: 542.
32. Ptáček R, Bartůněk P et al (eds). *Etické problémy medicíny na prahu 21. století*. Praha: Grada publishing 2014: 520.

33. Sochor M, Slama O. Management chronické a akutní bolesti u pacientů s nádorovými chorobami. *Klin Onkol* 2015; 28(2): 94–98.
34. Lis CG, Gupta D, Lammersfeld CA et al. Role of nutritional status in predicting quality of life outcomes in cancer – a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 2012; 11: 27. doi: 10.1186/1475-2891-11-27.
35. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2006; 25(2): 245–259.
36. Lee JH, Machtay M, Unger LD et al. Prophylactic gastrostomy tubes in patients undergoing intensive irradiation for cancer of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124(8): 871–875.
37. Loser C, Aschl G, Hebuterne X et al. ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition – percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). *Clin Nutr* 2005; 24(5): 848–861.
38. Nicholl MB, Lyons DA, Wheeler AA et al. Repeat PEG placement is safe for head and neck cancer patients. *Am J Otolaryngol* 2014; 35(2): 89–92. doi: 10.1016/j.amjoto.2013.12.001.
39. Raykher A, Correa L, Russo L et al. The role of pre-treatment percutaneous endoscopic gastrostomy in facilitating therapy of head and neck cancer and optimizing the body mass index of the obese patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33(4): 404–410. doi: 10.1177/0148607108327525.
40. Reilly JJ. Does nutrition management benefit the head and neck cancer patient? *Oncology (Williston Park)* 1990; 4(6): 105–115.
41. Schutz T, Valentini L, Herbst B et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition – summary. *Z Gastroenterol* 2006; 44(8): 683–684.
42. Schutz T, Herbst B, Koller M. Methodology for the development of the ESPEN Guidelines on enteral nutrition. *Clin Nutr* 2006; 25(2): 203–209.
43. Vassilopoulos PP, Filopoulos E, Kelessis N et al. Competent gastrostomy for patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer* 1998; 6(5): 479–481.
44. Weijs TJ, Berkelmans GH, Nieuwenhuijzen GA et al. Routes for early enteral nutrition after esophagectomy. A systematic review. *Clin Nutr* 2015; 34(1): 1–6. doi: 10.1016/j.clnu.2014.07.011.
45. Pai PC, Chuang CC, Tseng CK et al. Impact of pre-treatment body mass index on patients with head-and-neck cancer treated with radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(1): e93–e100. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.071.
46. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J et al. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47(11): 1245–1251.
47. Charlson M, Wells MT, Ullman R et al. The Charlson comorbidity index can be used prospectively to identify patients who will incur high future costs. *PLoS One* 2014; 9(12): e112479. doi: 10.1371/journal.pone.0112479.
48. Karnofsky DA, Ellison RR, Golbey RB. Selection of patients for evaluation of chemotherapeutic procedures in advanced cancer. *J Chronic Dis* 1962; 15: 243–249.
49. Takenaka Y, Takemoto N, Nakahara S et al. Prognostic significance of body mass index before treatment for head and neck cancer. *Head Neck* 2015; 37(10): 1518–1523. doi: 10.1002/hed.23785.
50. Carmack CL, Basen-Engquist K, Gritz ER. Survivors at higher risk for adverse late outcomes due to psychosocial and behavioral risk factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20(10): 2068–2077. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0627.
51. Silander E, Nyman J, Bove M et al. Impact of prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer: a randomized study. *Head Neck* 2012; 34(1): 1–9. doi: 10.1002/hed.21700.
52. So WK, Chan RJ, Chan DN et al. Quality-of-life among head and neck cancer survivors at one year after treatment – a systematic review. *Eur J Cancer* 2012; 48(15): 2391–2408. doi: 10.1016/j.ejca.2012.04.005.
53. Nelke KH, Pawlak W, Gerber H et al. Head and neck cancer patients' quality of life. *Adv Clin Exp Med* 2014; 23(6): 1019–1027. doi: 10.17219/acem/37361.
54. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365–376.
55. Bozzetti F. Quality of life and enteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11(5): 661–665. doi: 10.1097/MCO.0b013e32830a7099.
56. Petruson KM, Silander EM, Hammerlid EB. Quality of life as predictor of weight loss in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2005; 27(4): 302–310.
57. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques VP et al. Quality of life in gastrointestinal cancer: what is the impact of nutrition? *Acta Med Port* 2006; 19(3): 189–196.
58. Sat-Munoz D, Moran MA, Solano-Murillo P et al. EORTC QLQ-C30 questionnaire role as predictor for malnutrition risk in head and neck cancer Mexican patients. *Nutr Hosp* 2012; 27(2): 477–482. doi: 10.1590/S0212-16112012000200019.
59. Aaronson NK. Methodologic issues in assessing the quality of life of cancer patients. *Cancer* 1991; 67 (Suppl 3): 844–850.
60. Aaronson NK, Snyder C. Using patient-reported outcomes in clinical practice: proceedings of an International Society of Quality of Life Research conference. *Qual Life Res* 2008; 17(10): 1295. doi: 10.1007/s11136-008-9422-6.
61. Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M et al. Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35. *J Clin Oncol* 1999; 17(3): 1008–1019.

Predicting Vitality Change in Older Breast Cancer Survivors after Primary Treatment – an Approach Based on Using Time-related Difference of Pro-inflammatory Marker C-reactive Protein

Predikce změny vitality u starších přeživších žen s karcinomem prsu po primární onkologické léčbě – přístup založený na použití změny hladin zánětlivého markeru C reaktivního proteinu v čase

Skrivanova K.¹, Anderkova L.^{1,2}, Brancikova D.³, Jarkovsky J.⁴, Benesova K.⁴, Elfmarkova N.^{1,2}, Sverak T.^{1,2}, Bendova M.⁵, Peterkova H.¹, Nedved J.⁶, Protivankova M.⁵, Minar L.⁵, Holoubkova E.¹, Dusek L.⁴

¹ Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

² Applied Neuroscience Research Group, CEITEC – Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, Czech Republic

³ Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno and Masaryk University, School of Medicine, Brno, Czech Republic

⁴ Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁵ Clinic of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Brno and Masaryk University, School of Medicine, Brno, Czech Republic

⁶ Clinical psychology surgery of PhDr. Dagmar Konecna s.r.o, Zahreb na Morave, Czech Republic

Summary

Background: We aimed to determine prognosis of vitality change and functional status of breast cancer survivors after primary oncological treatment using time-related differences of elevated levels of highly sensitive proinflammatory C-reactive protein (CRP). **Patients and Methods:** The test group consisted of 46 elderly breast cancer survivors (median age was 65 years) who completed Vitality Scale of Short Form 36 (SF-36) after completing treatment and another retrospectively at diagnosis. Data on tumor-related factors, treatment, and outcomes were obtained retrospectively from medical records, and linear regression analysis was performed. CRP was followed at diagnosis and one year after primary treatment. Within the scope of this study, clinically important difference in the Vitality Scale was set at five points of change. **Results:** Results showed a statistically significant relationship between CRP change and vitality component of SF-36 change ($r_s = -0.350$, $p = 0.023$) in which a decrease in CRP inversely correlated with the quality of life component. The overall change was 1.078 of the vitality scale score (approximately 1 point) for each 1 unit decrease of CRP (1 mg/L). Association of CRP levels (before and after treatment, its difference between these time points) with age, number of comorbidities and stage of the disease was analyzed and no statistically significant relationship was found in our study. **Conclusion:** Preliminary results suggested time-related differences in elevated CRP levels as a potentially suitable predictor for change in vitality status for long term, chronic condition for older breast cancer survivors. We suggest the interpretation schema including an understanding that CRP change of 5 mg/L and more should be considered a potential risk factor for subsequent negative clinical outcomes.

Key words

breast cancer – vitality change prediction – linear regression model – functional status – C-reactive protein – risk factor

This study was supported by The Czech Science Foundation as the Project P407/12/0607.

Projekt byl podpořen projektem GAČR P407/12/0607.

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.



RNDr. Jiri Jarkovsky, PhD

Institute of Biostatistics and Analyses
Faculty of Medicine
Masaryk University
Kamenice 3, 625 00 Brno
Czech Republic
e-mail: jarkovsky@iba.muni.cz

Submitted/Obdrženo: 31. 8. 2015

Accepted/Přijato: 7. 12. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko201652>

Souhrn

Úvod: Cílem práce je prognóza změny vitality a funkčního stavu u pacientek přeživších karcinom prsu v období po primární onkologické terapii s využitím změn v hladinách C reaktivního proteinu (CRP). **Pacienti a metodika:** Analýza byla provedena na skupině 46 pacientek přeživších karcinom prsu (medián věku 65 let) s dostupnými údaji o škále vitality z dotazníku SF-36 získanými po léčbě a retrospektivně v období diagnózy. Data o onemocnění, léčbě a jejích výsledcích byly získány retrospektivně ze zdravotních záznamů, CRP bylo měřeno v době diagnózy a rok po ukončení primární terapie. Pro účely studie byla jako klinicky významná změna brána změna o 5 bodů na škále vitality. **Výsledky:** Byl zjištěn statisticky významný vztah mezi změnou CRP a komponenty vitality z SF-36 ($r_s = -0,350$, $p = 0,023$) kdy při poklesu CRP dochází ke vzestupu dané komponenty kvality života. Celková změna je 1,078 škály vitality (přibližně 1 bod) na každý pokles o 1 jednotku CRP (1 mg/L). Vztah mezi hladinou CRP (před a po léčbě, změna mezi těmito časovými body) s věkem, počtem komorbidit a stadiem onemocnění nebyl na našem souboru prokázán jako statisticky významný. **Shrnutí:** Předběžné výsledky naznačují vztahy mezi změnami CRP v čase a změnami ve vitalitě u dlouhodobě sledovaných starších pacientek přeživších karcinom prsu. Na základě výsledků navrhuje považovat změnu CRP v čase o 5 mg/L a více jako potenciální rizikový prediktor negativních změn zdravotního stavu.

Klíčová slova

přežití karcinomu prsu – predikce změny vitality – lineární regrese – funkční status – C reaktivní protein – rizikové faktory

Introduction

Inflammation has been linked to a spectrum of conditions associated with ageing, including cardiovascular disease, osteoporosis, arthritis, type II diabetes, certain cancers, Alzheimer's disease, frailty and functional decline, and periodontal disease [1]. Pro-inflammatory cytokines, such as interleukin 6 (IL-6) are reliable predictors of quality of life (QOL), morbidity, and even mortality [2]. Inflammation is a key pathologic mechanism underlying heart disease, and elevated levels of biomarkers, such as C-reactive protein (CRP) and IL-6 are early indicators of clinical events, such as myocardial infarction or coronary death [3]. This issue is summarized in the review of Miller et al. [4]. Inflammation also plays an important role in carcinogenesis and tumor progression [5,6]. Now, it appears that its systemic manifestations can provide a valuable biomarker for prognosis and oncology treatment stratification [7]. Recently, the systemic inflammatory response, as evidenced by elevated circulating concentrations of CRP and/or hypoalbuminaemia, has been shown to be independently associated with poorer survival in breast cancer patients [8–13]. A series of studies shed new light on how inflammation variables impact breast cancer prognosis prediction [14,15].

Fatigue is one of the most common adverse effects of cancer, and can persist for years after treatment completion in otherwise healthy survivors. Cancer-

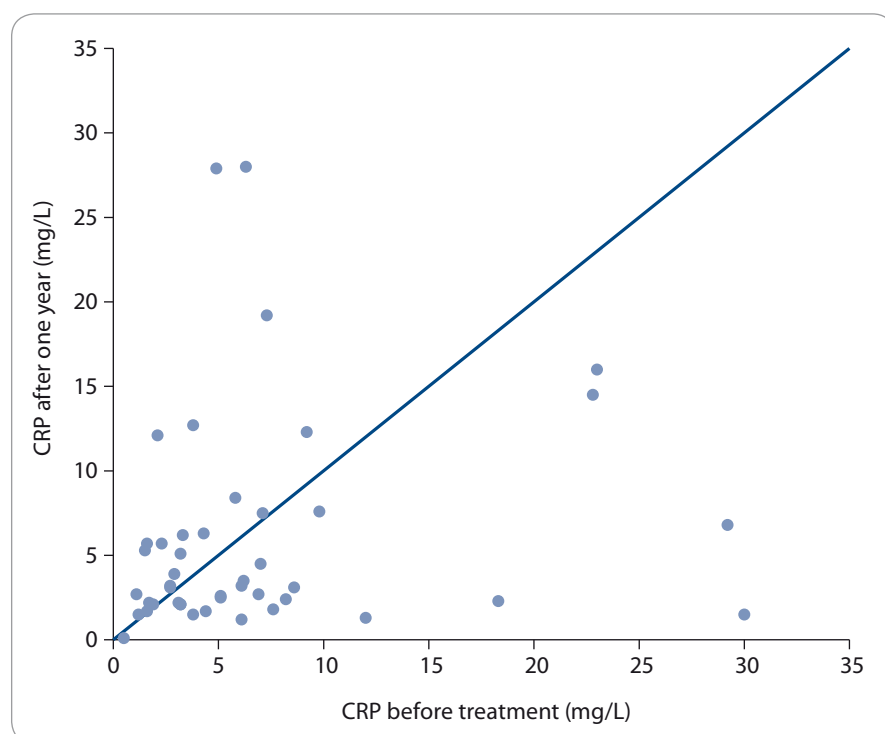
-related fatigue (CRF) disrupts all aspects of QOL and might be a risk factor of reduced survival. Inflammation seems to play a key role in fatigue before, during, and after cancer treatment. This issue is summarized in the review of Bower et al. [16]. The relationship between inflammation and fatigue among cancer survivors showed reduced fatigue among patients with advanced lung cancer after supplementation with three polyunsaturated fatty acids (PUFAs) [17]. Alfano et al. [18] used vitality (VT) scale Short Form 36 (SF-36) to investigate relationships between inflammation and intake of both omega-3 and omega-6 PUFAs among breast cancer survivors. The results of this study link higher intake of omega-3 PUFAs, decreased inflammation, and decreased physical aspects of fatigue. Bower et al. [19] examined relationships between psychological states (anxiety, depression) and inflammatory processes. Results of this cross-sectional study indicate a relationship between tumor necrosis factor (TNF) and the level of tiredness of breast cancer patients after chemotherapy. Courtier et al. [20] characterized fatigue in early-stage breast cancer patients during radiotherapy, and examined its association with IL-6. In a prospective study of breast cancer patients, persistent CRF was predicted by tumor size but not demographic, psychological, surgical, or hematologic parameters. CRF was associated with significant disability and health care utilization [21].

We examined status of vitality after primary treatment, which should be directly connected with cancer-related fatigue, with a focus on chronic conditions. To our knowledge, this is the first study to examine time-related changes in CRP levels as an independent predictor of VT change for chronic conditions in breast cancer survivors. We hypothesized that the differences of CRP levels at the time of diagnosis and 1 year after the completion of primary treatment were good long-term predictors of VT changes: decrease in CRP would be connected with increase of vitality. Potential physiologic mechanisms for prognostic effect were not investigated.

Patients and methods

Population assembly

For this study, 172 women diagnosed with breast cancer were enrolled at participating University Hospital Brno, Czech Republic, between May 2012 and May 2015. They represent a group of women recruited during four years from a larger cohort study examining the prognostic effect of a number of life-style related factors [22]. The eligible criteria for the patient group were breast cancer diagnosis, age 30–90, Czech language proficiency, and completion of primary oncological treatment. Women were excluded if they were unable to speak Czech. Women provided informed consent to participate in this study as approved by Ethics Committee at University Hospital Brno. The refusal rate was less than 1%.



Graph 1. The level of CRP (mg/L) before primary treatment and after one year.

Measurement

Women completed self-assessment questionnaires after breast cancer treatment. Initial semi-structured interviews were conducted by psychologists and were aimed at collecting socio-demographic data as well as promoting good personal contact with patients. Each interview took about 20 min. The study was designed to be retrospective, and patients were asked to fill in the questionnaires two times: first to answer the questions based on their current situation and second to answer the same questions retrospectively, i.e. what was their situation like prior to treatment. The interview was designed to collect socio-demographic characteristics and information of known breast cancer risk factors, such as age, BMI, number of children, smoking and alcohol abuse, age at the birth of first child, breast feeding, age at menarche and menopause, level of education, lifestyle, and marital status.

Vitality change measurement

Vitality was assessed using the VT subscale of Short Form-36 (SF-36) [23]. SF-36 is a survey constructed to study

health-related QOL and consists of eight health concepts: physical functioning, role limitations caused by physical health problems, role limitations caused by emotional problems, social functioning, emotional well-being, vitality/fatigue, pain, and general health perceptions. A Czech version of the SF-36 survey was used for the purpose of our research; this translation was validated, confirming that the Czech version of SF-36 is as effective as the original US version [24]. The SF-36 Vitality subscale is a valid and reliable four-item measure of vitality (energy)-fatigue supported by both observational and experimental data [25]. Moreover, the SF-36 vitality subscale is one of the most frequently used measures of energy (vitality)-fatigue in cancer survivors [18,26]. The standardized scores range from 0 to 100, higher scores reflecting higher vitality, i.e. less severe fatigue [27].

Tumor-related measures and variables

Data on tumor-related factors and treatment were obtained retrospectively from medical records. Case history data contained information on the presence of comorbidities, including depression.

Disease and treatment data contained information about the stage of disease (I–IV), type of treatment (surgery, chemotherapy, radiotherapy, biological therapy, and hormone therapy), progression, relapse, and treatment response (complete, partial, stable, and progressive). CRP was measured by surgeons over two separate time periods (at diagnosis and one year after primary treatment completion), but the second time point measure was conducted primarily in women with postoperative inflammation.

CRP was chosen as an inflammatory marker because it responds to physical activity and weight changes [28], is more stable than cytokines [18], and is being investigated in The Health, Eating, Activity, and Lifestyle Study (HEAL) as a mechanism that links lifestyle factors to survival [29]. CRP was measured by a high-sensitivity assay using Cobas Integra 400 plus with an interassay variation of 0–5 mg/L.

Statistical analyses

Standard descriptive statistics were applied in the analysis; absolute and relative frequencies for categorical variables and mean with standard deviation or median with minimum-maximum range for continuous variables and scores. Statistical significance of differences among groups of patients was tested using the Fisher exact test for categorical variables, and the Mann-Whitney U test or the Kruskal Wallis test for continuous variables and scores. Statistical significance of time-related changes of continuous variables and scores was tested using the Wilcoxon paired signed-rank test. The significance of correlation between continuous variables was tested by the Spearman rank correlation coefficient. Quantification of the relationship between change in CRP and QOL as a dependent variable was estimated using a linear regression model. Statistical analysis was computed using SPSS 22.0.0.1 (IBM Corporation, 2014).

Results

Characteristics of the study population

The median age was 65 years, median BMI 28, 91% of women had children

Tab. 1. Basic characteristics.

Characteristics – patients (n = 46)		Median (min; max) or n (%)	Characteristics – patients (n = 46)		Median (min; max) or n (%)
Basic characteristics					
length of follow-up in months		44.8 (10.8; 291.0)	depression		13 (28.3%)
age		65.0 (32.0; 83.0)	use of exogenous hormones		21 (45.7%)
BMI		27.7 (17.6; 39.4)	previous oncologic disease		10 (21.7%)
children		42 (91.3%)	diabetes mellitus		13 (28.3%)
smoking		7 (15.2%)	dysrhythmia		9 (19.6%)
alcohol abuse		3 (6.5%)	vascular brain disease		11 (23.9%)
age at first birth	≤ 20 years	6 (14.3%)	hypertension		21 (45.7%)
	≤ 30 years	35 (83.3%)	ischemic heart disease		10 (21.7%)
	> 30 years	1 (2.4%)	chronic obstructive pulmonary disease		6 (13.0%)
breast-feeding		40 (87.0%)	chronic renal insufficiency		2 (4.3%)
first menstruation < 11 years		5 (10.9%)	thyreopathy		7 (15.2%)
postmenopausal		38 (82.6%)	gastroduodenal ulcer disease		4 (8.7%)
Sociodemographic characteristics			Disease and treatment		
education	primary school (9 years)	4 (8.7%)	stage	0–I	12 (26.1%)
	apprentice (12 years)	13 (28.3%)		II–III	27 (58.7%)
	secondary school (13 years)	17 (37.0%)		IV	7 (15.2%)
	college/university (16 years)	12 (26.1%)	surgery		43 (93.5%)
employment	employed	1 (2.2%)	chemotherapy		31 (67.4%)
	retired	34 (73.9%)	radiotherapy		36 (78.3%)
	disability pension	11 (23.9%)	biological therapy		10 (21.7%)
lifestyle	typical city	29 (63.0%)	hormone therapy		37 (80.4%)
	typical country	17 (37.0%)	progression		9 (19.6%)
marital status	single	4 (8.7%)	relapse		16 (34.8%)
	married	21 (45.7%)	treatment response	complete (CR)	37 (80.4%)
	divorced	11 (23.9%)		partial (PR)	5 (10.9%)
	widowed	10 (21.7%)		stable (SD)	2 (4.3%)
faith		32 (69.6%)		progressive (PD)	2 (4.3%)
Anamnesis			CRP (mg/L)		
stress in the last 5 years		35 (76.1%)	before treatment		5.0 (0.5; 30.0)
psychiatric therapy		11 (23.9%)	after 1 year		3.2 (0.1; 28.0)
psychological therapy		8 (17.4%)	change in CRP		–0.2 (–28.5; 23.0)
			p*		0.544

*p value of paired Wilcoxon test for the change in CRP level

and 83% were postmenopausal at the time. The primary stage of the disease was 0–I in 26%, II–III in 59% and IV in

15% of patients; surgery treatment was applied in 94%, chemotherapy in 67%, radiotherapy in 78%, biological and

hormonal therapy in 22% and 80% of patients, resp. The median CRP at diagnosis was 5.0 mg/L, after treatment

Tab. 2. The relationship between CRP level (mg/L) and basic characteristics.

		CRP before treatment		CRP after 1 year		Change in CRP level	
		rs or median (min; max)	p*	rs or median (min; max)	p*	rs or median (min; max)	p*
age at diagnosis		0.046	0.761	0.012	0.935	0.073	0.630
number of comorbidities		0.266	0.074	0.188	0.211	-0.052	0.732
stage	0–I	3.9 (0.5; 18.3)	0.332	4.8 (0.1; 12.3)	0.886	1.2 (-16.0; 4.1)	0.299
	II–III	6.1 (1.2; 30.0)		3.1 (1.2; 28.0)		-1.1 (-28.5; 21.7)	
	IV	4.3 (1.1; 29.2)		2.7 (2.1; 27.9)		0.5 (-22.4; 23.0)	

rs = Spearman's correlation coefficient

*p value of the significance of Spearman's correlation coefficient or p value of Kruskal-Wallis test

3.2 mg/L; nevertheless, the change in CRP was not statistically significant (Wilcoxon paired test; $p = 0.544$) and patients' change in CRP was both positive and negative (Graph 1). Detailed description of patients' characteristics is presented in Tab. 1. Follow-up questionnaires were completed by 107 women. Completed medical records with both CRP time-related information were collected from 109 women. Sixty-six women completed both forms of SF-36 questionnaires, and their CRP information was available. Four patients were excluded for missing information about the length of follow-up, and 16 women were excluded for inconsistent length of CRP follow-up. Ultimately, the dataset consisted of 46 women with available data on CRP and SF-36 at diagnosis and one year after primary treatment completion; the median of follow-up time was 45 months.

Prognostic association of CRP, and CRP time-related difference

The association of the CRP levels (before and after primary treatment, its difference between these time points) with age, number of comorbidities and stage of the disease was analyzed and no statistically significant relationship was found (Tab. 2). Prognostic associations for the SF-36 questionnaire are listed in Tab. 3. The relationship between the change in CRP and the change of QOL components of SF-36 (at baseline and follow-up) is shown; the only statistically significant relationship was found for CRP change and Vitality scale component of SF-36 change ($rs = -0.350$,

Tab. 3. The correlation between change in CRP level (mg/L) and changes in QOL subscales (n = 46).

SF-36	rs	p*
physical functioning	0.055	0.727
role functioning – physical	-0.025	0.872
bodily pain	-0.066	0.675
general health	-0.043	0.795
vitality	-0.350	0.023
social functioning	-0.153	0.327
role functioning – emotional	-0.212	0.177
mental health	-0.169	0.292

rs = Spearman's correlation coefficient

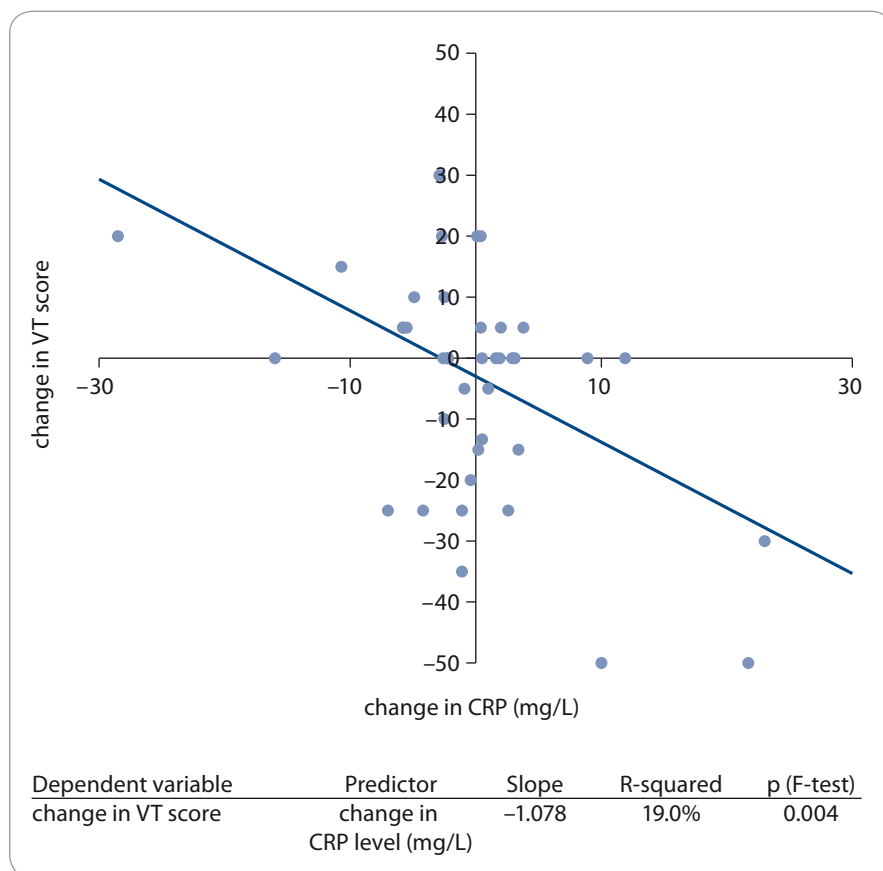
*p value of the significance of Spearman's correlation coefficient

$p = 0.023$), in which a decrease in CRP was related to an increase in QOL component (Graph 2). The change was 1.078 of QOL score (1 point) for each 1 unit decrease of CRP (1 mg/L) (Graph 2). Evidence of significant prognostic association of a CRP time-related difference (at diagnosis and one year after treatment) was observed. The associations that were significant at a $p < 0.05$ included Vitality (SF-36) change in Vitality Scale. The overall p value was 0.004, suggesting that a decrease in CRP was statistically significantly related to an increase in vitality, consistent with our hypothesis.

Interpretation of our results

Results of our prognostic analyses show that CRP time-related change was asso-

ciated with a change in Vitality status after treatment measured by SF-36 (change before and after treatment). We suggest the interpretation frame described by Bjorner et al. [30], where 5 points in the Vitality scale is connected with a significant decrease in functional status in older adults. We suggest a cut-off point of five units of CRP change – increase (mg/L) as a risk factor. The change was calculated to be 1.078 of QOL score (1 point) for each 1-unit decrease of CRP (1 mg/L) for a significant decrease in vitality in breast cancer patients after treatment completion, which could lead to a clinically observed decrease in functional status. In our research, six women (three retired, three on disability pension) fell within



Graph 2. The correlation between the change in CRP level (mg/L) and the change in VT score.

this risk group of patients (change in CRP ≥ 5 mg/L) at risk of a decline in functional status after primary treatment completion. Limitation of this statistical analysis is a relatively low sample size resulting in low statistical power of tests and problematic testing of potential confounders in stratified analysis or the multivariate model. In addition to analysis of vitality as a continuous variable, we adopted a binary vitality endpoint as well. The advantage of binary endpoints is their straightforward interpretation in clinical practice for risk stratification of patients using defined cut-offs.

Discussion

We believe that changes in vitality status are associated with changes of CRP levels at diagnosis and one year after treatment completion in older breast cancer survivors. As discussed earlier, we have not examined any physiological mechanisms in our research, nor have

we measured dynamics of change of vitality as a psychological, subjectively experienced attribute and its potential somatic, biologic correlate CRP. Nowakowski et al. [31] and Cho et al. [32] identified CRP levels as a significant predictor of QOL/fatigue with chronic inflammation in older adults. Their studies review this issue in the biopsychosocial context and suggest CRP measures as a potentially convenient indicator for the QOL status/fatigue in such an age group. Chronic inflammation predicts significantly lower odds of reporting high QOL on both emotional and relational measures. Social structural factors do not confound these associations [31].

We chose to measure CRP at diagnosis and after treatment for its potential to assess long-term effect of cancer and its treatment. Acute post-operative CRP which is influenced by surgical trauma was not added to the linear regression model as a vitality

predictor. The association of the CRP levels (before and after treatment, its difference between these time points) with age, number of comorbidities and stage of the disease was analyzed, and no statistically significant relationship was found in our study. CRP at diagnosis has been shown to be independently associated with poorer survival in breast cancer patients [13]. Postoperative CRP was dependent on age, comorbidity and stage of disease [33].

The interpretation schema includes results of linear regression analysis (the change was 1.078 of QOL score (1 point) for each 1-unit decrease of CRP (1 mg/L)). Bjorner et al. [30] recommend 5 points as a minimally important difference (MID) for analyses of groups with VT scores below average for risk of negative outcome (decline in functional status). Analyses were performed on data from the Medical Outcomes Study ($n = 3,445$). The first analyses regressed VT scores (on a scale of 0–100) on chronic conditions that cause fatigue in order to determine the impact of each condition on VT. The second set of analyses examined the relationship between baseline VT scores and other outcomes at baseline, 1-year, and 7-year follow-ups. VT decrements of 5–10 points were seen for diseases known to cause fatigue. Furthermore, differences of 5–10 points in the VT score were associated with significant increased risk of negative outcomes. They recommend MID of 5 points for analyses of groups with VT scores that are below average. For follow-up of individual patients, they recommend a 10-point difference as important [30]. As mentioned above, at least a 5-point cut-off was recommended for diseases causing fatigue, which includes cancer. We suggest a cut-off point of 5 units of CRP change – increase (mg/L) as a risk factor for a significant decrease in vitality in breast cancer patients after treatment completion, which could lead to a clinically observed decrease in functional status. Functional status of older cancer patients is an important clinical outcome and was previously examined [34].

According to our time-dynamic, focused schema, change in CRP levels

over time could represent a more suitable long-term predictor of possible negative clinical outcomes connected with vitality changes in breast cancer survivors than CRP levels obtained as a stationary variable (at diagnose or other time during the treatment). These suggested paradigms reflect an individual's capability to deal with disease and its treatment, connected with a subjective evaluation of vitality change/fatigue. We see this as essential for understanding individual experiences of cancer survivors with disease and its treatment in relation to cancer-related fatigue/vitality. This is the main strength of our study.

Limitations

Our observations should not be generalized to other aspects of QOL in women with breast cancer and should not be generalized to other cancer types without replication. The patients we studied represent a relatively heterogeneous group of patients (healthy survivor versus relapsed); median age of these patients was 65. Retrospective design of QOL-related part of the study represents another limiting factor of the study. Due to a small sample size, the study has a low statistical power, and reported results of our study might be considered only preliminary; further investigation is needed in order to confirm them. Moreover, CRP data were obtained from medical records. If performed, these analyses should be viewed as a means of generating a hypothesis.

Conclusion

In conclusion, we have found indications that changes in vitality status have an important association with CRP level changes between diagnosis and one year after primary treatment completion in older breast cancer survivors. We suggest a change of CRP 5 mg/L and more as a potential risk factor for later negative clinical outcomes.

Acknowledgments

We deeply thank our participants for their commitment to our research project.

References

- Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF et al. Emotions, morbidity and mortality: new perspectives from psychoneuroimmunology. *Annu Rev Psychol* 2002; 53: 83–107.
- Kiecolt-Glaser JK, Preacher KJ, Mac Callum RC et al. Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(15): 9090–9095.
- Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111(25): 3481–3488.
- Miller G, Chen E, Cole SW. Health psychology: developing biologically plausible models linking the social world and physical health. *Annu Rev Psychol* 2009; 60: 501–524. doi: 10.1146/annurev.psych.60.110707.163551.
- Colotta F, Allavena P, Sica A et al. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 2009; 30(7): 1073–1081. doi: 10.1093/carcin/bgp127.
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100(1): 57–70.
- Stotz M, Gerger A, Eisner F et al. Increased neutrophil-lymphocyte ratio is a poor prognostic factor in patients with primary operable and inoperable pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2013; 109(2): 416–421. doi: 10.1038/bjc.2013.332.
- Albuquerque KV, Price MR, Badley RA et al. Pre-treatment serum levels of tumour markers in metastatic breast cancer: a prospective assessment of their role in predicting response to therapy and survival. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21(5): 504–509.
- Zhang G, Adachi I. Serum interleukin-6 levels correlate to tumour progression and prognosis in metastatic breast carcinoma. *Anticancer Res* 1999; 19(2B): 1427–1432.
- Al Murri AM, Bartlett JM, Canney PA et al. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients with metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 94(2): 227–230.
- Al Murri AM, Wilson C, Lannigan A et al. Evaluation of the relationship between the systemic inflammatory response and cancer specific survival in patients with primary operable breast cancer. *Br J Cancer* 2007; 96(6): 891–895.
- Al Murri AM, Hilmy M, Bell J et al. The relationship between the systemic inflammatory response, tumour proliferative activity, T-lymphocytic and macrophage infiltration, microvessel density and survival in patients with primary operable breast cancer. *Br J Cancer* 2008; 99(7): 1013–1019. doi: 10.1038/sj.bjc.6604667.
- Allin KH, Nordestgaard GB, Flyger H et al. Elevated pre-treatment levels of C-reactive protein are associated with poor prognosis after breast cancer: a cohort study. *Breast Cancer Res* 2011; 13(3): R55. doi: 10.1186/bcr2891.
- Gnant M, Pfeiler G, Stöger H et al. The predictive impact of body mass index on the efficacy of extended adjuvant endocrine treatment with anastrozole in postmenopausal patients with breast cancer: an analysis of the randomized ABCSG-6a trial. *Br J Cancer* 2013; 109: 589–596. doi: 10.1038/bjc.2013.367.
- Syed BM, Green AR, Paish EC et al. Biology of primary breast cancer in older women treated by surgery: with correlation with long-term clinical outcome and comparison with their younger counterparts. *Br J Cancer* 2013; 108(5): 1042–1051. doi: 10.1038/bjc.2012.601.
- Bower JE. Cancer-related fatigue-mechanism, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11(10): 597–609. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.127.
- Cerchiotti LC, Navigante AH, Castro MA. Effects of eicosapentaenoic and docosahexaenoic n-3 fatty acids from fish oil and preferential Cox-2 inhibition on systemic syndromes in patients with advanced lung cancer. *Nutr Cancer* 2007; 59(1): 14–20.
- Alfano CM, Imaiya I, Neuhaus LM et al. Fatigue, inflammation, and ω -3 and ω -6 fatty acid intake among breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2012; 30(12): 1280–1287. doi: 10.1200/JCO.2011.36.4109.
- Bower JE, Ganz PA, Irwin MR et al. Inflammation and behavioral symptoms after breast cancer treatment: do fatigue, depression, and sleep disturbance share a common underlying mechanism? *J Clin Oncol* 2012; 29(26): 3517–3522. doi: 10.1200/JCO.2011.36.1154.
- Courtier N, Gambling T, Enright S et al. Psychological and immunological characteristics of fatigued women undergoing radiotherapy for early-stage breast cancer. *Support Care Cancer* 2013; 21(1): 173–181. doi: 10.1007/s00520-012-1508-6.
- Goldstein D, Bennett BK, Webber K et al. Cancer-related fatigue in women with breast cancer: outcomes of a 5-year prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2012; 30(15): 1805–1812. doi: 10.1200/JCO.2011.34.6148.
- Skřivanová K, Bránčíková D, Bendová M et al. Evaluating disease and patient characteristics which predict (retrospectively) changes in quality of life after breast cancer diagnosis and treatment. *Psycho-Oncology* 2014; 23 (Suppl 3): 396–397. doi:10.1111/j.1099-1611.2014.3697.
- Ware JE, Sherbourne: the mos 36-item short-form health survey (SF-36) 1. Conceptual-framework and item selection. *Med Care* 1992; 30(6): 473–483.
- Sobotik Z. Our experience with the use of the preliminary Czech version of the US questionnaire on health (SF-36). *Zdravotnictví v České Republice* 1998; 1: 50–54.
- O'Connor PJ. Evaluation of four highly cited energy and fatigue mood measures. *J Psychosom Res* 2004; 57(5): 435–441.
- Andrykowski MA, Curran SL, Lightner R. Off-treatment fatigue in breast cancer survivors: a controlled comparison. *J Behav Med* 1998; 21(1): 1–18.
- Ware JE. SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide. Boston: the Health Institute, New England Medical Center: 1993.
- Campbell PT, Campbell KL, Wener MH et al. A year-long exercise intervention decreases CRP among obese postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41(8): 1533–1539.
- Meeske K, Wilder-Smith A, Alfano CM et al. Fatigue in breast cancer survivors two to five years post-diagnosis: a heal study report. *Qual Life Res* 2007; 16(6): 947–960.
- Bjorner JB, Wallenstein GV, Martin MC et al. Interpreting score differences in the SF-36 Vitality scale: using clinical conditions and functional outcomes to define the minimally important difference. *Curr Res Med Opin* 2007; 23(4): 731–739.
- Nowakowski AC. Chronic inflammation and quality of life in older adults: a cross-sectional study using biomarkers to predict emotional and relational outcomes. *Health Qual Life Outcomes* 2014; 12: 141. doi: 10.1186/s12955-014-0141-0.
- Cho HJ, Kivimäki M, Bower JE et al. Association of C-reactive protein and Interleukin 6 with new onset fatigue in the Whitehall II prospective cohort study. *Psychol Med* 2013; 43(8): 1773–1783. doi: 10.1017/S0033291712002437.
- Tibau A, Ennis M, Goodwin P. Post-surgical highly sensitive C-reactive protein and prognosis in early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 141(3): 485–489. doi: 10.1007/s10549-013-2694-8.
- Extermann M, Overcash J, Lyman GH et al. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol* 1998; 16(4): 1582–1587.

Successful Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation after Unsuccessful Double TACE Procedure Complicated with Sepsis and Pancreatitis

Úspěšná spojená resekce jater a podvaz portální žíly po neúspěšné dvojité TACE proceduře komplikované sepsí a pankreatitidou

Romic B., Romic I., Mance M., Pavlek G., Skegro M.

Department of Surgery, University Hospital Centre Zagreb, Croatia

Summary

The associating liver partition and portal vein ligation (ALPPS) is a novel procedure with increasing number of scientific and clinical studies, and by now, it showed to be efficient and safe procedure in selected group of patients. Here we present the first case of ALPPS done after double TACE procedure in a 64-years-old female patient with extensive hepatocellular carcinoma of the right liver lobe. The procedure was successful and liver remnant showed significant 90% hypertrophy which proves that ALPPS sometimes can be performed after palliative procedures in liver malignancies.

Key words

hepatocellular carcinoma – associating liver partition and portal vein ligation (ALPPS) – transhepatic arterial chemoembolization (TACE) – liver – resection – hypertrophy

Souhrn

Spojená resekce jater a podvaz portální žíly (associated liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy – ALPPS) je nový postup s rostoucí řadou vědeckých a klinických studií, a jak se ukazuje, je to účinná a bezpečná metoda pro vybranou skupinu pacientů. Představujeme první případ ALPPS provedené po dvojité TACE proceduře u 64leté pacientky s rozsáhlým hepatocelulárním karcinomem pravého jaterního laloku. Postup byl úspěšný a zbytek jater vykázal značnou 90% hypertrofii, což dokazuje, že ALPPS někdy může být provedena po paliativních postupech u jaterních malignit.

Klíčová slova

hepatocelulární karcinom – spojená resekce jater a podvaz portální žíly (ALPPS) – transhepatické arteriální chemoembolizace (TACE) – játra – resekce – hypertrofie

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.



Ivan Romic, M.D.

Department of Surgery
University Hospital Centre Zagreb
Kispaticeva 12
10 000 Zagreb
Croatia
e-mail: i.romic@gmail.com

Submitted/Obrženo: 17. 10. 2015

Accepted/Prijato: 10. 11. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko201659>

Introduction

The associating liver partition and portal vein ligation in staged hepatectomy (ALPPS) is still a novel procedure, and scientific data are limited due to a small number of reported cases and low number of indications for this type of procedure. This surgical strategy is indicated in a selected group of patients with an inadequate future liver volume in whom other conventional methods are not feasible due to a too small future live remnant (FLR) that would lead to postoperative liver failure [1]. It is an extensive, complex and physiologically demanding surgical procedure; there are concerns about performing additional preoperative, intraoperative or

postoperative procedures which may have a more or less significant impact on complication and mortality rates.

Case presentation

A 64-year-old female patient was referred to our hospital due to a large primary hepatocellular carcinoma (HCC) located in the right liver lobe and with a suspicious intrahepatic metastasis in the third Couinaud's segment. In another institution, the tumor was pronounced inoperable and therefore palliative transhepatic arterial chemoembolization (TACE) was performed. The first TACE was performed two months after initial diagnosis, and the second was performed one month

later. The patients postprocedural course was further complicated with pancreatitis and gram negative sepsis while CT scan showed a partial right liver lobe necrosis and progression of tumor size two weeks after the last TACE procedure. The patient was transferred to our institution where pancreatitis and sepsis were treated; following stabilization, we performed ALPPS with the transection line between the left anterior and left posterior liver sections. Also, the liver lesion in segment 3 was removed and sent to pathohistologic analysis. The interval between the two stages was 13 days. Prior to the 2nd stage, CT volumetry showed a 90% increase in volume in segments 2, in the remnant

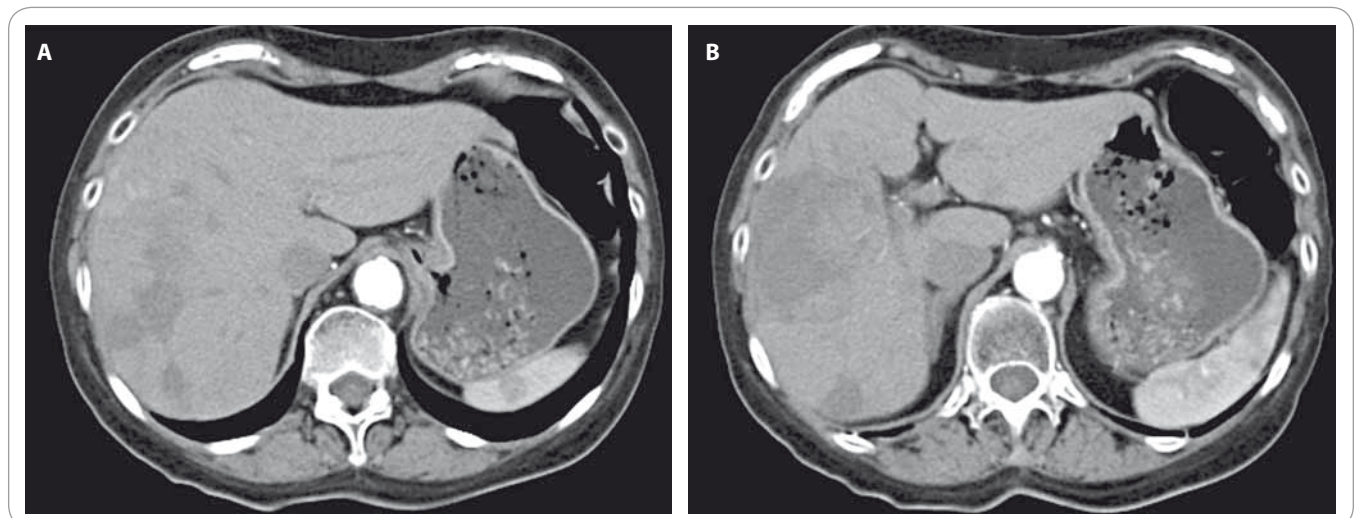


Fig. 1. CT image prior to first TACE procedure (A) and after second TACE procedure showing partial right lobe necrosis (B).

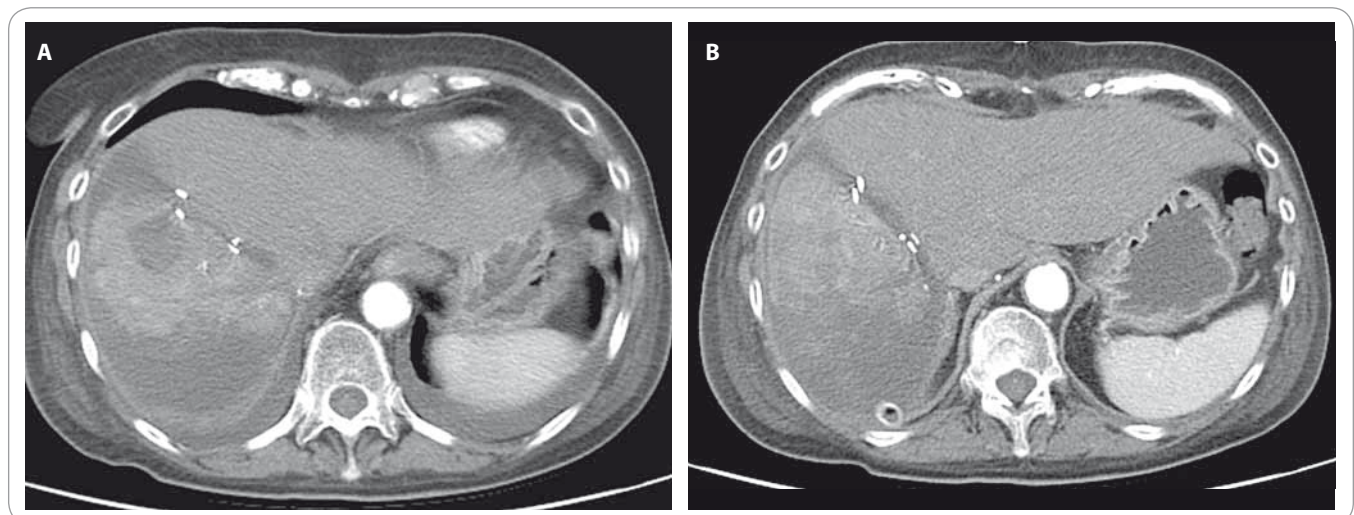


Fig. 2. CT image showing the liver four days after ALPPS where further right lobe atrophy and necrosis is seen with no significant contralateral hypertrophy (A) after 14 days where significant left lobe hypertrophy is noticed (B).

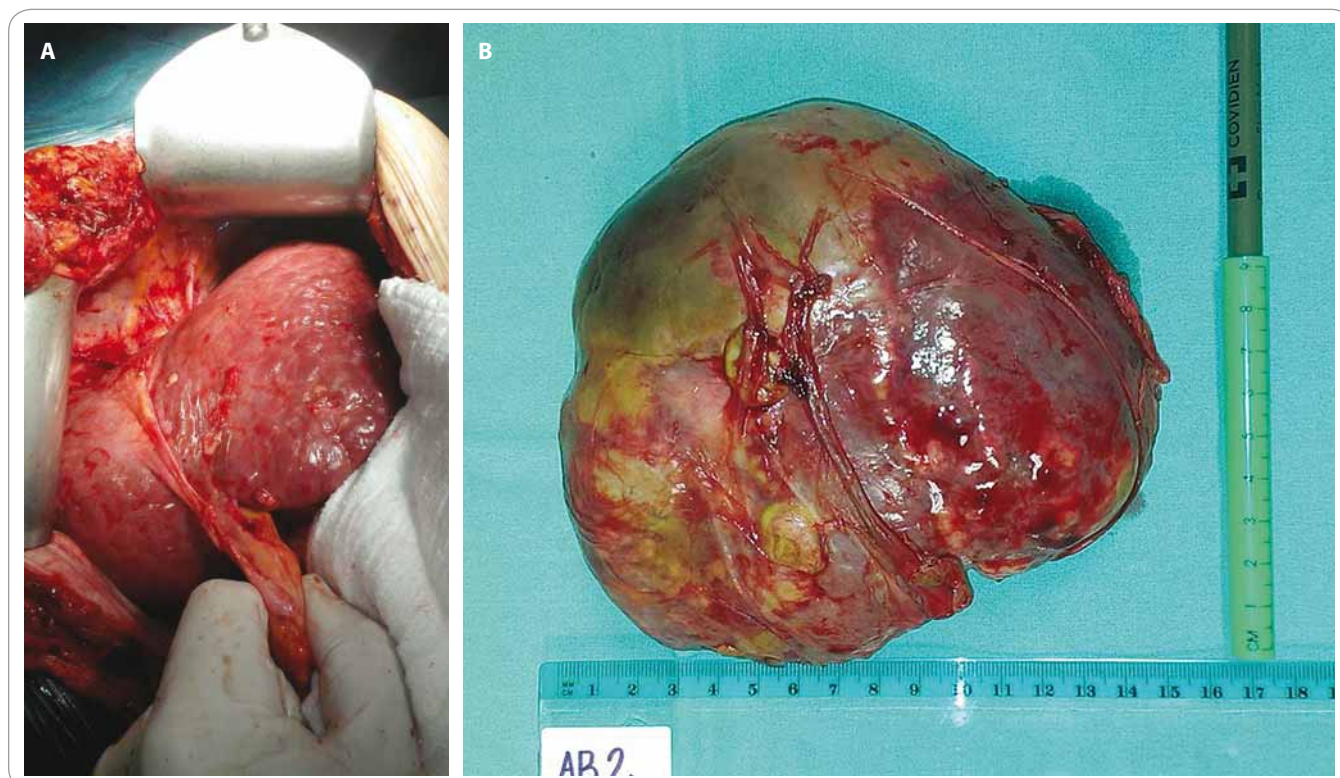


Fig. 3. Intraoperative photograph of the hypertrophied left liver lobe (A) and specimen of necrotic right liver lobe after removal (B).

part of segment 3, atrophic right liver lobe with progression in size of areas of necrosis. There was no significant elevation of liver enzymes between the two periods and there was no indication of liver failure.

The 2nd stage was performed, and the atrophic and necrotic right liver lobe was removed. Intraoperatively, there was no sign of tumor remnants seen in the liver. Pathological examination of the resected specimen and lesions in segment 3 confirmed the diagnosis of hepatocellular carcinoma. Our patient's postoperative course was uneventful. At 12 months of follow-up the patient is alive with no signs of recurrence.

Discussion

In scientific literature, we did not find any reports regarding the ALPPS procedure performed after TACE. In all similar reported cases, ALPPS was performed either as a primary procedure or after unsuccessful portal vein embolization/ligation. Palliative procedures, such as TACE, RFA or ethanol injection, were not performed prior

to ALPPS since the intention of ALPPS is curative resection and surgeons do not want to risk possible complications caused by these procedures. Also the impact of palliative procedures on liver hypertrophy rate between two stages of ALPPS is not known [2,3].

ALPPS was developed mostly through clinical investigations, and we expect more experimental basic studies regarding the mechanisms of liver hypertrophy.

TACE causes atrophy and necrosis of the tumor but also, damages the surrounding liver tissue. It is performed in cases of unresectable malignant disease as part of palliative treatment. Criteria for unresectability in malignant tumors are: tumor infiltration of major vessels, extrahepatic disease and inadequate FLR. Inadequate liver remnant criteria changed after development of ALPPS procedure since it is possible to achieve curative liver resection in patients who were considered inoperable, in those with less than 25% of FLR in normal liver and 35% in cirrhotic liver [4]. The exact physiologic

mechanisms that promote faster and more intensive liver hypertrophy are still not known, but changes in portal blood flow and molecular signals from deportalized liver lobes are now identified as possible factors [5]. In our case, we were concerned that liver atrophy and necrosis after TACE could lead to failure of the ALPPS procedure due to a lack of these molecular signals, but results showed a more than average liver hypertrophy and a quick recovery of patient [6].

Conclusion

Considering our case, we can highlight the importance of raised portal flow in the healthy liver compared to humoral signals of a deportalized liver. This indicates that additional palliative or regional procedures can be performed prior to ALPPS, and preoperative planning may include these procedures as well. The comparison between ALPPS alone and ALPPS after palliation will show us indications for surgical strategies in different types and stages of disease. In the future, more studies will

show if additional procedures can be safely performed in ALPPS and possible positive or negative effects on ALPPS success.

References

1. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg* 2012; 255(3): 405–414. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824856f5.
2. Hasselgren K, Sandström P, Björnsson B. Role of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy in colorectal liver metastases: a review. *World J Gastroenterol* 2015; 21(15): 4491–4498. doi: 10.3748/wjg.v21.i15.4491.
3. Ome Y, Kawamoto K, Park TB et al. Two-stage hepatectomy and associated liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) in treating liver metastases of rectal cancer: a case report. *Springerplus* 2015; 4: 194. doi: 10.1186/s40064-015-0965-z.
4. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 134(6): 1752–1763. doi: 10.1053/j.gastro.2008.02.090.
5. Miraglia R, Pietrosi G, Maruzzelli L et al. Efficacy of transcatheter embolization/chemoembolization (TAE/TACE) for the treatment of single hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2007; 13(21): 2952–2955.
6. Rammohan A, Sathyanesan J, Ramaswami S et al. Embolization of liver tumors: past, present and future. *World J Radiol* 2012; 4(9): 405–412. doi: 10.4329/wjr.v4.i9.405.

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 ledna do prosince 2016.
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®

Úspěšná terapie české pacientky s ROS1 translokací crizotinibem

Successful Therapy of Czech Patients with ROS1 Translocation by Crizotinib

Svatoň M., Pešek M.

Klinika pneumologie a ftizeologie LF UK a FN Plzeň

Souhrn

Cílená terapie plicního karcinomu přinesla významné zlepšení prognózy pro řadu nemocných s EGFR senzitivními mutacemi a ALK translokacemi. Další klinické studie prokázaly jako potenciálně možný cíl i ROS1 translokaci. Naše kazuistika přináší patrně prvně v české literatuře dokumentovaný případ úspěšného použití crizotinibu u pacientky s ROS1 translokací. Léčba byla dobře tolerována a nadále pokračuje, kdy na kontrolním PET/CT vyšetření byla pozorována parciální regrese onemocnění. ROS1 translokace se tak stává dalším nadějným cílem pro naše nemocné, kdy by dle našeho názoru měla proběhnout diskuze o jeho zařazení mezi základní genetická vyšetření u nemocných s plicními adenokarcinomy.

Klíčová slova

nemalobuněčný karcinom plic – ROS1 – crizotinib

Summary

Targeted therapy of lung cancer has brought significant improvement in prognosis for a lot of patients with EGFR-sensitive mutations and ALK translocations. Other clinical studies have shown ROS1 translocation as another potential target. Our case report brings probably the first successful use of crizotinib in a patient with ROS1 translocation in the Czech Republic. Treatment was well-tolerated and persists continually. During the control PET/CT scans, partial regression of the disease was observed. ROS1 translocation becomes another promising target for our patients. Therefore, in our opinion, serious discussion about its inclusion among the basic genetic testing in lung adenocarcinomas should occur.

Key words

non-small cell lung cancer – ROS1 – crizotinib

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. Martin Svatoň

Klinika pneumologie a ftizeologie
LF UK a FN Plzeň

Edvarda Beneše 1128/13

305 99 Plzeň

e-mail: svatonm@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 3. 11. 2015

Přijato/Accepted: 7. 12. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko201663>

Úvod

Nemalobuněčný plicní karcinom (non-small cell lung cancer – NSCLC) představuje i nadále vedoucí příčinu nádorových úmrtí celosvětově [1], kdy pětiletá prognóza přežití je i v pokročilých stádiích stále nedobrá [2]. Možný zvrat přinesla pro pacienty se řídicími mutacemi tzv. cílená terapie [3]. Její první užití je spojené s EGFR senzitivními mutacemi [4], avšak brzy se začaly objevovat i další vhodné cíle. Mezi ně patří i translokace genu *ROS1* [5]. Crizotinib byl zprvu určen pro pacienty s translokací genu *ALK*, nicméně byla známa i jeho citlivost vůči dalším potenciálním poruchám nádorového genomu [6]. Mezi ně patří i *ROS1* translokace, kde crizotinib úspěšně obstál v klinické studii fáze I [7].

Kazuistika

Pacientka (53 let), nekuřačka, v osobní anamnéze vyjma vředové choroby žaludku bez vážnějších komorbidit, byla zprvu vyšetřována na lokálním interním oddělení pro nově vzniklý otok krku. Jeho příčinou byla pomocí ultrasonografického vyšetření (USG) určena trombóza vena jugularis interna. Neprodleně byla zahájena antikoagulační terapie a zároveň byl vyšetřován důvod nově vzniklé trombózy. Na základě genetického vyšetření byla prokázána Leidenská mutace v heterozygotní formě. Ta však tvořila nejspíše jen částečný podíl na tomto stavu. Jako hlavní příčina se jevil především nově objevený suspektní plicní tumor na RTG plic vpravo. Následně bylo

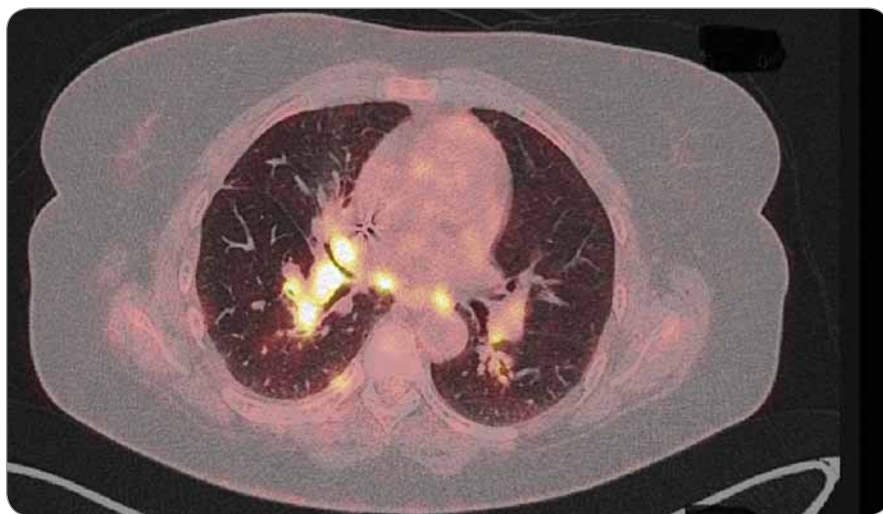
doplněno CT plic a mediastina, kde bylo popsáno ložisko v periférii horního laloku pravé plice (segment S1) velikosti max. 25 mm. Pomocí dalších standardních stagingových vyšetření (USG břicha a nadklíčků, bronchoskopie – BFSK, CT mozku) nebyla prokázána generalizace onemocnění. Cytologicky byl tumor verifikován jako adenokarcinom z aspirace při BFSK. Nemocná po předoperačním zavedení kavalního filtru pro přetrvávající trombotický uzávěr absolvovala pravou horní lobektomii s disekcí mediastinálních uzlin. Biopsie byla překvapením. Ukázalo se, že krom radikálně odstraněného tumoru jsou pozitivní i ipsilaterální mediastinální uzliny. Klinické předoperační stadium IA bylo tedy pooperačně přestážováno na stadium IIIA a po rekonvalescenci nemocná byla zahájena odpovídající adjuvantní chemoterapie platinovým dubletem (cisplatina + vinorelbin). Plánovaná sekvenční radioterapie musela být odložena pro zvracení po 2. cyklu chemoterapie. Do podpůrné medikace byl tedy přidáván aprepitant s dobrým efektem. Po 3. cyklu se však opět objevila nauzea a přechodné zvracení. Ve 4. cyklu byla proto místo cisplatiny užitá carboplatina a uvažováno o sekvenční radioterapii po jeho dokončení. Po čtyřech cyklech chemoterapie však PET/CT prokázalo progresi mediastinální lymfadenopatie s nově aktivními uzlinami i v skalenické oblasti vpravo. Po předvedení případu na multidisciplinárním týmu byla zahájena chemoterapie 2. linie s pemetrexedem (radio-

terapie nebyla doporučena pro rozsah postižení). Tato monoterapie přinesla dlouhé období kontroly tumoru (stabilní onemocnění), kdy bylo podáno celkem devět cyklů pemetrexedu. Následné PET/CT však prokázalo opět progresi onemocnění v mediastinálních lymfatických uzlinách (obr. 1) a navíc poukázalo na hilovou, oboustrannou krčň a pravostannou nadklíčkovou lymfadenopatii. Rovněž nebylo možné vyloučit drobné plicní a pleurální metastázy. V mezidobí byla u nemocné zjištěna translokace genu *ROS1* a dle recentně publikované studie s crizotinibem připadala tato léčba silně v úvahu (při vědomí již omezených ostatních léčebných možností). Nejprve však bylo nutné schválení revizním lékařem zdravotní pojišťovny, neboť se zatím nejedná o léčbu se schválenou indikací ani úhradou. Zdravotní pojišťovna vyšla našemu požadavku vstříc a terapie byla zahájena v červenci 2015. Po prvotní stabilizaci onemocnění došlo v září k parciální regresi nálezu potvrzeného na PET/CT. Zde krom parciální regrese mediastinální lymfadenopatie (obr. 2) byla v parciální regresi i ostatní výše popsaná lymfadenopatie a rovněž i pleurální a plicní metastázy. Nemocná nyní (1/2016) nadále pokračuje v léčbě, kdy vyjma počátečních lehkých průjmů (které ustoupily po necelém měsíci terapie) nebyly zaznamenány žádné další nežádoucí účinky. Kvalita života pacientky je velmi dobrá, dle ECOG klasifikována jako PS1.

Diskuze

Gen *ROS1* není normálně v plicní tkáni exprimován [8]. Jeho ligand není dosud znám, nicméně jeho nitrobuňkové dráhy (vedoucí k buněčné proliferaci, migraci a potlačení apoptózy) poukazují na onkogenní účinky nadměrné exprese tohoto genu [9,10]. Trvalá aktivita *ROS1* pak může být navozena jeho translokací, které byly pozorovány i u pacientů s karcinomy plic [8]. V současné době je známo min. 6 fúzních partnerů genu *ROS1* u NSCLC (CD74, ESR, LRIG3, SDC4, SLC34A2, TPM3), naopak kódovaný rozsah *ROS1* domény je stále stejný [11].

Výskyt tohoto onkogenu je uváděn u plicních tumorů zhruba u 1 % populace, některé práce popisují i vyšší vý-



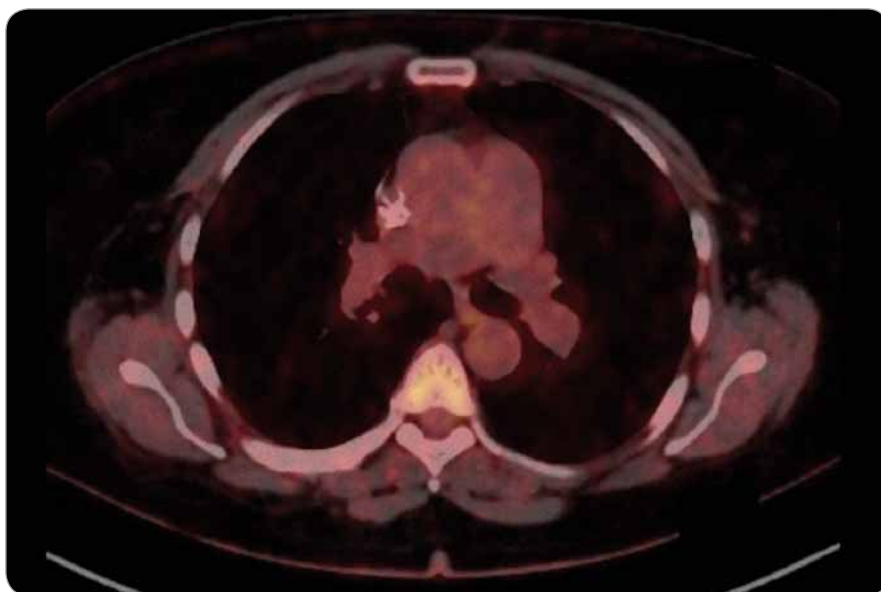
Obr. 1. PET/CT z 22. 6. 2015 před zahájením léčby crizotinibem.

skyt [5,12,13]. Vzhledem k značné podobnosti s genem *ALK* nepřekvapí vyšší zastoupení těchto translokací u pacientů s adenokarcinomem, nekuřáků/lehkých kuřáků a žen [13]. Zlatým standardem diagnostiky je metoda FISH (fluorescenční *in situ* hybridizace), která na rozdíl od PCR (polymerázová řetězová reakce) dokáže spolehlivě detekovat různé fúzní partnery genu *ROS1* [5,12–14]. Imunohistochemie je metoda vhodnější spíše pro prvotní screening. Je cenově přijatelnější ve srovnání s metodou FISH, avšak může vykazovat falešnou pozitivitu [5,12–14].

Crizotinib, použitý ve 3. linii léčby, představuje zástupce cílených léčiv ze skupiny tyrozinkinázových inhibitorů s účinností krom u translokací genu *ROS1* především u nemocných s translokací genu *ALK*, což je dáno již zmíněnou značnou podobností těchto molekul [15–17]. U *ALK* translokací je obvykle podáván v dávce 250 mg dvakrát denně [18]. Ve studii fáze I u *ROS1* translokací bylo užito stejné dávkování s velmi slibnou objektivní odpovědí dosahující 72 % [7]. Na základě těchto výsledků jsme se rozhodli pokusit se změnit negativní vývoj onemocnění i u naší pacientky, což se ukázalo jako dobrý krok. Dle kontrolního PET/CT vyšetření bylo dosaženo parciální regrese onemocnění.

Crizotinib obecně (zkušenosti jsou zejména od nemocných s *ALK* translokací) vykazuje dobrý profil tolerability, kdy k nejčastějším nežádoucím účinkům (obvykle nižšího stupně) patří zejména poruchy vizu, gastrointestinální obtíže, elevace jaterních enzymů a periferní otoky [19]. Při terapii je třeba dávat pozor jednak na vznik potenciálně letální pneumonitis a prodloužení QTc intervalu a dále pak na případné interakce, neboť se jedná o látku metabolizovanou jaterním cytochromem CYP3A [19]. Naše pacientka měla pouze přechodně lehké průjmy, další typické nežádoucí účinky jsme dosud nepozorovali.

Rovněž jsme u naší nemocné pozorovali velmi dobrý efekt terapie pemetrexedem. Lze tudíž spekulovat, zda stejně jako u jeho použití u *ALK*omů není zvýšená citlivost k tomuto druhu chemoterapie [20]. Další studie srovná-



Obr. 2. PET/CT z 21. 9. 2015 po dvou měsících léčby crizotinibem.

vají crizotinib s pemetrexedem a dalšími chemoterapeutiky u pacientů s *ROS1* translokacemi by v tomto směru mohly napovědět více.

Závěr

Naše kazuistika přináší (dle našich znalostí) první český případ úspěšné terapie pacienta s *ROS1* translokací crizotinibem. Tato terapie byla velmi dobře tolerovaná a přinesla významné zlepšení osudu naší nemocné.

Literatura

1. Zhao C, Li X, Li J et al. Detecting *ALK*, *ROS1* and *RET* fusion genes in cell block samples. *Transl Oncol* 2014; 7(3): 363–367. doi: 10.1016/j.tranon.2014.04.013.
2. Jakopovic M, Thomas A, Lopez-Chavez A. From platinum compounds to targeted therapies in advanced thoracic malignancies. *Anticancer Res* 2014; 34(1): 477–482.
3. Roberts PJ, Stinchcombe TE, Der CJ et al. Personalized medicine in non-small cell lung cancer: is *KRAS* a useful marker in selecting patients for epidermal growth factor receptor-targeted therapy? *J Clin Oncol* 2010; 28(31): 4769–4777. doi: 10.1200/JCO.2009.27.4365.
4. Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer (EORTC): a multicentre, open-label, randomized phase III trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(3): 239–246. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X.
5. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH et al. *ROS1* rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 2012; 30(8): 863–870. doi: 10.1200/JCO.2011.35.6345.
6. Awad MM, Shaw AT. *ALK* inhibitors in non-small cell lung cancer: crizotinib and beyond. *Clin Adv Hematol Oncol* 2014; 12(7): 429–439.
7. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ et al. Crizotinib in *ROS1*-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(21): 1963–1971. doi: 10.1056/NEJMoa1406766.

8. Davies KD, Doebele RC. Molecular pathways: *ROS1* fusion proteins in cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19(15): 4040–4045. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2851.
9. El-Deeb IM, Yoo KH, Lee SH. *ROS* receptor tyrosine kinase: a new potential target for anticancer drugs. *Med Res Rev* 2011; 31(5): 794–818. doi: 10.1002/med.20206.
10. Acquaviva J, Wong R, Charest A. The multifaceted roles of the receptor tyrosine kinase *ROS* in development and cancer. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1795(1): 37–52. doi: 10.1016/j.bbcan.2008.07.006.
11. Chin LP, Soo RA, Soong R et al. Targeting *ROS1* with anaplastic lymphoma kinase inhibitors: a promising therapeutic strategy for a newly defined molecular subset of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7(11): 1625–1630. doi: 10.1097/JTO.0b013e31826baf83.
12. Mescam-Mancini L, Lantuéjoul S, Moro-Sibilot D et al. On the relevance of a testing algorithm for the detection of *ROS1*-rearranged lung adenocarcinomas. *Lung Cancer* 2014; 83(2): 168–173. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.11.019.
13. Warth A, Muley T, Dienemann H et al. *ROS1* expression and translocations in non-small-cell lung cancer: clinicopathological analysis of 1478 cases. *Histopathology* 2014; 65(2): 187–194. doi: 10.1111/his.12379.
14. Choi CM. Overview of *ALK* and *ROS1* rearranged lung cancer. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2013; 75(6): 236–237. doi: 10.4046/trd.2013.75.6.236.
15. Heigener DF, Reck M. Crizotinib. *Recent Results Cancer Res* 2014; 201: 197–205. doi: 10.1007/978-3-642-54490-3_11.
16. Yasuda H, de Figueiredo-Pontes LI, Kobayashi S et al. Preclinical rationale for use of the clinically available multitargeted tyrosine kinase inhibitor crizotinib in *ROS1*-translocated lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7(7): 1086–1090. doi: 10.1097/JTO.0b013e3182570919.
17. Rothschild SI, Gautschi O. Crizotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2013; 14(5): 473–480. doi: 10.1016/j.clcc.2013.04.006.
18. Gridelli C, Peters S, Sgambato A et al. *ALK* inhibitors in the treatment of advanced NSCLC. *Cancer Treat Rev* 2014; 40(2): 300–306. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.07.002.
19. Curran MP. Crizotinib: in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Drugs* 2012; 72(1): 99–107. doi: 10.2165/11207680-000000000-00000.
20. Esfahani K, Agulnik JS, Cohen V. A systematic review of resistance mechanisms and ongoing clinical trials in *ALK*-rearranged non-small cell lung cancer. *Front Oncol* 2014; 4: 174.

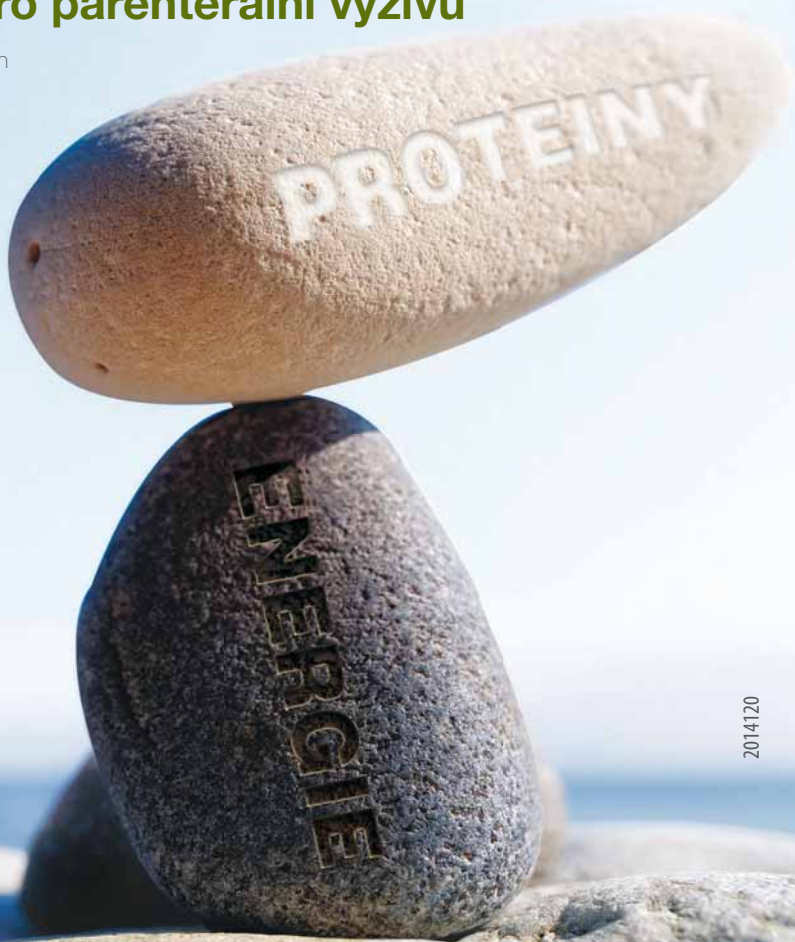
Olimel N9/N9E

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 kontraindikována. **Dávkování a způsob podání:** Vzhled směsi po rekonstituci je homogenní mléčně zbarvená 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 arašídové

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. Infuze 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 pohledu 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

Průvodce mladého onkologa infuzní terapií a výživou

Po komentovaných nutričně-onkologických kazuistikách v ročníku 2014 a seriálu věnovaném domácí parenterální výživě v roce 2015 předkládáme čtenářům v letošním roce sérii další. Jedná se o až pragmaticky pojatou edukaci v základech infuzní léčby a umělé výživy, opět v kombinaci s reálnými nutričními kazuistikami na různá témata. Naším cílem je posílit v mladém onkologovi jistotu v realizaci těchto metod. Autory budou jako obvykle lékaři z českých a moravských nutričních ambulancí, kteří se v jednotlivých tématech podělí o vlastní praktickou zkušenost.

Díl 1 – Hypokalemie. Bílkoviny. Kazuistika 1

Beneš P.

Nutriční ambulance, Interní oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

Minerálové minimum – hypokalemie

Hypokalemie je nejčastější minerálovou poruchou, se kterou se onkolog v ambulanci i během hospitalizace pacienta setká. Její nejčastější příčinou jsou léky – diuretika (léčba otoků) a kortikoidy. Hypokalemie je typickým důsledkem zvracení, průjmů (po chemoterapii, po ozáření), provází osmotickou diurézu (antiedematózní léčba, nekompenzovaný diabetes), ale i podvýživu nebo nesprávně ordinovanou infuzní terapii. Hlavním subjektivním steskem je svalová slabost, která bývá považována za součást celkového stavu nemocného. Někteří nemocní hlásí křeče, významně se zvyšuje frekvence arytmií. Hypokalemie zvyšuje toxicitu digoxinu.

Vodítkem pro terapeutickou rozvahu je tíže hypokalemie a odhad dalšího vývoje vyvolávajícího faktoru (např. zvládnutí průjmů či zvracení). Lehčí hypokalemii (do 3,0 mmol/l) lze řešit perorální substitucí: 1 tableta Kalium chloratum obsahuje 500 mg a 1 tableta Kalnorminu 1 000 mg draslíku. Pro představu – 3 tablety Kalnorminu odpovídají 40 mmol draslíku. Nepoužitelný pro zvýšení hladiny draslíku je Cardilan s obsahem jen 175 mg draslíku.

Léčba těžší hypokalemie (pod 3 mmol/l) by měla být zahájena infuzní substitucí respektující základní pravidla:

- a) koncentrovaný roztok 7,45% KCl obsahuje 1 mmol K v 1 ml,
- b) periferní žíla toleruje koncentraci 40 mmol/l, tedy 20 ml 7,45% KCl v 500 ml například tzv. fyziologického roztoku (F 1/1); koncentrovanější roztoky vyžadují centrální žílu,
- c) bezpečná rychlost podání je do 10 mmol/hod,
- d) parenterální substituce draslíku je podávána výhradně infuzní pumpou a u těžší hypokalemie (pod 2,5 mmol/l) za monitorace EKG.

Pro správné vedení léčby hypokalemie je důležitý odhad deficitu, který činí nejméně 100 mmol na každý 1 mmol/l pod normou a s prohlubujícím se deficitem ještě roste. Při obvyklých hypokalemiích je běžná denní substituce 50–100 mmol za 24 hod s denní laboratorní kontrolou, neboť příliš rychlá změna kalemie je také nebezpečná. Protože měřené extracelulární kalium je jen zlomkem tělesného draslíku (a nejprve se dosytí intracelulární deficit), je typický nejprve pozvolný a posléze náhlý (!) vzestup sérové hladiny draslíku během několikadenní infuzní substituce. Hladina draslíku závisí

Tato aktualita byla podpořena společností Baxter.



MUDr. Petr Beneš
Nutriční ambulance
Interní oddělení
Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2
150 30 Praha 5
e-mail: Petr.Benes@homolka.cz

Obdrženo/Submitted: 9. 1. 2016

na pH krve, přičemž hypokalemii potencuje alkalóza (průjmy, zvracení, dehydratace), kterou ale mimoděk upravujeme acidifikujícím fyziologickým roztokem jako nosičem kaliového koncentrátu.

Nutriční minimum – bílkoviny

Tělesný protein (synonyma: beztuková tělesná hmota, aktivní tělesná hmota) je částí organismu bezprostředně zodpovědnou za jeho funkci, prognózu i množství komplikací. S ohledem na esencialitu řady aminokyselin je dodávka bílkovin z vnějšku vitálně nutná. Potřeba činí 1–1,5 g na 1 kg tělesné hmotnosti, tedy nejméně 75 g aminokyselin pro 75 kg vážícího člověka.

Umělá výživa obsahuje tato orientační množství proteinu:

Objem a typ výživy	Přibližný obsah bílkovin (g)
200 ml běžného sippingu	12
200 ml proteinového sippingu	20
1 000 ml sondové výživy typu „standard“	40
1 000 ml sondové výživy typu „energy“	60
1 000 ml doplňkového paren- terálního vaku typu all-in-one	45–55
2 000 ml parenterálního vaku typu all-in-one	65–110
2 000 ml parenterálního vaku pro výživu periferní žilou	50–60

Pro situace orgánového selhávání existují speciálně modifikované aminokyselinové roztoky označené většinou jako „nephro“ či „hepa“. Rostoky typu „hepa“ nemají žádné místo při pouhé alteraci jaterních testů bez známek selhávání. Stejně tak není vhodná velká bílkovinná restrikce v renálním selhání katabolického pacienta, kde je správným postupem adekvátní neomezená nutrice a eliminace zplodin dialýzou podle potřeby.

Často používaným pojmem k popisu metabolismu a bilance bílkovin je dusík. Je obsažen v aminoskupině aminokyselin a tvoří zhruba šestinu jejich hmotnosti (např. 75 g aminokyselin odpovídá 12 g dusíku). Porovnáním přijatého dusíku s jeho ztrátami v moči a stolici vzniká tzv. dusíková bilance. Odhad katabolismu je jednoduchý a je praktické jej provádět přímo v gramech bílkovin:

odpad urey močí za 24 hod v mmol : 5 = katabolismus bílkovin v gramech za den

Například ztráta 300 mmol urey ve 24hodinovém sběru moči představuje katabolismus asi 60 g aminokyselin,

a tedy potřebu podání nejméně takového množství v denní dávce výživy.

Užití umělé výživy v onkologii – kazuistika 1

Diabetičce-hypertoničce (78 let) zachytil praktický lékař významné zvýšení hladiny C reaktivního proteinu (CRP), mikrocytární anémii a pozitivitu stolice na okultní krvácení. Pacientka trpěla subfibriliemi, velmi nepravidelným defekacním stereotypem s tendencí k průjmům a občasnými křečemi v levém mezogastriu. Ač zhubla během šesti týdnů o 9 kg, měla v čase přijetí mírnou nadváhu (BMI 27,5 kg/m²). Pohybovala se o francouzských holích.

Ze vstupní laboratoře stojí za zmínku: kalium 3,0 mmol/l, CRP 261 mg/l, albumin 21 g/l, prealbumin 0,09 g/l, hemoglobin 93 g/l, objem erytrocytu 67 fl. Vstupní CT ukázalo výrazný infiltrativní proces orálního sigmoidu s divertikly, dutinu při kryté perforaci jednoho z divertiklů, peridivertikulitidu, diferenciatně diagnosticky obraz rozpadlého tumoru s infekční komplikací. Antibiotická léčba byla relativně brzy komplikována clostridiovou kolitidou. Po zvládnutí a následné stabilizaci stavu byla pacientka realimentována per os na asi poloviční porci pro anorexii, do léčby přidán mirazapin; diabetický sipping netolerovala průjmům. V určitém časovém odstupu od akutního zánětu byla provedena endoskopie, kde ve 20 cm od anu nalezena pro endoskop neprůchodná stenóza sigmoidu. Na kontrolním CT stacionární nález, trvalý hypalbuminémie.

Pro nutnost chirurgického řešení s vysokým rizikem malnutričních komplikací (dehiscence sutury, infekce rány i infekce jiné) byla zahájena plná parenterální výživa centrální žilou s paralelním podáním inzulinu dávkovačem k normoglykemii. Nutrice byla zahajována vždy

večer, tak aby po dokapání během dne zbyl nemocné čas na maximální rehabilitaci a pohyb. Operační výkon byl naplánován za 10–12 dnů. Byla provedena resekce tlustého střeva podle Hartmana, po týdnu ještě upravena terminální stomie. V ráně se objevily dvě drobné dehiscence s minimální sekrecí. Do doby přijatelného perorálního příjmu trvala parenterální výživa v doplňkovém množství (1 000 ml/den, cca 1 000 kcal a 50 g bílkovin), posléze byl pro obavu z možné katetrové sepse katetr včas elektivně odstraněn.

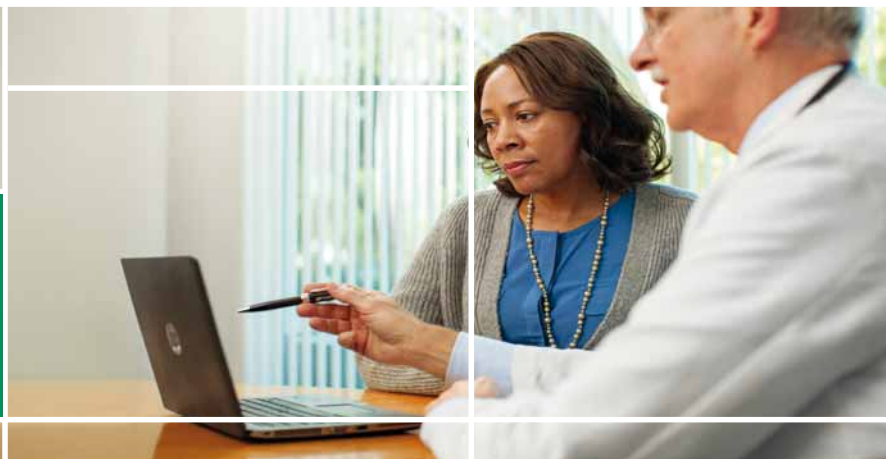
Další pobyt byl komplikován hnisavou sekrecí v okolí stomie, kde vznikla malá retenční kapsa. Řešeno lokálně, ale pro trvalé riziko dehiscence zavedena nazojejunální sonda a kontinuální doplňková enterální výživa diabetickou formulí. Během dvou týdnů došlo k úplnému zhojení rány, normalizaci laboratorních výsledků vč. proteinů, zrehabilitování nemocné a jejímu propuštění. Histologie z resekátu sigmoidu byla nakonec benigní.

Nádorová suspekce se u nemocné sice nakonec nepotvrdila, ale přesto je její příběh pro čtenáře instruktivní

- identifikací vysokého nutričního rizika a podřízením termínu operace intenzivní realimentaci a rehabilitaci,
- prodloužením započaté parenterální nutrice v doplňkové podobě do obnovení perorálního příjmu,
- včasnou identifikací malého perorálního příjmu a špatného hojení rány se zavedením doplňkové nazojejunální nutrice.

Praxi poučený čtenář ví, jak by tento příběh těžce podvyživené, staré a málo pohyblivé diabetičky skončil bez nutriční podpory, ale ví také, že standardem tato péče ještě není.

cobas® EGFR Mutation Test v2 (CE-IVD)



cobas® EGFR Mutation Test v2 identifikuje mutace v exonech 18, 19, 20 a 21 EGFR genu



COBAS a LIFE NEEDS ANSWERS jsou ochranné známky společnosti Roche.

©2016 Roche

Roche s.r.o.,
Diagnostics Division
Karlovo náměstí 17
120 00 Praha 2

www.roche-diagnostics.cz



Představujeme nový produkt:

cobas® EGFR Mutation Test v2, certifikovaný pro in vitro diagnostiku (CE-IVD).

Nový **cobas® EGFR Mutation Test v2 (CE-IVD)** identifikuje ve vzorku DNA izolovaném z plazmy nebo tkáně pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem (NSCLC) gen receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR). Test je rovněž užitečným nástrojem pro výběr pacientů s NSCLC vhodných k léčbě inhibitory EGFR tyrosinkinázy (TKI).

Přednosti testu

- **Široké pokrytí mutací** — **cobas® EGFR Mutation Test v2 (CE-IVD)** je založen na PCR v reálném čase a identifikuje 42 mutací v exonech 18–21, včetně L858R, L861Q a mutace pro rezistenci na TKI, T790M.
- **Vhodný pro vzorky plazmy i tkáně** — **cobas®** test je určen jak pro testování vzorků plazmy, tak tkáně a umožňuje testovat současně oba druhy vzorků na jedné destičce. Firma Roche rovněž investovala do vývoje cell-free DNA (cfDNA) izolačního kitu optimalizovaného pro extrakci volné DNA z plazmy.
- **Kontinuální pracovní postup od izolace k výsledku** — Aby byla zajištěna plynulá integrace kitu **cobas® EGFR Mutation Test v2** do již existujících laboratorních postupů, navázala firma Roche na úspěšný EGFR test první generace. Při testování DNA z plazmy trvá celý pracovní postup od izolace DNA k získání výsledku méně než čtyři hodiny. Při testování vzorku tkáně je celý proces hotový za méně než osm hodin.
- **Semi-Quantitative Index (SQI)** — pro testování vzorků plazmy jsme do výsledného reportu testu **cobas® EGFR Mutation Test v2** zařadili novou hodnotu, tzv. semi-quantitativní index (Semi-Quantitative Index — SQI). Tato hodnota vyjadřuje změnu množství mutované volné DNA (cfDNA) ve vzorku. Při opakovaném testování pomocí EGFR mutačního testu umožňuje hodnota SQI určit tendenci v progresi nádoru.

Pro více informací o produktech na detekci EGFR mutace

- navštivte <http://molecular.roche.com>,
- kontaktujte svého obchodního zástupce,
- napište nám na: prague_marketing.propagace@roche-diagnostics.cz.

cobas®
Life needs answers

Zpráva z European Cancer Congress 2015

Cílená biologická kombinační léčba prodloužila celkové přežití u metastatického melanomu

Kulhavý J.

Redakce AM Review, Praha

Maligní metastatický melanom je prognosticky velmi nepříznivé onemocnění, jen asi pětina pacientů v časném klinickém stadiu přežívá po dobu pěti let od diagnózy. Zároveň se však jedná o malignitu, která ve své léčbě zaznamenala v uplynulém desetiletí největší pokrok. A i když se maligní melanom v těchto dnech nejčastěji skloňuje v souvislosti s imunoterapií inhibitory PD-1, významných úspěchů po identifikaci specifických mutací dosahuje i cílená biologická léčba tyrozinkinázovými inhibitory.

Každý rok je ve světě diagnostikováno přes 200 000 (dle odhadu GLOBOCAN 2012) nových případů melanomu. Přibližně polovina z nich má přítomnou mutaci genu *BRAF*. V jejím důsledku zůstává trvale aktivovaná signální dráha RAS/RAF/MEK/ERK. Aktivovaná rodina serin/threoninových kináz RAF a MEK následně aktivuje další MAP kinázy (podle nichž se celá signální dráha často označuje i jako MAPK), které se fosforylují, translokují do jádra buňky a zde přezvou řízení genové transkripce. Typickým zhoubným nádorem, v jehož rozvoji může hrát ústřední roli popsána deregulace signální dráhy MAPK, je právě maligní melanom.

Dva inhibitory zasáhnou více signálních drah

Identifikace řídící mutace molekulárně genetickým testováním je prediktorem úspěšnosti biologické léčby tyrozinkinázovými inhibitory – v případě metastatického melanomu receptorovým inhibitem serin/threoninové kinázy *BRAF* dabrafenibem (Tafinlar, GSK/Novartis). Bohužel nádor vůči němu dokáže poměrně rychle vyvinout rezistenci a exprimovat řadu jiných signálních molekul (např. PI3K/mTOR, PTEN, AKT, MEK, PDGFRβ aj.). Logická je tedy úvaha, že účinek dabrafenibu bude vyšší v kom-

binaci s některým z dalších tyrozinkinázových inhibitorů cílených na potlačení jiných signálních drah zapojených do procesu nádorového bujení. Takového partnera našel dabrafenib v trametinibu (Mekinist, GSK/Novartis) – první molekule selektivně cílené na proteinkinázu MEK.

V průběhu vídeňského kongresu ECC byla představena nová data výsledků léčby kombinací dabrafenibu s trametinibem v klinické studii fáze III COMBI-v. Vzhledem k tomu, že zmíněná kombinace byla schválena Evropskou komisí pro léčbu pacientů s metastazujícím melanomem s přítomnou mutací V600 genu *BRAF* pouhý měsíc před konáním kongresu, těšila se tato část odborného programu mimořádnému zájmu přítomných onkologů.

„Je pozoruhodné vidět, kolik pacientů s metastazujícím melanomem s mutací V600 genu *BRAF* si ve studii COMBI-v udrželo dlouhodobou léčebnou odpověď a jak dramaticky se u nich snížilo riziko úmrtí v porovnání s monoterapií samotným inhibitorem *BRAF* kinázy vemurafenibem,“ uvedla prezentaci výsledků dr. Caroline Robertová, PhD., z Institutu Gustave Roussy, Villejuif, Francie. „Jedná se přitom již o druhou klinickou studii fáze III, v níž kombinace dabrafenibu s trametinibem prokázala významný přínos v podobě prodloužení

Tato aktualita byla podpořena společností Novartis.



Jan Kulhavý

AM Review

Ambit Media, a. s.

Klicperova 604/8

150 00 Praha 5

e-mail: jan.kulhavy@ambitmedia.cz

Obdrženo/Submitted: 20. 11. 2015

doby celkového přežití nemocných s maligním melanomem,“ odkázala auditorium na výsledky jiné studie (z téhož výzkumného programu) COMBI-d prezentované letos na jaře v průběhu výročního vědeckého zasedání Americké společnosti klinické onkologie (ASCO) v Chicagu.

Jen pro připomenutí: ve studii COMBI-d byla u 423 nemocných s metastazujícím melanomem s přítomnou mutací V600 genu *BRAF* porovnávána účinnost a bezpečnost kombinace dabrafenibu s trametinibem oproti monoterapii dabrafenibem samotným. V primárním cíli, kterým byla doba dogrese onemocnění, bylo v rameni s kombinační léčbou dosaženo mediánu 11 vs. 8,8 měsíce v rameni s monoterapií. Celková míra léčebných odpovědí činila 69 vs. 53 % a medián doby trvání odpovědi byl 12,9 vs. 10,6 měsíce.

Nejdůležitější byl ve finální analýze studie COMBI-d ovšem údaj o délce celkového přežití. Zatímco nemocní, kteří užívali pouze dabrafenib, přežívali v mediánu 18,7 měsíce, ti s kombinační léč-

bou s přidáním trametinibu dosáhli střední doby celkového přežití 25,1 měsíce (HR 0,71; $p = 0,011$).

Prokazatelně delší a kvalitnější život s dabrafenibem + trametinibem

Ale zpět do Vídně k dvouramenné otevřené studii fáze III COMBI-v a k aktuálně prezentovaným výsledkům účinnosti a bezpečnosti kombinace dabrafenibu s trametinibem – tentokrát ve srovnání s monoterapií jiným inhibítor BRAF kinázy vemurafenibem – v léčbě metastatického neresekovatelného maligního melanomu s mutací V600 genu *BRAF*.

Kombinace ve studii COMBI-v prokázala v primárním cíli statisticky významné prodloužení doby celkového přežití a 34% snížení relativního rizika úmrtí (medián 25,6 měsíce s kombinací vs. 18 měsíců s vemurafenibem, HR 0,66; $p < 0,001$). Dvouletého přežití dosáhlo 51 % pacientů užívajících kombinaci oproti 38 % nemocných s vemurafenibem v monoterapii. Kromě toho medián

míry dosažení celkové léčebné odpovědi činil 65,6 % u pacientů s kombinací oproti 52,8 % u nemocných s vemurafenibem v monoterapii a střední doba trvání léčebné odpovědi byla 13,8 vs. 8,5 měsíce.

Bezpečnostní výsledky ve studii COMBI-v byly konzistentní s profilem pozorovaným v předchozích klinických studiích a nebyla identifikována žádná nová bezpečnostní rizika. Nejčastějšími (přítomnými u ≥ 30 % léčených osob) nežádoucími účinky v rameni s kombinací dabrafenibu s trametinibem byly pyrexie, nauzea, diarea a zimnice. Častější při kombinační léčbě oproti vemurafenibu v monoterapii byly pyrexie (53 vs. 21 %) a krvácivé příhody (18 vs. 7 %).

Naopak nižší byl v rameni s kombinační léčbou dabrafenibem s trametinibem oproti vemurafenibu v monoterapii výskyt vyrážky (22 vs. 43 %), fotosenzitivní reakce (4 vs. 22 %), hand-foot syndromu (4 vs. 25 %), kožní papilomatózy (2 vs. 23 %), dlaždicobuněčných karcinomů a keratoakantomů (1 vs. 18 %)

a hyperkeratózy (4 vs. 25 %). Míra přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků byla podobná mezi oběma léčenými skupinami (13 % s kombinací dabrafenibu s trametinibem vs. 12 % ve skupině s monoterapií vemurafenibem).

Ve Vídni byla představena i analýza studie COMBI-v zaměřená na kvalitu života pacientů. Bylo prokázáno její statisticky i klinicky významné zlepšení při užívání kombinace dabrafenibu s trametinibem oproti vemurafenibu v monoterapii, a to jak v doménách subjektivního vnímání celkového zdravotního stavu, fyzického či společenského fungování, tak ve specifických parametrech, jako jsou bolest, nespavost či ztráta chuti k jídlu.

„Cílená biologická léčba kombinací dabrafenibu s trametinibem tak potvrdila a upevnila své postavení standardu léčby pacientů s melanomem s přítomností mutace V600 genu *BRAF*,“ mohla konstatovat závěrem dr. Caroline Robertová.

Převzato z AM Review 22/2015.

Informace z České onkologické společnosti

Zápisy ze schůzí výboru České onkologické společnosti konaných 15. 12. 2015 ve VFN a 19. 1. 2016 ve FN v Motole v Praze naleznete na **www.linkos.cz**.

Aktuality z odborného tisku

Upfront Genotyping of DPYD*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: a Safety and Cost Analysis

Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A et al.

J Clin Oncol 2016; 34(3): 227–234. doi: 10.1200/JCO.2015.63.1325. PubMed PMID: 26573078.



Komentář

Fluoropyrimidiny jsou často užívanými léky v protinádorové terapii. Polymorfismus fluoropyrimidinového metabolizačního enzymu dihydropyrimidin dehydrogenázy (DPD, DPYD*2A) je spojen se závažnou, až život ohrožující toxicitou indukovanou fluoropyrimidiny. Studie hodnotící 2 038 pacientů se zabývá proveditelností, bezpečností a náklady na dávkování fluoropyrimidinů založeném na DPYD*2A genotypu. Pacienti, u nichž byl předpoklad podání fluoropyrimidinové terapie, byli prospektivně testováni, celkem bylo zachyceno 22 (1,1 %) pacientů s heterozygotním polymorfismem DPYD*2A, u kterých byla zahájena tato léčba v redukci o 50 a více % standardní dávky, a následně byly dávky titrovány dle tolerance. Soubor byl pak porovnán s historickými kontrolami. Riziko toxicity stupně ≥ 3 bylo významně sníženo ze 73 % (95% CI 58–85 %) na 28 % (95% CI 10–53 %; $p < 0,001$), riziko úmrtí pak z 10 na 0 %. Kromě toho průměrné celkové náklady na léčbu byly u screenovaných pacientů nižší (2 772 €) než u nescreeovaných (2 817 €).

Závěrem autoři uvádějí, že upravené dávkování fluoropyrimidinů na základě DPYD*2A genotypu vede k signifikantně bezpečnějším podávání fluoropyrimidinů, a zdá se, že vede i k úspoře finančních prostředků.

FDA Approves First Emergency Treatment for Overdose of Certain Types of Chemotherapy

Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm476919.htm>
[citováno 21. ledna 2016].



Komentář

V prosinci roku 2015 byl FDA schválen nový preparát pro léčbu toxicity fluoropyrimidinových derivátů (5-fluorouracil, kapecitabin). Jedná se o uridin triacetát (Vistogard, Wellstat Therapeutics Corporation), schválený pro léčbu pacientů se závažnou nebo život ohrožující toxicitou do čtyř dnů od podání chemoterapie. Schválení bylo založeno na základě dat ze dvou studií zahrnujících 135 pacientů, u kterých došlo k rozvoji závažné nežádoucí reakce během 96 hod po podání 5-fluorouracilu či kapecitabinu. V případě předávkování přeživalo po podání antidota během následujících 30 dní 97 % pacientů, v případě rozvoje závažné toxicity přeživalo ve stejné době 89 % nemocných. Lék není doporučován pro méně závažné nežádoucí účinky, protože snižuje efektivitu fluoropyrimidinů. Nejčastějším nežádoucím účinkem uridin triacetátu je zvracení, průjem a nevolnost.

Role of Chemoradiotherapy in Elderly Patients with Limited-stage Small-cell Lung Cancer

Corso CD, Rutter CE, Park HS et al.

J Clin Oncol 2015; 33(36): 4240–4246. doi: 10.1200/JCO.2015.62.4270. PubMed PMID: 26481366.



Komentář

Cílem publikace uveřejněné v JCO v prosinci 2015 bylo sledování výsledků efektivity terapie starších pacientů léčených pro limítované stadium malobuněčného karcinomu plic pouze chemoterapií či kombinací chemo- a radioterapie.

Celkem bylo analyzováno 8 637 pacientů ve věku 70 let a starších, v klinickém stadiu I–III, kteří byli léčeni v letech 2003–2011. Pouze chemoterapii dostávalo 3 775 (43,7 %) z nich a 4 862 (56,3 %) bylo léčeno kombinací chemo- a radioterapie. Využití chemoradioterapie bylo spojeno s rostoucím celkovým přežitím (overall survival – OS) ve srovnání s podáním pouze chemoterapie (medián OS 15,6 vs. 9,3 měsíce; tříleté OS 22,0 vs. 6,3 %; log-rank $p < 0,001$; Cox $p < 0,001$). Analýza podмноžiny pacientů léčených kombinací chemo- a radioterapie prokázala, že pacienti mají benefit spíše z konkomitantní chemoradioterapie než ze sekvenčního podání (medián OS 17,0 vs. 15,4 měsíce; log-rank $p = 0,01$). Výsledky studie dle autorů naznačují, že chemoradioterapie by měla být přednostní strategií u těch starších pacientů, u kterých se očekává, že budou schopni dobře tolerovat toxicitu kombinované léčby.

Abiraterone Acetate, Exemestane or the Combination in Postmenopausal Patients with Estrogen Receptor-positive Metastatic Breast Cancer

O'Shaughnessy J, Campone M, Brain E et al.

Ann Oncol 2016; 27(1): 106–113. doi: 10.1093/annonc/mdv487. PubMed PMID: 26504153.



Komentář

Studie, která testovala, zda kombinovaná inhibice androgenní biosyntézy abirateron acetátem společně s prednisonem a syntézy estradiolu exemestanem může být klinicky přínosem pro postmenopauzální pacientky v předchozím léčené nesteroidními inhibitory aromatázy (non-steroidal aromatase inhibitor – NSAI) pro metastatický karcinom prsu, byla publikována v lednu v *Annals of Oncology*. Celkem 297 žen bylo rozděleno do skupin léčených jednou denně 1 000 mg abirateron acetátu a 5 mg prednisonu vs. abirateron acetát + exemestan 25 mg oproti samotnému exemestanu 25 mg. Nebyl shledán žádný významný rozdíl v přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) skupiny léčené abirateronem proti skupině léčené exemestanem (3,7 vs. 3,7 měsíce, HR 1,1; 95% CI 0,82–1,60; $p = 0,437$) nebo kombinací abirateron + exemestan vs. exemestan (4,5 vs. 3,7 měsíce, HR 0,96; 95% CI 0,70–1,32; $p = 0,794$). Přidáním abirateronu k exemestanu nedošlo u pacientek s estrogen pozitivními receptory metastatického karcinomu prsu předléčeného NSAI ke zlepšení PFS v porovnání s léčbou samotným exemestanem.

Cancer Survivorship Symposium (CSS) Advancing Care and Research: Abstract 130

Presented on 15th January 2016.



Komentář

Periferní neuropatie je jedním z velmi častých nežádoucích účinků chemoterapie, kterým trpí po dokončení chemoterapie kolem 45 % žen, které chemoterapii z nejrůznějších důvodů podstoupily. Předpokládá se, že 53–87 % všech pacientů léčených chemoterapií mělo někdy symptomatologii CIPN (chemotherapy-induced peripheral neuropathy). Jedná se o jeden z nejčastěji podceňovaných a taktéž podhlášených nežádoucích účinků této léčby. Je třeba si uvědomit, že symptomatologie trvá měsíce a roky a významně interferuje s každodenním životem pacientů. Bohužel, informací o významu dlouhodobého trvání CIPN a dopadu na běžný život pacientů je málo. Studie, která objektivně kvantifikuje funkční důsledky CIPN u 462 žen, byla prezentována v rámci Cancer Survivorship Symposium v San Franciscu v lednu 2016. Byly zde hodnoceny pohybové schopnosti pacientek, které absolvovaly chemoterapii s vedlejším efektem CIPN, a ty byly porovnány s pohybovými schopnostmi neléčených žen. Jak studie ukazuje, nejedná se pouze o obtěžující symptomatologii, ale CIPN snižuje i fyzické možnosti, čímž zvyšuje riziko např. pádů, ale i obecně schopnost postarat se o sebe a rodinu, což zasahuje do běžného života vyléčených pacientek významněji, než jsme si dosud uvědomovali. Závěrem autoři shrnují, že je bezpochyby třeba minimalizovat vznik symptomatologie CIPN a indikovat adekvátní rehabilitační léčbu pro ty, u kterých se již symptomatologie vyvinula.

Watch-and-wait Approach versus Surgical Resection after Chemoradiotherapy for Patients with Rectal Cancer (the OnCoRe Project): a Propensity-score Matched Cohort Analysis

Renehan AG, Malcomson L, Emsley R et al.

Lancet Oncol 2015. pii: S1470-2045(15)00467-2. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00467-2. PubMed PMID: 26705854.



Komentář

Přístupem aktivního sledování u pacientů s karcinomem rekta, kteří podstoupili chemoradioterapii, se zabývala studie publikovaná v prosinci 2015 v časopise *Lancet Oncology*. Celkem bylo hodnoceno 259 pacientů léčených v období 2011–2013. Pacientům, kteří dosáhli kompletní remise, bylo nabídnuto aktivní sledování, pacienti, u kterých nebyl tento efekt terapie prokázán, pak podstoupili resekci. Sledování probíhalo v podobě digitálního rektálního vyšetření, MRI pánve v intervalech 4–6 měsíců první dva roky a dále CT hrudníku, břicha, pánve a hladiny CEA.

Z 259 pacientů dosáhlo kompletní remise 31, k nim bylo přiřazeno ještě dalších 98 pacientů do skupiny watch and wait prostřednictvím OnCoRe registru. Z těchto 129 pacientů (medián follow-up 33 měsíců) mělo 44 (34 %) recidivu, 36 (88 %) z nich v podobě nemetastatického onemocnění. Více než 60 % pacientů ze skupiny aktivního sledování tak bylo ušetřeno závažného chirurgického výkonu. V porovnávací analýze (109 pacientů v každé léčebné skupině) nebyly zaznamenány žádné rozdíly v tříletém období bez příznaků choroby (disease-free survival – DFS) mezi aktivním sledováním a chirurgickou resekci (88 vs. 78 %; $p = 0,043$). Nebyl zaznamenán ani rozdíl v tříletém celkovém přežití (overall survival – OS) (96 vs. 87 %; $p = 0,024$). Naproti tomu pacienti sledovaní strategií watch and wait měli významně lepší tříleté přežití bez kolostomie, než tomu bylo u těch, kteří absolvo-

vali chirurgickou resekci (74 vs. 47 %; HR 0,445, 95% CI 0,31–0,63; $p < 0,0001$). Nezanedbatelná část pacientů s karcinomem rekta se při využití strategie aktivního sledování vyhnula zásadnímu chirurgickému výkonu v podobě permanentní kolostomie bez ztráty onkologické bezpečnosti v následujícím tříletém období.

Outcomes after Stereotactic Body Radiotherapy or Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma

Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y et al.

J Clin Oncol 2015. pii: JCO614925. PubMed PMID: 26628466.



Komentář

Využití radiofrekvenční ablace (RFA) a stereotaktické radioterapie (SBRT) u pacientů s inoperabilním nemetastazujícím hepatocelulárním karcinomem (hepatocellular carcinoma – HCC) analyzovala studie publikovaná v JCO v listopadu 2015. Celkem bylo sledováno 224 pacientů, kteří byli léčeni v období 2004–2012, RFA byla aplikována u 161 pacientů na 249 nádorů, SBRT u 63 pacientů na 83 nádorů. Charakteristiky pacientů byly u obou skupin obdobné.

Jedno- a dvouletý interval FFLP (freedom from local progression) pro nádory léčené RFA byl 83,6 a 80,2 %, u pacientů léčených SBRT 97,4 a 83,8 %. Celkové přežití jeden a dva roky po léčbě bylo 70 a 53 % u pacientů léčených RFA a 74 a 46 % u nemocných léčených SBRT. Závěrem autoři shrnují, že obě metody – jak RFA, tak i SBRT – jsou efektivní lokální možnosti léčby nemetastatického inoperabilního HCC. I když se jedná o retrospektivní údaje, SBRT se zdá být efektivní terapií 1. linie inoperabilního HCC větších rozměrů.

Special Issue Global Cancer Medicine

Shulman LN, Mok TS.

J Clin Oncol 2016; 34(1): 1–2. doi: 10.1200/JCO.2015.64.6067. PubMed PMID: 26578609.



Komentář

Koho trápí potíže, se kterými se potýká v rámci péče o pacienty s maligními tumory při své medicínské praxi v ČR, ten může své chmury zahnat při četbě speciálního čísla JCO věnovaného celosvětové péči o onkologicky nemocné a její dostupnosti v nejrůznějších částech světa, jako je např. subsaharská Afrika či Jižní Amerika.

Články vybrala a komentovala

MUDr. Jana Halámková, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Docentce MUDr. Janě Prausové, Ph.D., v přátelství a s obdivem

Koutecký J.

Zastávám názor, že laudace k životnímu jubileu nemá být suchým výčtem dat, která lemují oslavencovu kariéru. Nemůže jím být zvláště tenkrát, když gratulant jubilanta dobře zná a sleduje jeho život po dlouhá léta. Taková je situace vztahu doc. Prausové, pro mne Jany, a mne.

Jana promovala na tehdejší Fakultě všeobecného lékařství v červenci roku 1981 a už 1. srpna nastoupila na radiologické oddělení Fakultní nemocnice v Motole. Byl jsem v té době primářem oddělení dětské onkologie a od toho roku jsme zůstali oba dva nemocnici věrní. Setkáváme se 35 let. Ta mi dala dokonale ji poznat jak po stránce odborné, tak z pohledu jejího člověčenství. To mě opravňuje podat o ní zasvěcené svědectví.

Dnes už si nikdo nedovede představit, za jakých podmínek Jana vstoupila do klinické praxe. Za protektorátu Němci postavený přízemní barákový špitál, nejmenší klinické pracoviště v nemocnici vybavené 19 lůžky, třemi lékaři a rentgenovým a césiovým zářičem. Po zemi běhali rusové a švábi a trvalými hosty byli potkani. Nebylo by se co divit, kdyby mladá, začínající lékařka utekla, navíc deprimovaná tristními léčebnými výsledky.

Ne tak Jana. Zmíněné okolnosti jí byly výzvou, která jejím zaníceným zájmem a soustavným vzděláváním přinášela vzestup. Vzpomínám, jak těžké chvíle jsem jí připravoval i já. Obě onkologická pracoviště, dospělých i dětí, trpěla nedostatkem lékařů. Noční i víkendové služby sloužil každý z rozhodnutí ředitelství na obou odděleních. Živě si představuji úzkost Jany, když ji v noci sestra zavolala k nemocnému kojenci. Ale netrvalo to dlouho a obešlo se to bez maléru.

Jana se první léta věnovala radioterapii (I. a II. atestace 1985, resp. 1990), ale stále silněji ji přitahovala onkologie.



Už v roce 1990 se stala primářkou oddělení, na kterém začínala. V roce 2000 složila atestaci z klinické onkologie. Úroveň diagnosticko-terapeutické péče, při spolupráci s ostatními motolskými pracovišti, se plynule zvyšovala, a byly to dvě okolnosti, které zásadně ovlivnily motolskou onkologii – otevření dokonale vybaveného radioterapeutického pracoviště v nově postaveném pavilonu (na kterém se začaly ozařovat děti, které jsme do té doby rozváželi k radioterapii po různých pražských nemocnicích – 1997) a otevření 57lůžkového pracoviště v „moderním monobloku“ s 30lůžkovým stacionářem (1998), které bylo ustaveno roku 2013 Onkologickou klinikou a Jana jmenována jeho přednostkou. Řídí pracoviště s 30 lékaři a v úhrnu více než 100 pracovníků a řídí je dobře.

V plynoucích letech plnila vědecko-pedagogické úkoly. Stala se odbornou asistentkou 2. lékařské fakulty UK v Praze (1991), vedoucí komplexního onkologického centra FN v Motole (2006), získala titul Ph.D. (2008) a stala se docentkou klinické onkologie (2012). Pod-

mínky pro dosažení kariéry byly pro ni nesrovnatelně těžší než pro ty, kteří jí dosahovali na velkých pracovištích s tradicí. Dokladem respektu, kterého v onkologické obci dosáhla, je skutečnost, že byla v roce 2015 zvolena předsedkyní České onkologické společnosti ČLS JEP. U všeho, čím procházela, jsem byl, o jejím úsilí a překonávání překážek, které zdolávala, vím více než ostatní.

Jistě nemusím v přiděleném rozvahovém limitu laudace rozvádět odbornou úroveň Jany a pracoviště, které vybudovala téměř z ničeho. Za podstatné považuji zmínit její člověčenství. Kdysi jsem viděl její fotografii z dívčích let, na které se vznáší v jakési krasobruslařské kreaci vysoko nad ledovou plochou. Z té výšky se v dalším životě snesla na zem, aby nejen svojí odborností, ale i svým pojetím života, přístupem k nemocným, spolupracovníkům a studentům svůj lidský postoj doložila. Je přísná, ale s odzbrojující laskavostí, je vnímavá ke složitým problémům, které život přináší, je vstřícná, naslouchající a ochotná kdykoliv přispět svou pomocí všude, kde je třeba.

I když v osobním životě čelila krutým situacím, nezlomily ji, vyšla z nich plná energie a radosti ze života a práce. Vídáme se často, často spolu „probíráme svět“, často ji zatěžují přímlyvami za dospělé nemocné, kteří mě požádají o pomoc. Ona mě „obtěžuje“ letos už po 18. výzvou k úvodní přednášce na jí pořádaných Motolských dnech. Všechna ta „často“ provázejí naše přátelství (při ge-

neračným rozdílu 25 let), stejně jako vřidnost, úsměv a souznění. Život každého člověka je o vztazích. Můj vztah s Janou patří k těm šťastným. Vám, kteří moji laudaci dočítáte, přeji co nejvíce takových vztahů, jaký je ten náš. Milé Janě přeji, aby jí bylo na světě dobře v soukromém i v profesním životě. Aby ji měli rádi ti, které má ráda, a aby ji těšilo všechno, co má ráda. Lidský věk se

dlouží, takže se má na co těšit do mnoha dalších let.

Ad multos annos, milá Jano.

*Tvůj
Josef (Peťa) Koutecký*

*prof. MUDr. Josef Koutecký, DrSc.
Klinika dětské hematologie a onkologie
2. LF UK a FN v Motole, Praha*

VYHLÁŠENÍ VÝSLEDKŮ

SOUTĚŽE NA PODPORU AUTORSKÝCH TÝMŮ PUBLIKUJÍCÍCH V ZAHRANIČNÍCH ODBORNÝCH TITULECH

Vítězným autorským týmem je:

Havranek O., Kleiblova P., Hojny J., Lhota F., Soucek P., Trneny M., Kleibl Z.

Association of Germline *CHEK2* Gene Variants with Risk and Prognosis of Non-Hodgkin Lymphoma

PLoS One 2015; 10(10): e0140819. doi: 10.1371/journal.pone.0140819.

citovaná práce z Klinické onkologie

Dusek L., Muzik J., Gelnarova E., Finek J., Vyzula R., Abrahamova J.

Cancer Incidence and Mortality in the Czech Republic.

Klin Onkol 2010; 23(5): 311–324.

Redakce bude kontaktovat prvního autora.

Blahopřejeme!

**KLINICKÁ
ONKOLOGIE**


ambit media®

Onkologie v obrazech

Angiosarkom prsu po radioterapii před 11 lety

Fait V.¹, Šlampa P.²

¹ Klinika operační onkologie LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

² Klinika radiační onkologie LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

Pacientka (60 let), 12 let po komplexní terapii karcinomu prsu vlevo. V roce 2004 stav po parciální mastektomii s disekcí axily, s nálezem G1 smíšeného ductálního a lobulárního karcinomu, ER a PR 100 %. Her2 negativní, s metastázami ve dvou axilárních uzlinách, v jedné s transkapsulární propagací.

Pro nedostatečný resekční okraj následná doresekce, poté adjuvantní chemoterapie režimem FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyklofosfamid), podáno šest sérií, následně ozáření levé mammy a svodné lymfatické oblasti dávkou 50 Gy v 25 frakcích a s boostem na ob-

last lůžka dávkou 14 Gy v sedmi frakcích. Následně hormonoterapie Tamoxifenem a dále byla sledována.

V lednu 2016 přichází pro několik měsíců trvající „hematom“ na levém prsu, který se průběžně zvětšoval a zmenšoval. USG vyšetření a mamografie nepřínosné. Klinické vyšetření naopak nutí k okamžitému podezření na angiosarkom. Pro podezření na možný angiosarkom bezprostředně odebrána kožní biopsie, která potvrzuje angiosarkom, G1. Následuje radikální chirurgické řešení formou simplexní mastektomie vlevo, vzhledem k rozsahu makroskopického postižení bez nutnosti atypického výkonu.

Angiosarkom v terénu po radioterapii je relativně



doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

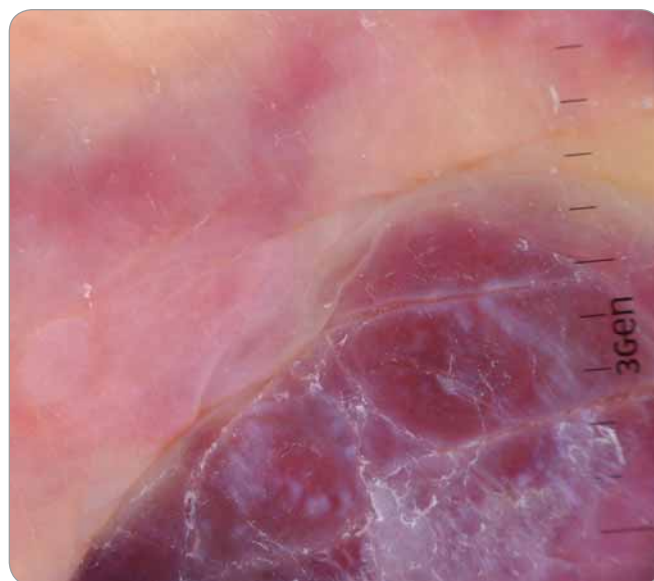
Klinika operační onkologie
LF MU a Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: inbox@vukfait.com

Obdrženo/Submitted: 31. 1. 2016

vzácný stav, nicméně poměrně typický, na který je nutno při výskytu neobvyklých eflorescencí v ozáření terénu vždy myslet a včas indikovat kožní biopsii. Vzhledem k radio- a chemorezistenci je časná diagnostika velmi důležitá, neboť pouze včasný radikální chirurgický výkon dává šanci na zvládnutí onemocnění.



Obr. 1. Celkový pohled.



Obr. 2. Dermatoskopický pohled, diagnosticky nepřínosný.

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 2016.
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 1/2017.

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:



Zkrácená informace o léčivém přípravku.

KEYTRUDA 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Léková forma: Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:**

Léčivá látka: Pembrolizumabum. **Pomocné látky:** Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát hydrochloridu histidinu. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je v monoterapii indikován k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých.

Dávkování a způsob podání:

Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA je 2 mg/kg podávaná intravenózně po dobu

30 minut každé 3 týdny. Pacienty je nutno přípravkem KEYTRUDA léčit do progresu nemoci nebo do vzniku nepřijatelné toxicity.

Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienty s počátečními známkami progresu nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progresu nepotvrdí. Přípravek KEYTRUDA je nutno trvale vysadit: při toxicitě stupně 4 kromě endokrinopatií, které jsou

zvládnuty substitučními hormony; pokud během 12 týdnů nelze snížit dávku kortikosteroidů na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den; pokud se toxicita související s léčbou během 12 týdnů po poslední dávce přípravku KEYTRUDA nesníží na stupeň 0 – 1; pokud se podruhé objeví jakákoli příhoda závažnosti stupně ≥ 3 ; při pneumonitidě stupně 3 nebo 4, nebo recidivující stupně 2;

kolitidě stupně 4; nefritidě stupně ≥ 3 s kreatininem ≥ 3 násobku ULN; hepatitidě s AST nebo ALT > 5 násobek ULN nebo celkovým bilirubinem > 3 násobek ULN (stupeň ≥ 3); v případě jaterních metastáz se zvýšením AST nebo ALT stupně 2 při zahájení léčby, hepatitidě s AST nebo ALT stoupane o $\geq 50\%$ a trvá ≥ 1 týden; reakcí spojené s infuzí stupně 3 nebo 4. Přípravek KEYTRUDA je nutno dočasně vysadit (než se nežádoucí účinky zlepší na stupeň 0 – 1); při: pneumonitidě stupně 2; kolitidě stupně 2 nebo 3; nefritidě

stupně 2 s kreatininem $> 1,5$ až 3násobek horní hranice normálu (ULN); symptomatické hypofyzitidě; hepatitidě s aspartátaminotransferázou (AST) nebo alaninaminotransferázou (ALT) > 3 až 5násobek ULN nebo celkový bilirubin $> 1,5$ až 3násobek ULN (stupeň 2). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:**

Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků.

Těhotenství, kojení: Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku mají během léčby pembrolizumabem a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté ($\geq 1/10$): průjem, nauzea, vyrážka, pruritus, artralgie, únava. Časté ($\geq 1/100$ až $1/10$): anémie, trombocytopenie, hypofyzitida, hypertyreóza, hypotyreóza, snížená chuť k jídlu, dehydratace, bolest hlavy,

dysgeuzie, periferní neuropatie, závrať, parestezie, suché oko, vertigo, nával horka, pneumonitida, dyspnoe, kašel, kolitida, zvracení, břišní bolest, zácpa, suchá ústa, břišní distenze, těžké kožní reakce, vitiligo, suchá kůže, erytém, ekzém, hyperhidróza, hypopigmentace kůže, alopecie, myalgie, svalová slabost, muskuloskeletální bolest, bolest v končetině, bolest zad, artritida, svalové spasmy, muskuloskeletální ztuhlost, astenie, pyrexie, zánět sliznice, periferní edém, onemocnění podobající se chřipce, třesavka, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alaninaminotransferáza, snížená hmotnost, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, reakce spojené s infuzí. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Uchovávání:** V chladničce ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$). **Balení:** 15ml injekční lahvička á 50 mg pembrolizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/001. **Datum poslední revize textu:** 17/07/2015.

Způsob výdeje: Vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Úhrada zatím nebyla stanovena. **Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.**

Reference: 1. SPC přípravku Keytruda, 2015.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Evropská 2588/33a, 160 00 Praha 6, Česká republika
Tel.: +420 233 010 111, Fax: +420 233 010 133
E-mail: dpoc_czechslovak@merck.com, www.msd.cz

MSD Oncology

ONCO-1158042-0000

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. Rudolf Nenutil, CSc.
MUDr. Jiří Novák

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
MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Brno
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
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 2016

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 2016 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, MBA, 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. 2. 2016.



CZ1602432171/02/2016

KEYTRUDA

je v monoterapii indikována k léčbě pokročilého
(neresekovatelného nebo metastazujícího)
melanomu u dospělých.¹



MSD Oncology